

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ
НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК 618.3:616-009.12

**КОВАЛЁВ
Егор Владимирович**

**ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА,
АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Витебск, 2016

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

- Научный руководитель:** **Занько Юрий Валерьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный медицинский университет»
- Официальные оппоненты:** **Воскресенский Сергей Львович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
- Захаренкова Татьяна Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»
- Оппонирующая организация:** УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита состоится 03 мая 2016 г. в 14:00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.03 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023 г. Витебск, пр-кт Фрунзе, 27; тел. 8 (0212) 23-01-07.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан « ____ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор

Н.И. Киселева

ВВЕДЕНИЕ

Наличие задержки роста плода (ЗРП) определяет более высокую неонатальную заболеваемость, которая в 8 раз выше, чем у новорожденных с нормальной массой тела [Анастасьева В.Г., 1996], частота осложнений со стороны ЦНС регистрируется в 15,9% случаев [Pasquale Florio, 2006]. Также известно, что у детей, рожденных с задержкой роста, на 40% повышен риск заболевания сахарным диабетом 2-го типа [Воронцов И.М., 2000], в 3 раза увеличен риск возникновения артериальной гипертензии [Law С.М, 2002], метаболического синдрома в зрелом возрасте [Halt R.I., 2002; Jaquet, D., 2000].

В настоящее время ультразвуковая фетометрия является единственным доступным диагностическим подходом к выявлению и верификации ЗРП, однако она обладает рядом ограничений в виде низкой чувствительности и специфичности, что обуславливает значительное количество ошибочных заключений и, как следствие, полипрагмазию и неверную тактику ведения беременности [Unterscheider J., 2013].

Нет единого мнения специалистов в отношении лечебной тактики при выявленной ЗРП. Ряд исследователей подчеркивают необходимость медикаментозной коррекции данного осложнения беременности [Hui L., 2008, Зайналова С.А, 2014], другие отвергают такую опцию как неэффективную и обсуждают только срок оптимального родоразрешения [Giuliano N., 2014; Lee V.R., 2015].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнялась в рамках Государственной программы научных исследований по теме «Изучение новых патогенетических механизмов формирования фетоплацентарной недостаточности при различных видах акушерской, гинекологической и экстрагенитальной патологии (внутриутробные инфекции, синдром задержки развития плода, анемия, гиперпластические процессы мио- и эндометрия, бесплодие) с целью разработки новых протоколов диагностики, лечения и профилактики» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, № государственной регистрации 20114735 от 16.11.2011 г., сроки выполнения – 01.01.2011 г. – 31.12.2013 г.) и Государственной программы комплексных научных исследований по

теме: «Диагностика и лечение патологии матки, постменопаузальных расстройств и нарушений гемодинамики при беременности, осложненной фетоплацентарной недостаточностью, артериальной гипертензией, соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, № государственной регистрации 20130059 от 01.02.2013 г., сроки выполнения – 01.01.2013 г. – 31.12.2017 г.). Настоящее исследование проводилось с полным и точным соблюдением Постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 ноября 2008 г. № 205 «Об утверждении Инструкции о порядке создания и деятельности комитетов (комиссий) по вопросам медицинской этики и деонтологии».

Цель и задачи исследования

Цель исследования: оптимизация акушерской тактики при ведении беременности у женщин с задержкой роста плода на основании повышения эффективности антенатального прогнозирования и патогенетически обоснованных диагностических критериев формирования задержки роста плода.

Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Изучить состояние проблемы задержки роста плода (распространенность, факторы риска, исходы беременности) в Республике Беларусь за 2007-2014 гг.

2. Определить патогенетические механизмы формирования задержки роста плода, связанные с реакцией эндотелия, процессами перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности сыворотки крови.

3. Выявить прогностические пороги концентрации интерлейкина-10, интерлейкина-23, С-реактивного белка, индуцибельной NO-синтазы в сыворотке венозной крови пациентов, беременность у которых осложнилась задержкой роста плода.

4. Исследовать особенности реакции плода на замедление реализации генетически детерминированного потенциала роста концентрации цистатина С и мочевой кислоты в сыворотке пуповинной крови пациентов, дети у которых родились маловесными к сроку гестации.

5. Оценить диагностическое значение простой фетометрии для диагностики и верификации задержки роста плода.

6. Оптимизировать акушерскую тактику при ведении беременности у пациентов с задержкой роста плода.

Объектом исследования явились беременные с задержкой роста плода и беременные с физиологически протекающей беременностью.

Предмет исследования: уровень циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме крови; процессы перекисного окисления липидов в сыворотке крови; содержание мочевой кислоты, цистатина С в сыворотке пуповинной крови; содержание С-реактивного белка, индуцибельной NO-синтазы, интерлейкина-10, интерлейкина-23 в сыворотке крови.

Научная новизна

Впервые проведен углубленный анализ проблемы ЗРП с изучением распространенности, факторов риска формирования и исходов беременности при данной патологии в Республике Беларусь за последние 8 лет (2007-2014 гг.) и установлено, что частота задержки роста плода в Республике Беларусь не имеет тенденции к снижению.

Выявлены этиологически наиболее значимые факторы риска развития задержки роста плода до и во время беременности.

Раскрыты ведущие биохимические механизмы патогенеза задержки внутриутробного развития плода и новорожденного - интенсификация перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной защиты организма, что указывает на необходимость определения показателей, характеризующих данные процессы в группе пациентов высокого риска по формированию данного осложнения беременности.

Доказано, что истощение адаптации плода происходит в условиях усиления десквамации клеток эндотелия при снижении концентрации индуцибельной NO-синтазы в сыворотке крови беременных. Прогностически значимым диагностическим критерием декомпенсации является увеличение количества ЦЭК более 17 клеток/100 мкл.

Новыми являются доказательства автора об активном участии в возникновении ЗРП цитокинов. Патогенетически значимым механизмом формирования задержки роста плода является снижение активности противовоспалительного цитокинового звена и повышения провоспалительного компонента (снижение концентрации ИЛ-10, повышение содержания ИЛ-23), что является доказательным диагностическим критерием наличия ЗРП (чувствительность 75% и 83,8%, специфичность 59,0% и 53,8%, соответственно).

Впервые доказано, что новорожденные с массо-ростовыми характеристиками ниже 10 перцентиля для соответствующего срока гестации и концентрацией мочевой кислоты в сыворотке смешанной пуповинной крови выше 331,3 мкмоль/л составляют группу высокого риска нарушения адаптации, реализации инфекционных заболеваний и нарушения функции ЦНС в перинатальном периоде.

Предложена новая концепция о том, что группу плодов с массо-ростовыми характеристиками ниже 10-го перцентиля для соответствующего гестационного срока следует разделить на две популяции: в первую входят плоды с задержкой роста, обусловленной плацентарной недостаточностью, во вторую – конституционно-маловесные дети, снижение фетометрических показателей относительно принятых нормограмм у которых связано с особенностями их генетического потенциала роста. Это дает основания для выбора адекватной и дифференцированной акушерской тактики при ведении беременности и выборе времени родоразрешения при ЗРП.

Впервые доказано, что при беременности, осложненной ЗРП, антенатальная диагностика должна быть расширена использованием дополнительных диагностических критериев (определение количества ЦЭК, интенсивности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности, концентрации iNOs в сыворотке крови), что позволяет дифференцированно диагностировать патологию, устранить необоснованную фармакологическую нагрузку на беременных и своевременно выбрать срок и способ родоразрешения.

Разработанная схема антенатальной диагностики и акушерской тактики, включающая новые высокоинформативные критерии прогноза развития задержки роста плода, обладает высокой чувствительностью (88,2%), специфичностью (90,9%) и точностью (90%) при ЗРП. Применение ее в акушерской практике способствует улучшению исходов беременности, осложненной ЗРП.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота задержки роста плода в Республике Беларусь составляет 3,0-3,4% от общего числа беременностей и не имеет тенденции к снижению.

Факторами риска формирования задержки роста плода до беременности являются:

- артериальная гипертензия;

- сахарный диабет с сосудистыми нарушениями;
- патология шейки матки;
- период между родами и следующим зачатием менее 6 месяцев.

Факторами риска формирования задержки роста плода во время беременности являются:

- маловодие;
- гестоз второй половины беременности;
- фетоплацентарная недостаточность;
- хроническая никотиновая интоксикация;
- острые респираторные инфекции.

2. Истощение адаптации плода происходит в условиях усиления десквамации клеток эндотелия при снижении концентрации индуцибельной NO-синтазы в сыворотке крови беременных. Прогностически значимым диагностическим критерием является увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток более 17 в 100 мкл, что отражает декомпенсацию адаптационных возможностей плода.

3. Патогенетически значимым механизмом формирования задержки роста плода является снижение активности противовоспалительного цитокинового звена (снижение концентрации ИЛ-10, повышение содержания ИЛ-23), усиление процессов перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной активности сыворотки крови беременных.

4. Новорожденные с массо-ростовыми характеристиками ниже 10 перцентиля для соответствующего срока гестации и концентрацией мочевой кислоты в сыворотке смешанной пуповинной крови выше 331,3 мкмоль/л составляют группу высокого риска нарушения адаптации, реализации инфекционных заболеваний и нарушения функции ЦНС в перинатальном периоде.

5. Разработанная схема антенатальной диагностики и акушерской тактики, включающая высокоинформативные критерии прогноза развития задержки роста плода (простая фетометрия, определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток, интенсивности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности, определение концентрации индуцибельной NO-синтазы в сыворотке крови беременных) обладает высокой чувствительностью (88,2%), специфичностью (90,9%) и точностью (90%) при выявлении данной

патологии и позволяет принять правильное клиническое решение по наблюдению и родоразрешению.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором проведен патентно-информационный поиск, изучена литература по теме диссертации, разработана программа клинического исследования, сформулирована тема диссертационного исследования. Диссертантом самостоятельно разработана первичная учетная документация (индивидуальная регистрационная карта). Соискателем лично наблюдались все пациенты, включенные в исследование, проводился отбор биологического материала, подготавливались пробы для лабораторных исследований (преаналитическая пробоподготовка), проводилось статистическое описание и анализ полученных результатов.

Автором проанализированы факторы, оказывающие влияние на формирование задержки роста плода. Все основные научные результаты проведенного исследования, выносимые на защиту, получены диссертантом лично. Обобщенные соискателем литературные данные по проблеме задержки роста плода сопоставлены с результатами собственных исследований, и на этой основе предложена схема, оптимизирующая диагностику и тактику ведения беременности у пациентов с задержкой роста плода. Формулирование выводов, положений, выносимых на защиту, практических рекомендаций выполнено автором самостоятельно. Вклад соавторов совместных публикаций (сотрудники НИЛ УО «Витебский государственный медицинский университет») заключался в организационно-методической помощи и отработке методики иммунологических и биохимических тестов. Научный руководитель оказывал методологическую помощь в интерпретации полученных данных. Личный вклад соискателя в выполнении диссертационного исследования составил 85%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 70-й научной сессии сотрудников «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск, 2015); 65-ой, 66-й итоговых научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2013, 2014); XIII, XIV международных научно-

практических конференциях «Студенческая наука XXI века» (Витебск, 2013, 2014); X Юбилейной международной медико-фармацевтической конференции студентов и молодых ученых (Черновцы, Украина, 2013); I Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству-2014», (Санкт-Петербург, РФ, 2014); VIII Международной научно-практической конференции, посвященная памяти профессора А.П. Солодкова «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования» (Витебск, 2014); Республиканской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Минский консилиум 2014». (Минск, 2014); Республиканской научно-практической конференции «Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней» (Витебск, 2014). Получено 6 актов о внедрении результатов исследования в лечебный и учебный процесс.

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 4,5 авторских листа; 19 статей в сборниках научных трудов. Утверждена инструкция по применению «Дифференцированное ведение беременности и родоразрешение пациенток при формировании задержки роста плода» (объемом 0,3 авторского листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из оглавления, введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, и четырех глав, содержащих результаты собственных исследований; заключения, библиографического списка и приложений.

Работа изложена на 163 страницах. В диссертацию включены 25 таблиц, 31 рисунок, которые занимают 26 страниц. Библиографический указатель литературы включает 209 работ, из которых 154 – на английском языке, 55 – русскоязычные и занимает 22 страницы. Приложения занимают 25 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Всего обследовано 169 беременных. В основную группу включены 52 женщины, новорожденные которых имели массо-ростовые

характеристики ниже 10 перцентиля для соответствующего гестационного срока на момент родоразрешения. В группу контроля вошло 49 беременных. Отказались от дальнейшего участия в исследовании 19 пациентов. Не были включены в основную группу 49 женщин, которым в ходе динамического наблюдения был выставлен диагноз задержки роста плода, однако массо-ростовые характеристики их новорожденных были выше 10 перцентиля для срока гестации.

Женщин обследовали в сроках 31-37 недель беременности. Выбор сроков обусловлен периодом гестации, в который наиболее часто манифестирует ЗРП и возникает необходимость динамического наблюдения за беременностью с целью определения оптимальной тактики ее ведения и выбора срока родоразрешения. Все пациентки до включения в исследование не получали метаболическую терапию.

Критерии включения в основную группу: наличие диагноза ЗРП, выставленного после проведения расширенной фетометрии на стационарном этапе оказания медицинской помощи; беременность 31-37 нед; одноплодная беременность; отсутствие данных, указывающих на хромосомные aberrации у плода; информированное согласие. Критерии исключения: дискомфорт вследствие наблюдения; отказ пациентов выполнять условия протокола; гестоз второй половины беременности.

Определение интенсивности процессов перекисного окисления липидов проводили на аппарате БХЛ-05 (производства ООО «Медозонс», г. Н.Новгород, РФ). Реакцию эндотелия определяли методом подсчета количества циркулирующих эндотелиальных клеток в обогащенной тромбоцитами плазме крови по методике С.Н. Занько и соавторов (2005). Уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови измеряли по методике производителя реагентов МК Liquick Cor-UA 30 (Cormay, Польша) на биохимическом анализаторе Screen Master (Hospitex Diagnostics, Италия). Определение концентрации ИЛ-10, ИЛ-23, С-реактивного белка, индуцибельной NO-синтазы, цистатина С проводили методом ИФА согласно инструкции производителей реагентов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0», Microsoft Excel с учетом характера распределения. Для описания вероятности возникновения осложнений беременности рассчитывался относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и оценкой индекса потенциального вреда (ИПВ). Оценку информационной значимости пороговых величин при прогнозировании исхода беременности определяли при помощи ROC-

анализа. Для характеристики эффективности разработанной схемы диагностики определялись чувствительность, специфичность и индекс точности.

Распространенность задержки роста плода в Республике Беларусь. Факторы риска формирования задержки роста плода

Частота задержки роста плода, верифицированной постнатально, за период с 2007 по 2014 год составила 3,0-3,4%. В общей структуре заболеваемости новорожденных ЗРП составила 16,9-15,8%. При этом недоношенными среди детей с ЗРП являлись 16,7-18,4%. Были переведены в детскую больницу для дальнейшего наблюдения и лечения 56,3-57,7% новорожденных с гипотрофией. Установлено, что к факторам риска развития ЗРП до беременности относятся: патология шейки матки (ОШ=1,8 [95% ДИ 1,0; 3,0]); короткий интергенеративный период (ОР=17,3 [95% ДИ 1,1; 263,8]); наличие в анамнезе детей с массоростовыми характеристиками ниже 10 перцентиля (ОР=2,7 [95% ДИ 1,1; 6,7], $p=0,044$); сахарный диабет (17,3 [95% ДИ 1,1; 263,8], $p=0,041$). К факторам риска развития ЗРП во время беременности относятся: маловодие (ОШ=4,7 [95% ДИ 2,2; 9,8]); гестоз второй половины беременности (ОШ=2,3 [95% ДИ 1,2; 4,4]), ФПН (ОШ=21,0 [95% ДИ 12,1; 36,6]); ХГП (ОШ=7,2 [95% ДИ 4,1; 12,5]); АГ (ОШ=5,6 [95% ДИ 1,6; 18,9]); хроническая никотиновая интоксикация (ОШ=8,5 [95% ДИ 2,3; 31,9]). Перенесенная в первой половине беременности ОРИ характеризуется ОШ формирования ЗРП равным 7,6 [95% ДИ 2,6; 21,8].

Беременность у женщин основной группы статистически значимо чаще осложнялась ОРИ, перенесенными в сроках до 12 и до 20 недель гестации (во время протекания первой и второй волн плацентации) – 48,1% и 55,8% в сравнении с 18,4% и 22,5% в группе контроля, соответственно. По результатам анализа таблиц сопряженности, риск развития задержки роста плода после перенесенной ОРИ в первом триместре беременности составил 2,6 [95% ДИ 1,4; 5,0], $p=0,004$; после перенесенной ОРИ до 20 недели беременности 2,5 [95% ДИ 1,4; 4,4], $p=0,002$. Подъемом температуры тела выше $37,5^{\circ}\text{C}$ простудные заболевания сопровождалась у 7 пациентов в основной группе (13,5% случаев [95% ДИ 6,4; 25,6]) и у 1 пациента в контрольной группе (2,0% случаев [95% ДИ 0; 11,7], $p=0,031$).

Заболеваемость новорожденных основной группы была статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой – 46,2% и 4,1% соответственно ($p<0,001$). В группе исключения данный показатель

равнялся 5,7%. Перинатальное поражение ЦНС имело место у 15 детей в основной группе (28,8% случаев [95% ДИ 18,2; 42,4]), инфекции, специфичные для перинатального периода – у 6 (11,5% случаев [95% ДИ 5,0; 23,3]). Умеренная асфиксия отмечалась у 6 новорожденных основной группы (11,5% [95% ДИ 5,0; 23,3]) и у 1 - в группе контроля (2% [95% ДИ 0; 11,7], $p>0,05$). ОР перинатального поражения ЦНС у маловесных новорожденных составил 14,1 [95% ДИ 1,9; 103,0], $p=0,009$.

Осложнений в послеродовом периоде выявлено не было.

Диагностическая ценность простой фетометрии для выявления и подтверждения задержки роста плода

Для уточнения диагностической ценности простой фетометрии (ПФ) как основного метода диагностики ЗРП было проведено проспективное наблюдательное исследование 969 беременных, которым на амбулаторном этапе, а 669 из них также и на стационарном этапе оказания акушерской помощи проводилась ПФ. Данные, характеризующие диагностическую мощность ПФ в качестве рутинного метода диагностики ЗРП, представлены в таблице 1.

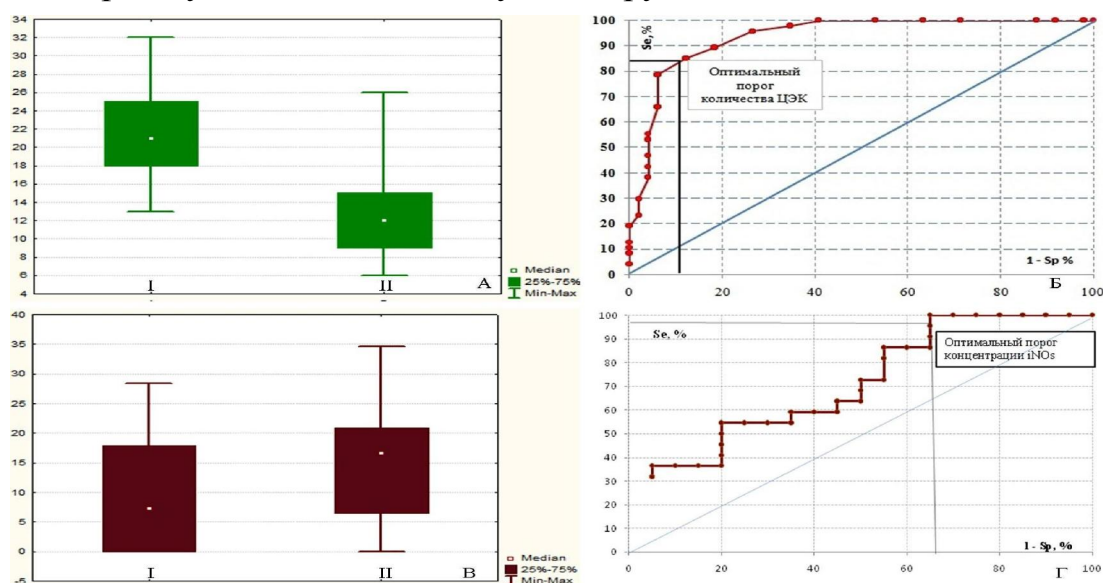
Таблица 1. - Диагностическая мощность простой фетометрии для диагностики задержки роста плода на этапах оказания акушерской помощи

Показатель	Амбулаторный этап	Стационарный этап
Чувствительность, %	31,8	38,6
Специфичность, %	97,4	98,0
Положительная предиктивная оценка, %	53,8	58,6
Отрицательная предиктивная оценка, %	96,8	95,7
Отношение правдоподобия для положительного результата, у.е.	24,5	20,1
Отношение правдоподобия для отрицательного результата, у.е.	0,7	0,39

Обращает на себя внимание низкая чувствительность (31,8% и 38,6% на амбулаторном и стационарном этапах соответственно), низкая прогностическая ценность положительного заключения (53,8% и 58,6% соответственно) и низкие значения отношения правдоподобия для отрицательного результата (0,7 и 0,39 соответственно).

Патогенетические особенности задержки роста плода и акушерская тактика

Концентрация в венозной крови С-реактивного белка составила 12,65 (12,62; 12,87) мг/л в основной и 12,31 (12,30; 12,82) мг/л в контрольной группах ($p=0,033$), ИЛ-10 - 12,18 (5,26; 15,32) пг/мл и 18,99 (10,46; 25,37) пг/мл соответственно ($p=0,007$), ИЛ-23 - 3203,5 (2610; 3570) пг/мл и 2448,5 (1050; 3690) пг/мл соответственно ($p=0,029$). Концентрация в пуповинной крови цистатина С составила 25,84 (25,55; 26,09) нг/мл и 25,90 (25,77; 25,97) нг/мл соответственно ($p=0,38$), мочевой кислоты 316,1 (250,4; 459,5) мкмоль/л и 283,1 (254,0; 307,2) мкмоль/л соответственно ($p=0,034$). Формирование ЗРП сопровождается снижением активности противовоспалительного цитокинового звена и усилением активности провоспалительного компонента. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке пуповинной крови пациентов с ЗРП на 11,6% выше, чем при физиологической беременности, а содержание цистатина С не различается в исследуемых группах, что подтверждает адаптивное изменение функции почек в ответ на гипоперфузию и приоритетную защиту мозга при гипоксии у детей с ЗРП. С целью уточнения патогенетической роли дисфункции эндотелия в развитии ЗРП и поиска новых достоверных диагностических критериев данной патологии мы исследовали количество ЦЭК в плазме венозной крови, а также концентрацию iNOs в сыворотке венозной крови у пациентов исследуемых групп.



I – основная группа, II – контрольная группа
А - количество ЦЭК (клеток/100 мкл); Б – ROC-кривая определения количества ЦЭК; В - определение концентрации iNOs (пг/мл); Г – ROC-кривая определения концентрации iNOs

Рисунок 1 – Оценка реакции эндотелия у беременных

Таким образом, у пациентов при формировании ЗРП отмечалась усиленная десквамация эндотелия, что проявлялось в увеличении количества ЦЭК относительно соответствующего показателя при физиологической беременности - 22 (18; 25) кл/100 мкл и 12 (9; 15) кл/100 мкл соответственно ($p < 0,001$). Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности, является количество ЦЭК, равное 17 кл/100 мкл. В этой точке чувствительность равна 85%, специфичность составляет 88%. Площадь, ограниченная ROC-кривой, составила 0,93, что характеризует предсказательную способность данной модели как отличную.

При беременности, осложненной ЗРП, содержание iNOs в сыворотке крови равнялось 9,46 (0; 17,9) пг/мл, что составляет 63,4% от аналогичного показателя при физиологической беременности – 14,93 (6,46; 20,95) пг/мл, $p = 0,036$. Этот факт подтверждает срыв адаптации у пациентов с ЗРП. Оптимальным порогом классификации является концентрация iNOs, равная 19,15 пг/мл, чувствительность составила 35%, специфичность – 100%. Площадь, ограниченная ROC-кривой, составила 0,7.

На основании полученных данных был разработан метод диагностики задержки роста плода с учетом факторов риска и реакции эндотелия у беременных. Схема диагностики представлена рисунке 2.

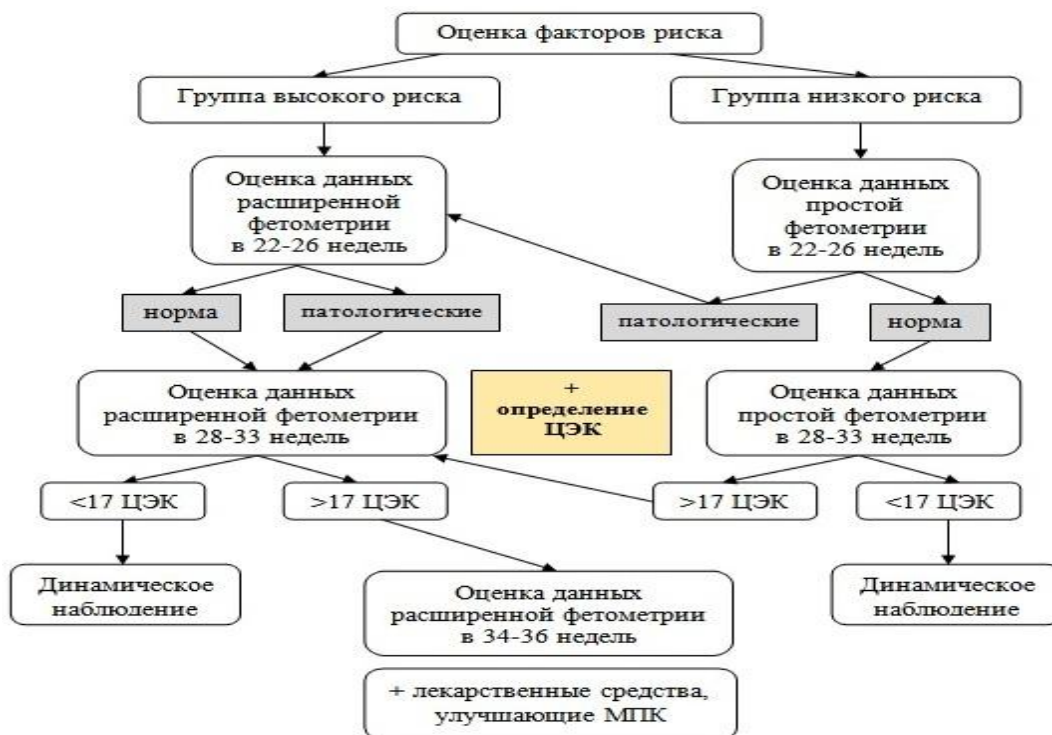


Рисунок 2. – Схема дифференцированного подхода к диагностике задержки роста плода

Данная схема валидирована по показателям чувствительности и специфичности для определения точности прогноза. Анализ вышеуказанных показателей выполнен на ретроспективной выборке из 150 женщин. Данная модель обладает чувствительностью 88,2%, специфичностью - 90,9%, индексом точности - 90,0%, удовлетворяет критериям, предъявляемым к разработке новых диагностических методов и позволяет преодолеть ограничения ПФ как метода диагностики ЗРП.

Особенности группы конституционально-маловесных плодов

Группу плодов с массо-ростовыми характеристиками ниже 10-го перцентиля можно дихотомически разделить на две популяции: в первую входят плоды с задержкой роста, обусловленной плацентарной недостаточностью, вторую составляют конституционно-маловесные плоды (КМП), то есть маловесные вследствие их генетического потенциала роста. Нами изучены 52 беременные, родившие маловесных детей. В подгруппу 1 вошли 22 пациента (42,3% случаев), у которых во время беременности отмечались аномальные показатели кровотока в маточных артериях, артериях пуповины, среднемозговой артерии. Подгруппу 2 составили 30 беременных, беременность у которых не осложнилась ПН и родивших маловесных новорожденных. Было показано, что ЗРП, обусловленная ПН, достоверно чаще сопровождается асфиксией ($\chi^2=4,7$, $p=0,031$), перинатальным поражением ЦНС ($\chi^2=8,3$, $p=0,004$), а также состояние здоровья этих детей статистически значимо чаще требовало перевода на второй этап выхаживания ($\chi^2=3,89$, $p=0,049$). Формирование ЗРП на фоне плацентарной недостаточности происходит при достоверно более выраженной реакции эндотелия по сравнению с конституционной маловесностью плода (24 (21; 26) кл/100 мкл и 21 (17; 24) кл/100 мкл соответственно), а также сниженной противовоспалительной активности сыворотки крови беременных женщин, демонстрируемой достоверно сниженной концентрацией ИЛ-10 у данной группы пациентов (8,6 (2,8; 12,9) пг/мл и 16,2 (6,0; 25,0) пг/мл соответственно). Внутриутробная гипоксия плодов у пациентов группы ЗРП на фоне ПН подтверждается статистически значимо более высоким уровнем мочевины в сыворотке смешанной пуповинной крови беременных данной группы - 422,4 (331,4; 513,1) мкмоль/л в группе пациентов с плацентарной недостаточностью и 288,1 (218,3; 373,7) мкмоль/л в группе без таковой соответственно ($p<0,001$). Оптимальным порогом классификации является содержание ЦЭК в крови равное 21 кл/100 мкл, чувствительность

составила 77,8%, специфичность – 62,1%. Площадь ограниченная ROC-кривой составила 0,7. Оптимальным порогом классификации является 331,36 мкмоль/л, чувствительность составила 76,9%, специфичность - 82,3%. Площадь под ROC-кривой составила 0,8.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

При обобщении результатов проведенных исследований нами сделаны следующие **выводы**:

1. Задержка роста плода осложняет 3,0-3,4% беременностей в Республике Беларусь и в последние 8 лет не имеет тенденции к снижению, имея амплитуду колебаний 0,4%. Беременность при ЗРП характеризуется высокой неонатальной заболеваемостью, преимущественно за счет рождения детей с перинатальным поражением ЦНС [9, 12, 13, 14].

2. Факторами риска формирования задержки роста плода до беременности являются: АГ (ОШ=5,6 [95%ДИ 1,6; 18,9]), сахарный диабет с сосудистыми нарушениями (17,3 [95% ДИ 1,1; 263,8]), патология шейки матки (ОШ=1,8 [95% ДИ 1,0; 3,0]), период между родами и следующим зачатием менее 6 месяцев (ОР=17,3 [95% ДИ 1,1; 263,8]), наличие в анамнезе детей с массо-ростовыми характеристиками ниже 10 перцентиля (ОШ=2,7 [95% ДИ 1,1; 6,7]).

Факторами риска формирования задержки роста плода во время беременности являются: маловодие (ОШ=4,7 [95% ДИ 2,2; 9,8]), гестоз второй половины беременности (ОШ=2,3 [95% ДИ 1,2; 4,4]), ФПН (ОШ=21,0 [95% ДИ 12,1; 36,6]), хроническая никотиновая интоксикация (ОШ=8,5 [95% ДИ 2,3; 31,9]), ОРИ, перенесенная в первой половине беременности (ОШ=7,6 [95% ДИ 2,6; 21,8]) [3, 9, 19, 24].

3. У пациентов, беременность которых осложнилась ЗРП, в сравнении с пациентами контрольной группы отмечается статистически значимое увеличение количества ЦЭК в плазме крови в 1,8 раза ($p < 0,001$), снижение концентрации iNOs в 1,6 раза ($p = 0,036$), что отражает декомпенсацию адаптационных возможностей плода в условиях внутриутробной гипоксии [2, 5, 6, 16, 20, 22, 23].

4. Замедление реализации плодом своего генетически детерминированного потенциала роста происходит на фоне статистически значимого повышения интенсивности процессов ПОЛ на 7% и снижения АОА сыворотки крови беременных на 10% соответственно, что подчеркивает роль оксидативного стресса в патогенезе ЗРП [2, 21, 22].

5. Формирование ЗРП характеризуется снижением активности противовоспалительного цитокинового звена, которое характеризуется концентрацией ИЛ-10, и повышением провоспалительного компонента, который характеризуется содержанием ИЛ-23. Определение концентрации ИЛ-10 и ИЛ-23 в сыворотке крови пациентов в третьем триместре беременности повышает эффективность диагностики ЗРП (чувствительность 75% и 83,8%, специфичность 59,0% и 53,8% соответственно) [4, 6, 23].

6. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке пуповинной крови пациентов с ЗРП на 11,6% выше, чем при физиологической беременности. Новорожденные с массо-ростовыми характеристиками ниже 10 перцентиля для соответствующего срока гестации и концентрацией мочевой кислоты в сыворотке смешанной пуповинной крови выше 331,3 мкмоль/л составляют группу высокого риска нарушения адаптации, реализации инфекционных заболеваний и нарушения функции ЦНС в перинатальном периоде [25].

7. Простая фетометрия, обладающая указанными ограничениями (чувствительность - 31,8% и 38,6%; положительная предиктивная оценка - 53,8% и 58,6%; отношение правдоподобия для отрицательного заключения - 0,7 и 0,39 соответственно для амбулаторного и стационарного этапов оказания медицинской помощи), не может использоваться для окончательной верификации задержки роста плода [1, 7, 8].

8. Антенатальная диагностика ЗРП должна быть расширена использованием дополнительных диагностических критериев (определение количества ЦЭЖ, интенсивности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности, концентрации индуцибельной NO-синтазы в сыворотке крови), что позволяет повысить чувствительность до 88,2%, специфичность до 90,9% и улучшить отношение правдоподобия для отрицательного заключения до 0,13, что помогает устранить необоснованную фармакологическую нагрузку на беременных и своевременно выбрать срок и способ родоразрешения [25, 26].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При постановке на диспансерное наблюдение по беременности все пациенты должны быть протестированы на предмет наличия факторов риска формирования ЗРП. Значимыми факторами риска являются следующие: возраст матери старше 40 лет; активное курение; избыточная

физическая активность; рождение ребенка с гипотрофией в анамнезе; мертворождение в анамнезе; ситуация, когда один из родителей был рожден маловесным; артериальная гипертензия; интергенеративный период менее 6 месяцев; кровотечение из половых путей в I триместре; острые респираторные заболевания, перенесенные в первой половине беременности; дефицит массы тела в начале беременности

2. Пациенты, имеющие 3 и более факторов риска нуждаются в проведении УЗ-исследования плода в сроки, декретированные клиническими протоколами МЗ РБ, в объеме расширенной фетометрии и определения ИАЖ вне зависимости от данных фетометрии во время предыдущих исследований Беременным группы высокого риска формирования ЗРП проводится КТГ с 24 недель гестации.

3. В сроке 28-34 недели беременности в дополнение к расширенной фетометрии с оценкой ИАЖ обязательно выполнение доплерометрии кровотока в артериях пуповины, СМА, маточных артериях, КТГ с компьютерной оценкой результата.

4. В сроке беременности 31-37 недель с целью исключения ложноотрицательных заключений пациентам с диагностированной ЗРП следует проводить подсчет количества ЦЭК в плазме венозной крови. Прогностически значимыми для рождения ребенка с задержкой роста является количество ЦЭК более 17 в 100 мкл.

5. Пациенты с диагностированной ЗРП нуждаются в динамическом наблюдении в родовспомогательных учреждениях не ниже второго перинатального уровня и в выборе срока родоразрешения с учетом срока гестации.

6. При лечении плацентарной недостаточности методом выбора является монотерапия лекарственными средствами, улучшающими МПК, позволяющая избежать полипрагмазии в коррекции данного состояния.

7. Новорожденные с массо-ростовыми характеристиками ниже 10 перцентиля для соответствующего срока гестации и концентрацией мочевой кислоты в сыворотке смешанной пуповинной крови выше 331,3 мкмоль/л составляют группу высокого риска нарушения адаптации, реализации инфекционных заболеваний и нарушения функции ЦНС в перинатальном периоде и нуждаются в организации круглосуточного динамического наблюдения врачом-неонатологом.

Список публикаций соискателя

Статьи в научных изданиях для опубликования диссертационных исследований

1. Занько, Ю. В. Диагностическая мощность простой фетометрии для своевременного определения задержки внутриутробного развития у плода / Ю. В. Занько, Е. В. Ковалев, Т. Ю. Трубкина // Охрана материнства и детства . – 2013. - №1. – С. 29-33.

2. Ковалев, Е. В. Оценка показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы крови и состояния эндотелия у пациентов при формировании задержки роста плода / Е. В. Ковалев, Ю. В. Занько, Н. Н. Яроцкая // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2014. - Т. 13, № 5. - С. 74-80.

3. Ковалев, Е. В. Факторы риска задержки роста плода, связанные с состоянием здоровья и образом жизни беременной женщины / Е. В. Ковалев, Ю. В. Занько, Т. Ю. Трубкина / Мать и дитя в Кузбассе. - 2014. - № 4. - С. 24-28.

4. Спиридонова, Е. В. Значение особенностей цитокинового статуса амниотической жидкости в прогнозировании осложнений беременности / Е. В. Спиридонова, Е. В. Ковалев // Охрана материнства и детства. - 2015. - № 1 (25). - С. 19-23.

5. Ковалев, Е. В. Диагностическая значимость определения индуцибельной NO-синтазы в диагностике задержки роста плода в третьем триместре беременности / Е. В. Ковалев, С. С. Лазуко, Ю. В. Занько // Охрана материнства и детства. - 2015. - № 1 (25). - С. 36-40.

6. Ковалев, Е. В. Особенности цитокинового статуса и реакция эндотелия при формировании задержки роста плода / Е. В. Ковалев, Ю. В. Занько, Ж. В. Хотетовская // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2015. - № 3 (39). - С. 13-22.

Материалы конференций, съездов, симпозиумов

7. Ковалев, Е. В. Проблема диагностики задержки внутриутробного развития плода / Е. В. Ковалев, Т. Ю. Трубкина // Всеукраинский медицинский журнал молодых ученых «Хыст» / Буковинский государственный медицинский университет ; под ред. Т. М. Бойчука. – Черновцы, 2013. – С. 25.

8. Ковалев, Е. В. Проблема диагностики задержки внутриутробного развития плода / Е. В. Ковалев, Т. Ю. Трубкина // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 65-й итоговой науч.-практ. конф. студ. и мол. уч., Витебск, 24-25 апр. 2013 г. / Витебский гос.

мед. ун-т. ; редкол.: Сушков С. А. [и др.]. – Витебск. – 2013. – С. 571-573.

9. Трубкина, Т. Ю. Частота встречаемости синдрома внутриутробного развития плода и структура заболеваемости беременных при данной патологии / Т. Ю. Трубкина, Е. В. Ковалев, Е. О. Акулич // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 65-й итоговой науч.-практ. конф. студ. и мол. уч., Витебск, 24-25 апр. 2013 г. / Витебский гос. мед. ун-т. ; редкол.: Сушков С. А. [и др.]. – Витебск. – 2013. – С. 616-617.

10. Занько, Ю. В. Гипотрофия плода – время пересмотра стратегий / Ю. В. Занько, Е. В. Ковалев // Материалы XIV Всероссийского науч. форума «Мать и дитя», Москва, 24-27 сент. 2013 г. / «Меди-Экспо» ; под ред. Сухих Г. Т. – М., 2013. – С. 484-485.

11. Клименкова, Ю. Г. Нейтрофильная эластаза в биологических средах беременных женщин с инфекционной патологией / Ю. Г. Клименкова [и др.] // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XIII международной науч.-практ. конф., Витебск, 14-15 ноября 2013 г. / Витебский гос. мед. ун-т. ; редкол.: Сушков С. А. [и др.]. – Витебск. – 2013. – С. 267-268.

12. Ковалев, Е. В. Задержка внутриутробного роста плода в Республике Беларусь / Е.В. Ковалев // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XIII международной науч.-практ. конф., Витебск, 14-15 ноября 2013 г. / Витебский гос. мед. ун-т. ; редкол.: Сушков С. А. [и др.]. – Витебск. – 2013. – С. 268-269.

13. Ковалев, Е. В. Гипотрофия плода с точки зрения статистики / Е. В. Ковалев, Ю. В. Занько // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения : Труды 8-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, СПб, 21-23 ноября 2013 г. в 2 ч. / Санкт-Петербургский государственный университет ; редкол.: С. А. Варзин [и др.]. – СПб, 2013. – Ч. 1. – С. 59-61.

14. Ковалев, Е. В. Реализация программы ВОЗ от 2006 года «Содействие оптимальному росту плода» в Республике Беларусь – достижения и нерешенные вопросы / Е. В. Ковалев, Ю. В. Занько // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 69-й научн. сес. ун-та, Витебск, 29-30 января 2014 г. / Вит. гос. мед. ун-т, редкол.: В. Я. Бекиш [и др.] – Витебск, 2014. - С. 371-372.

15. Ковалев, Е. В. Характеристика плацент и состояние здоровья новорожденных, маловесных к сроку гестации / Е. В. Ковалев [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 66-й

итоговой науч.-практ. конф. студ. и мол. уч., Витебск, 17-18 апр. 2014 г. / Витебский гос. мед. ун-т. ; редкол.: Сушков С. А. [и др.]. – Витебск. – 2014. – С. 204-206.

16. Ковалев, Е. В. Оценка маркера эндотелиальной дисфункции при беременности, осложненной задержкой роста плода / Е. В. Ковалев, Н. В. Хаткевич, А. В. Кузнечик // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы VIII Международной научно-практической конференции, посвященной памяти проф. А. П. Солодкова, Витебск, 23 мая 2014 г. / Вит. гос. ун-т ; редкол.: И. М. Прищепа (гл.ред.) [и др.]. – Витебск : ВГУ имени П. М. Машерова, 2014. – С.229-231.

17. Ковалев Е. В. Характеристика плацент и состояние здоровья новорожденных, маловесных к сроку гестации / Е. В. Ковалев, Н. В. Хаткевич, Ю. В. Занько // Минский консилиум – 2014: сб. материалов респ. конф. молодых ученых с междунар. участием: Минск, 10-11 июня 2014 г. / под ред. Ю. Е. Демидчика [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2014. – С.116-118.

18. Ковалев Е. В. Обострение цитомегаловирусной инфекции во время беременности как фактор возникновения перинатальной патологии / Е. В. Ковалев, Н. В. Хаткевич, Ю. В. Занько // Минский консилиум – 2014: сб. материалов респ. конф. молодых ученых с междунар. участием: Минск, 10-11 июня 2014 г. / под ред. Ю. Е. Демидчика [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2014. – С.119-122.

19. Ковалев, Е. В. Факторы риска формирования задержки роста плода / Е. В. Ковалев [и др.] Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XIII международной науч.-практ. конф. посвященная 80-летию образования ВГМУ, Витебск, 23-24 октября 2014 г. / Витебский гос. мед. ун-т. ; редкол.: Сушков С. А. [и др.]. – Витебск. – 2014. – С. 198-199.

20. Ковалев, Е. В. Оценка маркера эндотелиальной дисфункции при беременности, осложненной задержкой роста плода / Е. В. Ковалев // Аспирантские чтения – 2014: Материалы научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые XXI века – от идеи к практике», посвященной 85-летию Клиник СамГМУ, Самара, 24 октября 2014 г. / Самарский государственный медицинский университет ; редкол.: Г. П. Котельников [и др.]. – Самара, - 2014. – С.189-191.

21. Ковалев, Е. В. Оксидативный стресс и нарушение микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе при формировании задержки роста плода /Е. В. Ковалев, Ю. В. Занько // Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней : Материалы

республиканской научно-практической конференции с международным участием, Витебск, 12 декабря 2014 г. Вит. гос. мед. ун-т, редкол.: С. А. Сушков [и др.] – Витебск, 2014. - С. 80-82.

22. Ковалев, Е. В. Оценка показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы крови и состояния эндотелия у пациентов при формировании задержки роста плода / Е. В. Ковалев, Ю. В. Занько // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 70-й научн. сес. ун-та., Витебск, 28-29 января 2015 г. / Вит. гос. мед. ун-т, редкол.: В. Я. Бекиш [и др.] – Витебск, 2015. - С. 226-228.

23. Ковалев, Е. В. Особенности цитокинового статуса и реакция эндотелия при формировании задержки роста плода / Е. В. Ковалев [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 67-й итоговой науч.-практ. конф. студ. и мол. уч., Витебск, 23-24 апр. 2015 г. / Витебский гос. мед. ун-т. ; редкол.: Сушков С. А. [и др.]. – Витебск. – 2015. – С. 346-350.

24. Ковалев, Е. В. Распространенность и факторы риска возникновения задержки роста плода в Республике Беларусь / Е. В. Ковалев [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 67-й итоговой науч.-практ. конф. студ. и мол. уч., Витебск, 23-24 апр. 2015 г. / Витебский гос. мед. ун-т. ; редкол.: Сушков С. А. [и др.]. – Витебск. – 2015. – С. 350-353.

25. Ковалев, Е. В. Дифференцированное ведение беременности и родоразрешение пациенток при формировании задержки роста плода / Е. В. Ковалев, Ю. В. Занько // Актуальные вопросы перинатологии : сб. науч. тр. областной юбилейной науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», Гродно, 23 окт. 2015 г. / редкол.: Л. В. Гутикова [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. - С. 199-202.

Инструкция по применению

26. Дифференцированное ведение беременности и родоразрешение пациенток при формировании задержки роста плода № 033-0515 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.06.2015 / С. Н. Занько [и др.] ; разработчик Витебский гос. мед. ун-т. – Витебск: ВГМУ, 2015. – 16 с.

РЭЗІЮМЭ

Кавалеў Ягор Уладзіміравіч

Затрымка росту плода: патагенез, дыягностыка, акушэрская тактыка

Ключавыя словы: цяжарнасць, затрымка росту плоду, простая фетаметрыя, канстытуцыйна-малавагавы плод, патагенез, фактары рызыкі.

Мэта даследавання: аптымізацыя акушэрскай тактыкі пры вядзенні цяжарнасці ў жанчын з затрымкай росту плода на падставе павышэння эфектыўнасці антенатальнага прагназавання і патагенетычна абгрунтаваных дыягнастычных крытэрыяў фарміравання гіпатрафіі плода.

Метады даследавання: клінічныя, інструментальныя (ультрагукавое даследаванне плода), лабараторныя, статыстычныя метады.

Атрыманыя вынікі, іх навізна і ступень выкарыстання

Выяўлены фактары рызыкі развіцця затрымкі росту плода. Фарміраванне гіпатрафіі плода звязана з інтэнсіфікацыяй перакіснага акіслення ліпідаў, зніжэннем антиаксідантнай актыўнасці, узмацненнем десквамацыі клетак эндатэлію пры зніжэнні канцэнтрацыі індцыбельнай NO-сінтазы, ІЛ-10 на 55,9%, павышэннем ўтрымання ІЛ-23 на 30,8% у сыраватцы вянознай крыві. Паказана, што простая фетаметрыя ў якасці метаду дыягностыкі гіпатрафіі плода валодае нізкай адчувальнасцю (31,8% і 38,6% на амбулаторным і стацыянарным этапах адпаведна), нізкай прагнастычнай каштоўнасцю станоўчага заключэння (53,8% і 58,6% адпаведна), і нізкімі значэннямі адносіны праўдападабенства для адмоўнага выніку (0,7 і 0,39 адпаведна). Упершыню даказана, што нованароджаныя з гіпатрафіяй і канцэнтрацыяй мачавой кіслаты ў сыраватцы змяшанай пупавіннай крыві вышэй за 331,3 мкмоль/л складаюць групу высокай рызыкі парушэння адаптацыі, рэалізацыі інфекцыйных захворванняў і парушэння функцыі ЦНС ў перынатальным перыядзе. Распрацавана схема антэнатальнай дыягностыкі і акушэрскай тактыкі, якая валодае адчувальнасцю (88,2%), спецыфічнасцю (90,9%) і дакладнасцю (90%) для выяўлення гіпатрафіі плода. Яе ужыванне спрыяе паляпшэнню зыходаў цяжарнасці, ускладненай затрымкай росту плода.

Рэкамендацыі па ужыванню: пацыентам групы рызыкі неабходна праводзіць пашыраную фетаметрыю, у тэрмін 31-37 тыдняў – падлік колькасці цыркулюючых клетак эндатэлію, а таксама ўтрымання мачавой кіслаты у пупавіннай крыві.

Вобласць ужывання: акушэрства, гінекалогія, перынаталогія.

РЕЗЮМЕ

Ковалев Егор Владимирович

Задержка роста плода: патогенез, диагностика, акушерская тактика

Ключевые слова: беременность, задержка роста плода, простая фетометрия, конституционно-маловесный плод, патогенез, факторы риска.

Цель исследования: оптимизация акушерской тактики при ведении беременности у женщин с задержкой роста плода на основании повышения эффективности антенатального прогнозирования и патогенетически обоснованных диагностических критериев формирования задержки роста плода.

Методы исследования: клинические, инструментальные (ультразвуковое исследование плода), лабораторные, статистические.

Полученные результаты и их новизна

Выявлены факторы риска развития задержки роста плода. Отмечена интенсификация перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной активности, усиление десквамации клеток эндотелия при снижении концентрации индуцибельной NO-синтазы, снижение концентрации ИЛ-10 на 55,9%, повышение содержания ИЛ-23 на 30,8% в сыворотке венозной крови беременных с задержкой роста плода. Простая фетометрия имеет низкую чувствительностью (31,8% и 38,6% на амбулаторном и стационарном этапах соответственно), низкую прогностическую ценность положительного заключения (53,8% и 58,6%) и низкие значения отношения правдоподобия для отрицательного результата (0,7 и 0,39). Маловесные новорожденные с концентрацией мочевой кислоты в пуповинной крови выше 331,3 мкмоль/л - группа высокого риска возникновения патологии в перинатальном периоде. Разработана схема антенатальной диагностики и акушерской тактики, обладающая чувствительностью (88,2%), специфичностью (90,9%) и точностью (90%) для выявления задержки роста плода и способствует улучшению исходов беременности, осложненной задержкой роста плода.

Рекомендации по использованию: пациентам группы высокого риска необходимо проведение расширенной фетометрии; в 31-37 недель у пациентов с задержкой роста плода проводится подсчет количества циркулирующих эндотелиальных клеток в венозной крови, определение концентрации мочевой кислоты в пуповинной крови новорожденных с их последующим динамическим наблюдением.

Область применения: акушерство, гинекология, перинатология.

SUMMARY

Egor Kovalev

Fetal growth restriction: pathogenesis, diagnosis, obstetrical management

Keywords: pregnancy, fetal growth restriction, fetometry, constitutionally small fetus, pathogenesis, risk factors.

Objective: optimization of obstetric tactics in the management of pregnancy in women with fetal growth restriction based on the increase of efficiency of antenatal forecasting and using of pathogenetic diagnostic criteria for the formation of fetal malnutrition.

Methods: clinical, instrumental (ultrasound), laboratory and statistical methods.

Main results and the degree of recency of use

It was identified etiologically most significant risk factors for fetal growth restriction. It was shown that the formation of fetal malnutrition is accompanied by an intensification of lipid peroxidation, decreased antioxidant defenses of the body of pregnant women. It is proved that fetal adaptations depletion occurs in the face of increasing desquamation of endothelial cells at lower concentrations of inducible NO-synthase activity in the serum of pregnant women. Fetal hypotrophy is accompanied by a decrease in the concentration of IL-10 to 55.9%, an increase of IL-23 by 30.8% in the serum of pregnant women. It has been shown that a simple fetometry as a method of diagnosis of fetal malnutrition has the following limitations: low sensitivity (31.8% and 38.6% at the outpatient and inpatient, respectively), the low predictive value of a positive conclusion (53.8% and 58.6% respectively) and low likelihood ratios for a negative conclusion (0.7 and 0.39, respectively). For the first time shown that infants with malnutrition and the concentration of uric acid in the serum of mixed cord blood above 331.3 $\mu\text{mol/L}$ are at high risk adjustment disorder, the implementation of infectious diseases and disorders of the CNS functions in the perinatal period. It was developed the scheme of antenatal diagnosis and obstetric tactics, having a sensitivity (88.2%), specificity (90.9%) and accuracy (90%) for the detection of fetal malnutrition. Its application in obstetric practice helps to improve the outcomes of pregnancy complicated by fetal growth retardation.

Recommendations: there is extended fetometry, evaluation of endothelial cells count, estimation of concentration of uric acid in cord blood is needed.

Scope: obstetrics, gynecology, perinatology.

КОВАЛЕВ
Егор Владимирович

**ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА,
АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Подписано в печать

Формат 64×84 1/16.

Бумага типографская №2. Гарнитура Times New Roman. Усл. печ. л. 1,0

Тираж 60 экз. Заказ №

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный
медицинский университет»

Лицензия ЛП №02330/453 от 30.12.2013

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27