

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

ГАГАЕВ ДАНИИЛ ЧЕЛЕБИЕВИЧ

**Прогнозирование и ранняя диагностика отклонений роста
плода с использованием ультразвуковой фетометрии**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Гагаев Челеби Гасанович

Москва — 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. РОЛЬ СОНОФЕТОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОТКЛОНЕНИЙ РОСТА ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	19
1.1 Методы определения срока беременности и их точность.	19
1.2 Сонофетометрия как метод определения гестационного срока.....	21
1.3 Сонофетометрия с учетом пола плода (гендерно-ориентированная фетометрия).....	24
1.4 Дородовое определение пола плода.	26
1.5 Биометрия мозжечка плода	27
1.6 Новый подход к диагностике ЗРП (consensus-based definition).....	35
ГЛАВА 2. КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ РОДИТЕЛЕЙ, ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ	36
2.1 Антропометрические и демографические показатели у беременных обеих групп	36
2.2 Антропометрические и демографические показатели у отцов обеих групп	41
2.3 Антропометрические и клинические показатели плодов обеих групп	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
3.1 Бипариетальный диаметр (БПД).....	52
3.2. Фронтально-окципитальный диаметр (ФОД)	59
3.3. Средний диаметр живота (ДЖ).....	65
3.4. Длина бедренной кости (ДБ).....	71
3.5. Межполушарный диаметр мозжечка (МДМ).....	77
3.6. Отношение МДМ/ОЖ.....	86
3.7 Сравнительный анализ корреляции МДМ и КТР с гестационным сроком	94
3.8 Сравнительная оценка эффективности индекса МДМ/ОЖ и изолированной оценки ОЖ для диагностики ЗРП и макросомии.....	94
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ и ВЫВОДЫ.....	113

4.1 Анализ данных фетометрии	113
4.2 Перспективы персонифицированного подхода (с учетом гендера) к диагностике срока беременности при оценке размера мозжечка плода	118
4.3 Перспективы персонифицированного подхода (с учетом гендера) в диагностике ЗРП и макросомии на основе оценки МДМ и индекса МДМ/ОЖ...	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Незнание особенностей развития плода затрудняет, а в ряде случаев и вовсе исключает возможность правильной оценки темпов его роста, анализа индивидуальных вариантов созревания органов и систем. Исследования британских ученых (Barker, 1989) показали, что маловесность при рождении, как интегральный показатель внутриутробного неблагополучия, является более значимым фактором риска уменьшения продолжительности жизни, чем традиционные ожирение, курение, алкоголизм, гипертоническая болезнь и пр. [66]. Деятельность перинатолога связана с жизнью и здоровьем плода, а следовательно, и с жизнью и здоровьем будущего взрослого человека, и правильная информация о морфофункциональных константах плода и новорожденного поможет ему своевременно выделять факторы риска отклонений роста плода, прогнозировать возможные сценарии развития и эффективнее осуществлять профилактику и лечение ранних отклонений в состоянии здоровья плода и новорожденного.

В перинатологии для повышения качества работы важна систематизация и стандартизация нормативных показателей. Свидетельством этого является развернувшаяся в последнее десятилетие деятельность проекта Intergrowth-21st (The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century) – глобальной, мультидисциплинарной сети, объединившей более, чем 300 исследователей и клиницистов из 27 институтов в 18 странах мира, координируемой из Оксфордского университета [115]. Основной целью проекта было изучение роста, здоровья, питания и неврологического развития с начала беременности до 2-летнего возраста и разработка международных стандартов для определения срока гестации, динамики прибавки веса матерью, роста плода и размеров новорожденного. Авторы проекта предлагают использовать полученные данные как на индивидуальном уровне, так и на популяционном для мониторинга и оценки благополучия матери и плода, а также здоровья и питания новорожденных.

Однако следует подчеркнуть, что нельзя говорить о некоторых анатомо-физиологических нормах для плодов вообще, не дифференцируя эти показатели в разрезе половой принадлежности плода [58, 112]. Это определяет необходимость индивидуального подхода как к здоровым, так и к больным плодам с учетом их половых, этнических, морфологических и физиологических особенностей [6, 70].

В работе с детьми и подростками оценка их физического развития предполагает учёт их половой принадлежности. Однако при оценке антенатального роста гендерные различия до сегодняшнего дня не рассматриваются как клинически значимые.

Точность определения гестационного срока (ГС) является одним из важнейших условий адекватного ведения беременности и выбора времени родоразрешения, точной диагностики замедления роста плода (ЗРП), правильной интерпретации результатов многих пренатальных тестов [1, 93].

Основным и часто единственным ориентиром для определения срока беременности и даты предполагаемых родов являлась дата последней менструации (ПМ). При этом, как доказано многими исследователями, ошибка в определении ГС может достигать 3–4 недель и более [60].

На современном этапе для более точного определения ГС широко используется ультразвуковая фетометрия, которая позволяет с большой точностью определять срок беременности. Последний устанавливается в I триместре с точностью $\pm 5-7$ дней, во II триместре – $\pm 7-14$ дней, в III триместре – $\pm 21-30$ дней [24]. Однако в настоящее время все фетометрические таблицы составлены без учета половой принадлежности плода, хотя предварительные исследования, проведенные еще 40 лет назад, выявили существенные отличия некоторых традиционных параметров фетометрии у плодов мужского и женского пола [3, 29]. До настоящего времени определение точного срока беременности (при отсутствии сведений о дате зачатия, что имеет место в большинстве случаев) не может считаться решенной медицинской задачей. Оценивая средний рост, массу тела и некоторые другие антропометрические показатели, характерные для популяции конкретного ареала, исследователи рассчитывают их отдельно для

субпопуляций мужского и женского пола [25, 68]. Правильность такой стратификации не вызывает сомнений. Однако при сонофетометрии пол плода не учитывается: плод рассматривается как “бесполое существо”. Но в то же время известно, что масса доношенных плодов мужского пола превышает таковую у плодов женского пола в среднем на 100–300 г (3–10% от массы тела плода при рождении) [20, 83].

Большей массе при рождении соответствуют и большие размеры отдельных частей тела плода. Хотя различия у плодов разного пола могут быть выявлены, они не учитываются при сонофетометрии в более ранние сроки беременности. Так, по данным проекта Intergrowth-21st, референсные нормативы веса при рождении различаются у плодов мужского и женского пола, но при этом авторы докладывают о наличии значимых различий лишь в размере окружности головы (ОГ) плода, предоставляя нормативные таблицы для плодов с учетом пола только для этого параметра [87, 115]. На наш взгляд, приведенные данные неопровержимо доказывают необходимость учета половой принадлежности плода при измерении не только ОГ, но и некоторых других параметров фетометрии.

Степень разработанности темы. Отдельного внимания заслуживает такой фетометрический параметр, как межполушарный диаметр мозжечка (МДМ). В 1984 году McLeary с коллегами впервые изучили динамику роста МДМ на протяжении беременности [82]. Был выявлен высокий коэффициент корреляции МДМ со сроком гестации ($r = 0,98$). В дальнейшем многими исследователями подтверждалась высокая степень корреляции МДМ с ГС, и неоднократно высказывалась мысль о возможности определения срока беременности при неизвестной дате ПМ по одному лишь размеру МДМ как во втором, так и в третьем триместрах [10, 94, 105, 137]. Имеются даже сведения о том, что МДМ так же точен в определении срока беременности во II триместре, как КТР в I триместре [108].

Многие авторы утверждали, что темп роста МДМ не подвержен влиянию таких отклонений роста, как ЗРП или макросомия [43, 124]. Более того, в исследовании Ч. Г. Гагаева (1998) именно у МДМ отмечались наибольшие

гендерные различия, что потенциально может сделать этот параметр ещё более коррелирующим с ГС [3]. Однако МДМ был незаслуженно забыт и сегодня является второстепенным параметром фетометрии, а оценка мозжечка плода производится лишь с целью выявления аномалий его развития.

Не менее перспективным, но забытым и неиспользуемым параметром, по нашему мнению, является отношение МДМ к окружности живота (индекс МДМ/ОЖ). Согласно мнению большинства ученых, этот индекс является соотношением наиболее стабильного (МДМ) и наиболее изменчивого (ОЖ) при ЗРП параметров [50, 62]. Многие исследователи описывают отношение МДМ/ОЖ как стабильный, независимый от срока беременности параметр, который может быть использован для выявления ЗРП, в частности его асимметричной формы и потенциально макросомии [95, 123, 128]. Однако ни один из ученых, изучавших индекс МДМ/ОЖ, не предпринимал попыток оценить его с учетом гендерных различий. На наш взгляд, такое упущение сильно снижает диагностическую ценность данного индекса.

В последние годы диагностика ЗРП претерпела существенные изменения. Сегодня, чтобы поставить диагноз ЗРП, одного лишь снижения предполагаемой массы плода (ПМП) или ОЖ ниже 10-го перцентиля недостаточно – необходимо дополнительно диагностировать ухудшение гемодинамики у плода или более существенное снижение темпов его роста (ПМП или ОЖ < 3%) [64, 93]. Однако ПМП, как и размеры отдельных частей тела плода, продолжают оценивать по общим таблицам без учета половой принадлежности, что, несомненно, снижает точность диагностики ЗРП и повышает частоту как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов.

Несколько иной подход к диагностике отклонений роста реализован в Великобритании, где с помощью программы GAP (Growth Assessment Protocol) за 10 лет (2008-2017гг.) удалось снизить мертворождаемость на 24% [100]. Данный протокол основан на кастомизированном (персонализированном) подходе к оценке темпов роста каждого отдельно взятого плода, в том числе с учетом его пола как фактора, влияющего на потенциал его роста.

По нашему мнению, гендерная сонофетометрия с обязательной оценкой МДМ позволяет более точно определять ГС, а использование индекса МДМ/ОЖ с учетом пола плода – определять отклонения роста на более ранних сроках, что имеет большое значение для практического акушерства. Но полномасштабных исследований в этом направлении до сих пор не проводилось, а имеющиеся данные разобщены, фрагментарны и не позволяют унифицировать подход к определению ГС с учетом гендерной принадлежности плода. Всё вышеизложенное обусловило актуальность проведенного исследования.

Цель исследования: улучшить прогнозирование и раннюю диагностику задержки роста плода и макросомии.

Задачи исследования:

1. Определить степень гендерных различий стандартных фетометрических параметров, включая межполушарный диаметр мозжечка, и установить сроки их появления в динамике беременности;

2. Дать сравнительную оценку диагностической ценности определения срока беременности по измеренным межполушарному диаметру мозжечка и копчико-теменному размеру.

3. Выявить гендерные различия отношения межполушарного диаметра мозжечка к окружности живота (индекс МДМ/ОЖ) плода.

4. Рассчитать диагностическую точность индекса МДМ/ОЖ для выявления отклонений роста плода (замедление роста, макросомия) и разработать стандарты оценки указанного индекса при сонофетометрии.

5. Сравнить диагностическую точность индекса МДМ/ОЖ и изолированной оценки окружности живота по F.P. Hadlock для выявления отклонений роста плода.

Научная новизна. Расширены и углублены существующие представления о влиянии пола плода на точность интерпретации стандартных фетометрических параметров на протяжении беременности. Высказана приоритетная научная гипотеза о диагностической ценности межполушарного диаметра мозжечка плода

с учетом гендерных различий для определения срока гестации, получено ее подтверждение, дана соответствующая клиническая оценка.

Впервые разработаны стандарты динамики роста сонофетометрического индекса МДМ/ОЖ плода с учетом гендерных различий, что позволило модифицировать рутинный алгоритм диагностики замедления роста плода и макросомии. На достаточном клиническом материале составлены нормативы оценки темпов роста мозжечка у плодов мужского и женского пола для стандартных скрининговых сроков II и III триместров, показана перспективность использования их на практике для прогнозирования и ранней диагностики отклонений роста плода.

Теоретическая и практическая значимость. Установлены различия в размерах головы и мозжечка и клинически значимые различия всех основных параметров фетометрии, за исключением длины бедренной кости, у плодов мужского и женского пола, начиная с 15 недель беременности. Показано, что гендерные различия показателей уже с этого срока достигают 1–2 стандартных отклонений. Разработаны референсные таблицы показателей роста мозжечка плода, а также индекса МДМ/ОЖ для плодов мужского и женского пола, размещенные для свободного доступа в интернете (<https://disk.yandex.ru/d/PJugrI4QcMlyOg>). Определены оптимальные пороговые значения индекса МДМ/ОЖ для диагностики замедления роста плода и макросомии.

Практическому здравоохранению предложена эффективная модификация рутинного алгоритма динамической сонофетометрии, позволяющего уже в первой половине беременности выделить группы риска и в итоге повысить эффективность ранней диагностики отклонений роста плода.

Применение полученных результатов на практике способствует повышению результативности определения гестационного срока при сонофетометрии во II и III триместрах беременности и качества диагностики замедления роста плода и макросомии, а также повышению диагностической ценности ряда маркеров наличия у плода хромосомных аномалий (макро-, микроцефалия, брахицефалия,

синдром Арнольда-Киари, синдром Денди-Уокера, синдром Беквита-Видемана, агенезия червя мозжечка и др.).

Методология и методы исследования. Настоящее рандомизированное проспективное исследование проведено в период 2018–2020 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (зав. кафедрой – член-корр. РАН, засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский) ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы» (гл. врач – Н. М. Шапкин).

Объектом исследования были беременные, состоящие на учете в женских консультациях при родильном отделении ГКБ №29 им. Н. Э. Баумана г. Москвы (зам. главного врача по акушерству и гинекологии, Л. Н. Есипова) или обратившиеся в консультацию для проведения им ультразвукового исследования, а также беременные, находившиеся в родильном отделении при ГКБ №29 с целью подготовки к родоразрешению. После УЗИ с расширенной фетометрией и определением пола плода был проведен опрос беременной, были проведены антропометрические исследования беременной и ее мужа (отца будущего ребенка), собраны данные о паритете, весе при рождении предыдущих детей, весе беременной и ее мужа при их рождении. Для обеспечения принципа так называемого “слепого” исследования пола плода при УЗИ был определен только после завершения фетометрии. После завершения данной беременности непосредственно из истории родов (если роды имели место в родильном отделении ГКБ №29) или по телефону получали данные о дате родов, способе родоразрешения, массе, росте и поле новорожденного.

Критерии включения: учитывались результаты УЗИ, проведенных лично автором с целью нивелирования т.н. “interobserver variability”; случаи с приемлемой точностью определения ГС:

а) по известной дате зачатия (тесты на овуляцию, при серийной фолликулометрии, ЭКО, искусственная инсеминация спермой мужа, редкие половые контакты с известной датой),

б) по УЗИ в I триместре беременности, если разница с ГС по ПМ составляла более 5–7 дней (в зависимости от срока проведения УЗИ); одноплодная беременность; оба родителя принадлежат к европеоидной расе.

Критериями исключения из исследования явились: наличие у плода врожденных пороков развития; наличие у матери на момент УЗИ таких состояний, о которых известно, что они могут оказывать влияние на скорость роста плода (диабет, преэклампсия, курение во время беременности).

Применяемая аппаратура:

1. Esaote MyLab Seven. Датчик: конвексный с частотой 3,5–5,0 МГц;
2. Philips EpiQ 5. Датчик: конвексный с частотой 3,5–5,0 МГц.

Методика фетометрии. Все исследования были проведены трансабдоминальным доступом. Кроме стандартного УЗИ с измерением **бипариетального диаметра (БПД), фронто-окципитального диаметра (ФОД), диаметра живота (ДЖ), ОЖ, длины бедренной кости (ДБ)**, дополнительно у всех плодов был измерен **МДМ** и в обязательном порядке определялась половая принадлежность с последующей послеродовой верификацией.

Бипариетальный диаметр (БПД). При поперечном сканировании головки плода находили таламус, третий желудочек и полость прозрачной перегородки на одинаковом расстоянии от внутренних поверхностей теменных костей и измеряли в миллиметрах расстояние между наиболее отдаленными точками наружного контура передней теменной кости и внутреннего контура задней теменной кости (относительно ультразвукового датчика). Измерение проводилось, по возможности, строго аксиально.

Фронтально-окципитальный диаметр (ФОД). Измеряли наибольший размер между наружными контурами лобной и затылочной костей черепа плода, соответствующий в классическом акушерстве прямому размеру головки плода. Измерение проводилось, по возможности, строго латерально.

Средний диаметр живота (ДЖ) и окружность живота (ОЖ). При поперечном сканировании туловища плода определяли место перехода абдоминальной порции пупочной вены в венозный проток. Дополнительным

ориентиром служил желудок плода, а при строго переднем виде - верхние полюсы почек плода. Измеряли расстояние между наружными контурами. Сначала измеряли наибольший диаметр живота (D_1 – дистанция эллипса), а затем перпендикулярно ему наименьший диаметр живота (D_2 – конъюгата эллипса). Если правильный овал живота плода был сильно деформирован, беременную укладывали на бок, и при этом, в большинстве случаев, получали большее приближение формы живота к правильному овалу, что облегчало проведение измерения. Затем по формуле $ДЖ = (D_1 + D_2)/2$ получали средний диаметр живота плода. Окружность живота высчитывалась по формуле $ОЖ = ДЖ * 3,14$.

Длина диафиза бедренной кости (ДБ). За длину бедренной кости плода принимали максимальный продольный размер ее кальцифицированного диафиза от дистального конца до шейки бедренной кости. Измерение ДБ, как и других длинных костей конечностей плода производили строго латерально, т. е. при строго горизонтальном расположении на экране.

Межполушарный диаметр мозжечка (МДМ). Межполушарный размер мозжечка измеряли аксиально, получив симметричное изображение, необходимое для измерения БПД, а затем смещая один из краев датчика в сторону большого отверстия (foramen magnum), получали на экране характерное, похожее на бабочку, изображение мозжечка. Измерение проводили от наружного до наружного контура (рисунок 1). Следует отметить, что в III триместре беременности, особенно в его конце, осмотр мозжечка и его измерение затруднены из-за роста эхо-плотности костной ткани черепной коробки. В этой ситуации помогает применение секторного датчика, а также применение акустического окна, коим является заднебоковой родничок. При этом чаще всего осмотру и измерению доступна только задняя (дальняя от датчика) полусфера мозжечка.

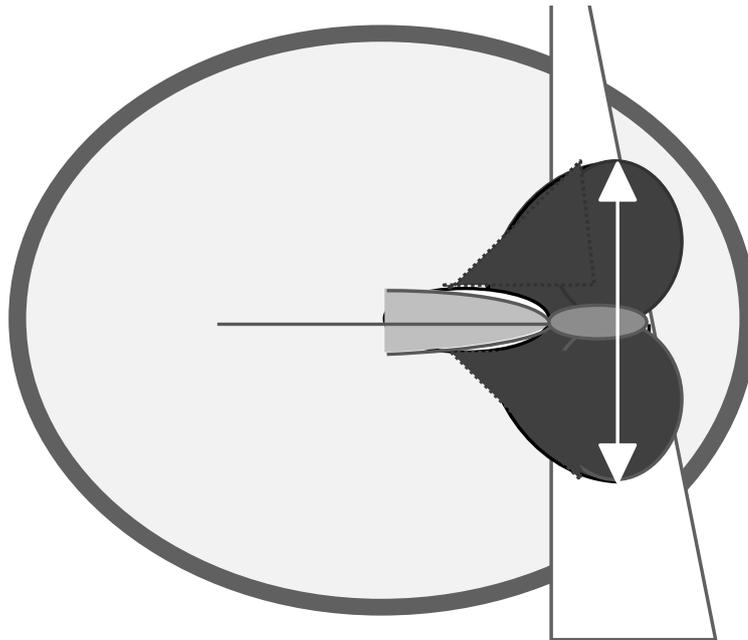


Рисунок 1 — Стандартное измерение межполушарного диаметра мозжечка

Одновременно с измерением МДМ рассчитывался индекс МДМ/ОЖ. Для удобства представления данных полученный индекс умножался на 10 (индекс МДМ/ОЖ=МДМ/ОЖ*10).

Статистическая обработка. Для статистической обработки массива данных, полученных в ходе исследования, использовали программное обеспечение STATISTICA 8.0.550 (StatSoft, США), SPSS Statistics v.26 (IBM Analytics, США).

При статистической обработке данных, полученных при фетометрии, были применены методы описательной статистики. Задачу определения достоверности различий двух независимых выборок решали с применением критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни. При анализе фетометрических параметров все случаи объединяли в группы по временным интервалам. За середину интервала бралось полное число недель, а границами интервала точки, соответствующие $\pm 0,5$ нед. Например, если мы указывали, что ГС = 18 недель, это означало, что учитываются все случаи, где $17,5 < \text{ГС} \leq 18,5$ недель. Величина ГС бралась нами как независимая, факторная переменная, относительно которой проводился анализ зависимости каждого из фетометрических параметров. При анализе данных

фетометрии видно, что число наблюдений в каждой возрастной группе составляет в среднем 14–15 случаев (от 1 до 45), т. е. соответствует так называемой малой выборке. Главной же задачей нашего исследования являлось определение достоверности различий двух независимых выборок. Малое число наблюдений не позволяло нам применить параметрические методы. Для решения этой задачи был применен непараметрический метод анализа (критерий Манна-Уитни). Однако в случае с МДМ мы использовали и параметрический метод, чтобы подчеркнуть значимость различий между исследуемыми группами. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

При определении значимости количественных признаков для прогнозирования определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. При построении прогностических моделей использовали метод бинарной логистической регрессии, включавший как категориальные, так и количественные переменные, и метод дискриминантного анализа с использованием только количественных переменных.

Исходные данные заносились в таблицу, включающую 22 переменных

1. ГС - гестационный срок (на момент УЗИ), нед.
2. БПД - бипариетальный диаметр, мм.
3. ФОД - фронтоокципитальный диаметр, мм.
4. ДЖ - средний диаметр живота, мм.
5. ДБ - длина диафиза бедренной кости, мм.
6. МДМ - межполушарный диаметр мозжечка, мм.
7. Пол плода - (1 - мужской, 0 - женский).
8. ГСР - ГС при рождении плода, нед.
9. МТПР - масса плода при рождении, г.
10. РПР - рост плода при рождении, см.
11. РМ - рост матери, см.
12. МТМ - масса тела матери до беременности, кг.
13. РГМ - размер головы (окружности) матери, см.
14. МТМР - масса тела матери при ее рождении, кг.

15. РО	- рост отца, см.
16. МТО	- масса тела отца, кг.
17. РГО	- размер головы отца, см.
18. МТОР	- масса тела отца при его рождении, г.
19. П	- предлежание плода при УЗИ (1 - головное, 2 - иное).
20. ВМ	- возраст матери, лет.
21. Пар	- паритет (число предыдущих родов).
22. МТПДР	- масса тела при рождении самого крупного из плодов в предыдущих родах, г.

Положения, выносимые на защиту:

1. Учет половой принадлежности плода при сонофетометрии позволяет повысить эффективность ранней диагностики замедления роста плода и макросомии, достоверно снижая число ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

2. Различия в размерах головы и мозжечка у плодов мужского и женского пола статистически достоверны и клинически значимы уже в начале II триместра беременности ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Выявленные различия в размерах диаметра живота не столь выражены ($p > 0,1$). Гендерные различия длины бедренной кости практически отсутствуют ($p > 0,2$).

3. Оценка отношения размера мозжечка к окружности живота (индекс МДМ/ОЖ) с учетом гендерной принадлежности является эффективным способом ранней диагностики задержки роста плода (для мальчиков $p < 0,001$, для девочек $p = 0,043$) и макросомии у плодов мужского пола ($p = 0,047$), однако уступает по точности изолированной оценке окружности живота в соответствии со сроком беременности.

4. Диагностическая точность сравниваемых методик для замедления роста плода у плодов мужского пола составляет 86,0% против 95,8%, у плодов женского пола – соответственно 75,2% против 93,0%; для макросомии - у плодов мужского пола соответственно 64,0% против 82,0%, для плодов женского пола – 59,0% против 90,0%.

5. Точность определения срока беременности по размеру мозжечка в сроки скрининговых УЗИ и внескринингового УЗИ в начале III триместра не только не уступает определению срока по копчико-теменному размеру в I триместре (“золотой стандарт”), но при учете пола плода даже превосходит его ($p < 0,0001$).

6. Предложенные нормативы темпов роста мозжечка плода и индекса МДМ/ОЖ позволяют повысить эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста и макросомии плода.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Для статистической обработки массива данных, полученных в ходе исследования, использовали программное обеспечение STATISTICA 8.0.550 (StatSoft, США), SPSS Statistics v.26 (IBM Analytics, США).

При статистической обработке данных, полученных при фетометрии, были применены методы описательной статистики. Задачу определения достоверности различий двух независимых выборок решали с применением критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни. При анализе фетометрических параметров все случаи объединяли в группы по временным интервалам. За середину интервала бралось полное число недель, а границами интервала точки, соответствующие $\pm 0,5$ нед. Например, если мы указывали, что ГС = 18 недель, это означало, что учитываются все случаи, где $17,5 < \text{ГС} \leq 18,5$ недель. Величина ГС бралась нами как независимая, факторная переменная, относительно которой проводился анализ зависимости каждого из фетометрических параметров. При анализе данных фетометрии видно, что число наблюдений в каждой возрастной группе составляет в среднем 14–15 случаев (от 1 до 45), т. е. соответствует так называемой малой выборке. Главной же задачей нашего исследования являлось определение достоверности различий двух независимых выборок. Малое число наблюдений не позволяло нам применить параметрические методы. Для решения этой задачи был применен непараметрический метод анализа (критерий Манна-Уитни). Однако в случае с МДМ мы использовали и параметрический метод, чтобы подчеркнуть значимость различий между исследуемыми группами. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

При определении значимости количественных признаков для прогнозирования определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. При построении прогностических моделей использовали метод бинарной логистической регрессии, включавший как категориальные, так и количественные переменные, и метод дискриминантного анализа с использованием только количественных переменных.

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН 21 января 2021 года, протокол № 6.

Основные положения диссертации обсуждены и одобрены на: II Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения», 29 октября 2020г., Санкт-Петербург, (НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта); VII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения», 13 ноября 2020г., Казань («Korston Club Hotel Kazan»); научно-практической школе-интенсиве «Доказательное акушерство. XXI век». Инфосессия №006 «Задержка роста плода: вырабатываем единую позицию» (17 мая 2021г.)

Результаты исследования внедрены в практическую работу родильного отделения города Москвы «ГКБ №29 имени Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН.

Автор принимал непосредственное участие в разработке методологии и дизайна исследования, лично проводил УЗИ плода 1110 беременным. Автором непосредственно выполнен сбор и анализ клинико-демографических данных родителей, лично произведена статистическая обработка полученных результатов исследования с построением математических моделей прогнозирования риска отклонений роста плода. Все научные положения, выводы и практические рекомендации также сформулированы автором лично.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 научных работ, из них 4 – в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и РУДН, 1 – в издании, цитируемом в базе Scopus.

Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка сокращений и списка литературы, включающего 138 источников, из них – 4 отечественных, 134 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 55 таблицами и 35 рисунками.

ГЛАВА 1. РОЛЬ СОНОФЕТОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОТКЛОНЕНИЙ РОСТА ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Методы определения срока беременности и их точность.

Для правильной оценки отклонений в скорости роста плода (ЗРП, макросомия) в первую очередь необходимо знание о точном сроке беременности.

Существует целый ряд способов определения срока беременности и родов. В историческом аспекте первым можно считать определение срока родов по дате первого дня ПМ. Срок родов определяют, используя правило Негеле (срок родов = дата ПМ - 3 мес + 7 дней). Точность этого метода была оценена в ряде работ и было обнаружено, что с вероятностью в 95% у женщин с регулярным менструальным циклом роды происходят в пределах ± 14 дней от вычисленной даты родов [33, 103]. Даже если дата зачатия известна абсолютно точно, это отнюдь не означает, что роды произойдут в рассчитанную дату предполагаемых родов (т.н ПДР), в силу наличия большого числа факторов, определяющих формирование родовой детерминанты и начало родовой деятельности, которые на данный момент учесть невозможно [2].

К сожалению, этот метод не может быть применим во всех случаях, так как от 12% до 50% всех беременных не могут вспомнить дату ПМ, страдают дисфункцией яичников с нерегулярным менструальным циклом или же в ближайшие до зачатия месяцы применяли оральные контрацептивы [9, 24, 103]. Кроме того, длительность фолликулярной фазы, т. е. время от первого дня ПМ до момента овуляции и зачатия довольно вариабельно [99]. Существует большое число факторов, влияющих на длительность интервала между первым днем ПМ и овуляцией, даже у женщин с регулярным менструальным циклом. Согласно ряду авторов, проводивших ультразвуковое слежение за временем овуляции, разброс значений достигает в среднем от - 6 до +4 дней по сравнению с днем предполагаемой овуляции, определяемой по ПМ [74]. При определении гестационного возраста новорожденного по специальной методике Dubowitz'a было выявлено, что в 15% случаев нормально протекавшей беременности ГС

значительно отличался от срока, определенного по дате ПМ [37]. Кроме того, с помощью шкалы Dubowitz'a определялся не гестационный срок, а зрелость плода, а гестационный срок и зрелость плода – не совсем тождественные понятия. Определение срока беременности и родов по первому дню ПМ довольно часто ведет к занижению сроков, но еще чаще к их завышению до 4–6 недель, что довольно убедительно доказано, в частности, в исследовании Lindgren R. et al. (1988) [77]. Тем не менее, и в наши дни определение ГС по первому дню ПМ многие врачи продолжают по инерции использовать как “золотой стандарт”, несмотря на наличие более точных методов оценки.

Сведения о точном ГС могут основываться также на определении даты овуляции, о которой можно судить по дате искусственной инсеминации, по тесту на овуляцию, по подъему базальной температуры, при ультразвуковом слежении за ростом фолликула и его разрывом [16, 31, 33, 60]. Все эти параметры довольно переменчивы и поэтому потенциально могут быть источником существенных ошибок при определении ГС. Единственная ситуация, при которой можно совершенно точно знать ГС, это беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [16, 60].

Менее точен, но также широко применяем метод определения ГС по размерам матки при влагалищном исследовании в I триместре беременности. На точность этого метода оказывает влияние многочисленный ряд факторов:

1. миома матки;
2. ожирение;
3. retroversio- retroflexio uteri;
4. многоплодная беременность;
5. опыт врача и др.

Известный в неонатологической практике метод определения гестационного возраста по Дубовичу (оценка срока по нескольким десяткам морфологических и неврологических признаков новорожденного) [36, 37]. применим только в постнатальном периоде и в современной перинатологии уже не столь актуален. Другие применяемые методы еще менее точны:

1. определение высоты дна матки;
2. дата первого регистрируемого беременной шевеления плода;
3. дата первого прослушивания стетоскопом сердцебиения плода;
4. по уровню сывороточного β -ХГЧ;
5. определение уровня других, специфичных для беременности веществ, например SP_1 - **Schwangerschaftsprotein**, которое не нашло широкого применения в клинической практике.

β -ХГЧ в плане определения точного срока информативна только “дата перехода” от отрицательного результата теста к положительному, что соответствует 3,5 нед. менструального срока. По самому же уровню β -ХГЧ в крови судить о сроке беременности невозможно, так как разброс концентраций довольно велик на любом сроке беременности [102].

1.2 Сонофетометрия как метод определения гестационного срока.

Более надежным методом определения срока беременности, чем по дате ПМ, не говоря уже о других клинических данных, является определение при УЗИ диаметра плодного яйца, начиная с 4–4,5 недель акушерского срока (что соответствует 1-4 дням задержки) до 10-11 недель (до этого срока плодное яйцо сохраняет обычно более или менее правильную овоидную форму) [38]. Еще более точным является определение при УЗИ КТР эмбриона, начиная с 6,5 недель и до 14 недель беременности [73]. Далее точность значительно уменьшается из-за сгибания позвоночника и головки плода относительно туловища. Кроме того, размеры КТР становятся больше ширины стандартного конвексного датчика. После I триместра ГС определяют, измеряя отдельные части тела плода. Обычный стандартный набор включает: размеры головы, туловища плода и длина диафиза бедренной кости (бипариетальный диаметр (БПД) и фронтоокципитальный диаметр (ФОД) и/или окружность головки (ОГ), средний диаметр живота (ДЖ) или окружность живота (ОЖ), длина бедренной кости (ДБ)). Кроме этого, предложено измерение ряда других, дополнительных параметров:

межполушарный диаметр/размер мозжечка (МДМ/МРМ), межорбитальный размер, длина ключицы, размер лопатки, длина ребер, длина крестца, длина плечевой кости (ДП), длина лучевой и локтевой кости, длина костей голени, размер ступни (РС), диаметр грудной клетки, размеры сердца плода, нижней челюсти [5, 8, 35, 40, 46, 73, 79, 98, 101, 129, 130, 138].

В клинической практике при определении срока беременности иногда приходится ориентироваться только на данные сонофетометрии, проводимой во II или даже только в III триместрах беременности, так как дата ПМ неизвестна, и беременная до УЗИ у врача не наблюдалась. Встает вопрос, насколько точно определение срока беременности по данным сонофетометрии во II и III триместрах беременности? Согласно данным большинства авторов, при измерении БПД и ДБ, т.е. наиболее стабильных, рутинно измеряемых параметров, точность определения ГС составляет во II триместре ± 7 дней, а в III триместре $\pm 2-4$ недели [15, 24]. То есть, имеется довольно существенный разброс значений параметров фетометрии, что обусловлено рядом факторов. Это и биологическая вариабельность скорости роста плодов, и этнические и расовые особенности, влияние антропометрических параметров родителей, вес родителей при их рождении, паритет матери, состояние здоровья матери и течение данной беременности, эколого-географические факторы (высота над уровнем моря и др.), характер питания матери (сбалансированность рациона по макро- и микронутриентам), половая принадлежность плода, ошибка самого измерения, обусловленная несоблюдением стандартов, недостаточным опытом исследователя, недостаточной разрешающей способностью аппарата, долихобрахицефалия и т.д. [19, 28, 44, 88, 106, 119, 136].

Проводя сонофетометрию, врач обычно ориентируется на нормативные показатели размеров плода, разработанные тем или иным автором [115, 119, 133]. Многими исследователями было высказано мнение о том, что необходимо разрабатывать фетометрические таблицы для конкретных этнических популяций [6, 22, 29, 41, 121], так как это будет способствовать более точному определению срока беременности. В частности оказалось, что нормативные параметры,

разработанные в свое время японскими исследователями для популяции японцев и включенные в виде таблиц в программное обеспечение многих японских ультразвуковых аппаратов, не подходят для европейцев. Существенно повысилась точность диагностики задержки роста плода, уменьшилось число ложноположительных и ложноотрицательных результатов после внедрения в практику, разработанных В. Žaliūnas et al. нормативов для северных европейских стран (Литва, Латвия) и разработанных Y. Zhang et al. нормативов для Китая, на основании фетометрических исследований в указанных популяциях [22, 138]. Сходное мнение высказывалось и в отношении учета пола плода при проведении сонофетометрии. Работами Lubchenko L.O. et al., Thompson и некоторых других авторов [71, 120], впервые было четко доказано, что при доношенной беременности мальчики в среднем на 100–300г тяжелее девочек.

Половые различия в массе тела плодов Thompson A.M. et al. (1968) отмечали с 34–35 недель. Ими показано, что после 38 недель мальчики весят в среднем на 150–300 г больше. Fraccaro M. (1956) отмечал различия в массе тела, начиная с 31 недели беременности. Lubchenko L.O. et al. установили, что 15 перцентиль массы тела у девочек ниже, начиная с 24 недель беременности, а статистически достоверные различия в средней массе тела отметили с 38 недель [54, 71, 120]. Авторы более новых исследований подтверждают наличие различий в массе плодов разного пола [13, 106, 112]. Однако же указания в немногочисленных научных статьях о наличии гендерных различий никак не повлияли на повседневную практику применения одних и тех же фетометрических таблиц, как для мальчиков, так и для девочек. То есть на практике гендерные различия фетометрических показателей не учитываются.

Вполне логично предположить, что более крупной массе соответствуют и большие размеры отдельных частей тела плода и что эти различия в размерах частей тела у мальчиков и девочек проявляются, но не диагностируются на более ранних этапах беременности.

1.3 Сонофетометрия с учетом пола плода (гендерно-ориентированная фетометрия).

Сонофетометрию с учетом пола плода весьма активно изучали в 80-х годах, когда был опубликован ряд работ, доказывавших, что различия сонометрических параметров плодов мужского и женского пола статистически достоверны уже с конца I триместра беременности. В частности, Pedersen J.F. (1980) утверждал, что мальчики крупнее девочек уже в 8–12 недель акушерского срока. У мальчиков в этом сроке БПД больше, чем у девочек, в среднем на 1,4 мм, а КТР – на 2,0 мм. Таким образом, мальчики опережают девочек по своим размерам на 1 день в I триместре, а при доношенной беременности – на 6–7 дней [91]. Согласно данным Гагаева Ч. Г. (1998) различия в размерах и массе плодов мужского и женского пола могут достигать 10–14 дней [3].

Результатом исследования Wald N. et al. (1986) был вывод о том, что постоянные статистически значимые различия размеров БПД отмечаются уже с 14 недель беременности [135].

Persson P.-H. et al. (1978) утверждали, что БПД у мальчиков, начиная с 20 недель, на 1,7 % больше чем у девочек [92].

Parker A.J. et al. (1984), проведя в динамике сонофетометрию, начиная с 16 недель, у 96 европейек, обнаружили, что с 28 недель отмечается статистически достоверное отставание БПД, ОГ и ОЖ у девочек по сравнению с мальчиками, и это расхождение увеличивалось по мере приближения срока родов [118].

Levi S., Keuwez J. (1984) обнаруживали статистически значимые различия в размерах головки, грудной клетки и живота у плодов мужского и женского пола, начиная с 25 недели беременности, и высказывали предположение о том, что на основании данных УЗИ можно составить гендерно-ориентированные таблицы роста плода [76].

В отношении причин такого различия в размерах, проявляемого уже на ранних сроках беременности, высказывались различные мнения. Thompson A.M. et al. считали, что это обусловлено гормональными влияниями [120]. Ounsted L.,

Ounsted M. (1970) предполагали, что различия обусловлены антигенными влияниями Y-хромосомы [90], а Pedersen J.F. высказывает мысль о том, что различия запрограммированы уже при зачатии [91].

Однако существует и иная точка зрения, поддерживаемая рядом авторов. В частности, Selbing A., McKay K. (1985), измерив КТР у 1208 плодов до 14 недель, не нашли различий у плодов мужского и женского пола [104]. Результатом исследования Smulian J.C. et al. (1995) был вывод о том, что половые различия в размерах у плодов клинически незначимы, и применение отдельных таблиц для плодов мужского и женского пола не дает существенных преимуществ [59]. Из последних источников можно упомянуть материалы проекта Intergrowth-21st, куда включены отдельные размеры головки плода с учетом гендерных различий [133], но на практике эти различия по-прежнему не учитывают даже при подозрении на ЗРП или макросомию. Тем не менее, многие исследователи считают, что проведение сонофетометрии во II и III триместрах беременности с учетом половой принадлежности плода может способствовать более точному определению срока беременности, а также выявлению тех состояний, диагностика которых основывается полностью или преимущественно на данных сонофетометрии: ЗРП, макро- и микроцефалия, макросомия, различные скелетные дисплазии и т.д. [32, 96, 106]. Однако, даже имея на руках такие таблицы, мы не сможем ими воспользоваться, не зная пола плода.

Таким образом, вопрос о влиянии пола на результаты сонофетометрии не решен и весьма дискуссионен. Многочисленные данные весьма противоречивы, разобщены и не позволяют создать концепцию взаимообусловленности процессов развития плода и его половой принадлежности.

Половые различия при определении нормативных значений веса плода при рождении учитывают многие зарубежные педиатры, причем диагноз ЗРП ставят, если вес плода при рождении находится ниже 10-го перцентиля [55, 68, 81]. А дородовая диагностика ЗРП до недавнего времени основывалась на отставании фетометрических параметров от ГС на 2 и более недель, или порогом отсечки являлись размеры ниже 10 перцентиля для данного срока беременности, или же

ниже 2 стандартных отклонений от среднего значения для данного срока беременности, что, при отсутствии учета пола плода, антропометрических, этнических, эколого-географических и поведенческих особенностей родителей, приводит к гипердиагностике и ненужным манипуляциям со стороны неонатологов [27, 29, 55].

1.4 Дородовое определение пола плода.

Существует два основных метода пренатального определения пола плода:

1. Непосредственная визуализация наружных гениталий плода при УЗИ, или учет угла отклонения между осями полового бугорка и осью сакрального отдела позвоночного столба [61] и определение дистанции между каудальным краем тела плода и основанием полового бугорка (аногенитальная дистанция) [53] в I триместре.

2. Различные методы получения элементов плодного яйца с последующим цитогенетическим исследованием [26]. Определение внеклеточной ДНК плода в плазме крови матери [111].

Первое упоминание об ультразвуковой диагностике пола плода относится к 1970 году и принадлежит Garret W.J., Robinson D.E. [56]. Одними из первых об ультразвуковой диагностике пола плода сообщают [107, 110]. По мере улучшения разрешающей способности ультразвуковых аппаратов появляются сообщения о надежном определении пола плода на все более ранних сроках беременности [61].

При работе на современных аппаратах с применением как секторного датчика при абдоминальном сканировании, так и вагинального при трансвагинальном сканировании стало возможным определять пол плода даже в 11–12 недель при “удачном” положении плода [61]. Согласно последним публикациям по данному вопросу, точность определения пола плода при трансабдоминальном УЗИ во время проведения первого скрининга в сроке 12–13+6 недель приближается к 100 % [61, 89].

Ценность определения пола плода на ранних этапах беременности неоспорима при высоком риске у плода X-сцепленных наследственных

заболеваний. С учетом вышесказанного можно утверждать, что информация о половой принадлежности плода уже на ранних этапах беременности не менее важна при проведении сонофетометрии, так как от этого будет зависеть точность определения срока беременности и более раннее выявление состояний, диагностика которых основывается в определенной степени или преимущественно на данных, полученных при фетометрии.

Следует упомянуть, что правильная интерпретация некоторых биохимических анализов в значительной степени зависит от точного знания срока беременности (РАРР-А, β -ХГЧ, уровень сывороточного α -фетопротеина при скрининге на трисомию 21, незаращение нервной трубки). Величина некоторых фетометрических индексов, предложенных для применения во время скрининга по некоторым трисомиям (18, 21 пары хромосом) также может существенно отличаться у плодов мужского и женского пола: **БПД/ДБ, ОГ/ДБ, БПД/ДП, ДБ/РС** [45, 57].

Вышеизложенное обуславливает актуальность изучения скорости роста основных фетометрических параметров в динамике беременности отдельно у плодов мужского и женского пола.

1.5 Биометрия мозжечка плода

Исторический экскурс в биометрию мозжечка, по нашему мнению, необходим потому, что до сегодняшнего дня даже среди специалистов в области фетометрии нет ясного представления о клиническом значении данного параметра.

Считается, что практическую значимость измерение мозжечка приобретает при подозрении на дефекты нервной трубки (синдром Арнольда-Киари, синдром Денди-Уокера, агенезия червя мозжечка и др.) Однако, до настоящего времени не существует единого мнения о значимости измерения мозжечка с целью определения/уточнения срока беременности. Хотя, в отношении МДМ давно высказывается мнение о том, что этот параметр надо перевести из разряда

вспомогательных в разряд основных фетометрических параметров. Многие авторы считают, что МДМ превышает традиционные параметры (БПД, ОГ, ДБ) по точности определения гестационного срока [12, 14, 18, 21, 80].

Результаты первого исследования, посвященного изучению динамики роста мозжечка при беременности в сроках от 15 до 39 недель, были опубликованы в США McLeary R. et al. ещё в 1984г. [82]. На выборке из 265 плодов авторам удалось показать сильную линейную корреляцию МДМ с БПД ($r = 0,98$), а, соответственно, и с ГС [82].

Несколько позднее, в 1986г., была опубликована статья Smith P. et al. Они исследовали когорту из 107 пациенток с условно неосложненной беременностью в сроках от 14 до 32 недель. У плодов измеряли МДМ, переднезадний диаметр полушарий мозжечка и большой цистерны. Была выявлена сильная линейная корреляция МДМ с ГС ($r = 0,96$). Кроме этого, авторы провели измерение мозжечка у 79 абортусов после поздних выкидышей – размеры мозжечков соответствовали полученной авторами номограмме [97].

Следующая работа увидела свет в 1987 г. (Goldstein I. et al.). Исследуемая когорта состояла из 371 беременной при сроках беременности от 13 до 40 нед. Авторы также отметили линейную зависимость МДМ от срока беременности ($r = 0,97$) и предложили первую номограмму для МДМ, внедренную в программное обеспечение большинства современных УЗ-аппаратов. Также авторы отметили отсутствие зависимости параметра МДМ от формы головки плода (долихо-, брахицефалия) [62].

В последующие три десятилетия было опубликовано около 50 работ, посвященных изучению динамики роста мозжечка на протяжении беременности. Сводные данные из 25 наиболее значимых на наш взгляд публикаций в систематизированном виде представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Сводные данные об измерении МДМ и МДМ/ОЖ у плодов во II и III триместрах беременности

	Автор	Год	n	Срок гестации	r (МДМ-ГС)	МДМ/ОЖ*100 {порог отсечки}	Примечания
1	McLeary R. [82]	1984	265	15-39	0,98	-	Неосложненная беременность
2	Smith P. [97]	1986	107	14-32	0,96	-	Неосложненная беременность. Постабортное измерение мозжечка у 79 абортусов (не входивших в исследование) выявило соответствие полученной номограмме.
3	Goldstein I. [62]	1987	371	13-40	0,97	-	Неосложненная беременность
4	Reece E.A. [42]	1987	19	24-40	-	-	Плоды с ЗРП. Продольное проспективное с измерениями каждые 2–3 нед. Отмечено отсутствие влияния ЗРП на размер МДМ, в отличие от стандартных параметров.
5	Hill L.M. [116]	1990	44	27-42,8	-	-	SGA-плоды; у 59,1% плодов (26/44), отмечено отставание МДМ более, чем на 2СО
6	Hill L.M. [117]	1990	675	14-42	0,98	-	Неосложненная беременность
			62	-	-	-	Без диабета
			30	-			С диабетом. Учёт значения МДМ нивелировал ошибку в определении ГС у LGA-плодов/плодов с макросомией
7	Lee W. [127]	1991	270	14-40	0,98	-	Неосложненная беременность
			19	-			SGA-плоды; МДМ в пределах нормы у всех 6 плодов с асимметричной формой и у 8/13 плодов с симметричной формой ЗРП
8	Campbell W.A. [126]	1991	162	15-38	0,95	13,7 (1,2)*	МДМ/ОЖ – достаточно стабильный показатель на протяжении всей беременности.
9	Cabbad M. [52]	1992	27	22-42	-	-	ПМП**≥25%;
			23				ПМП<25%; лишь в 1 случае МДМ<10% (симметричная ЗРП). При асимметричной ЗРП отмечено отставание МДМ, не выходящее за пределы нормальных значений.
10	Meyer W.J. [113]	1993	700	14-42	0,97	13,69 (0,94)	Неосложненная беременность
			30	-	-	>90% у 26 из 30 (87%)	SGA-плоды
11	Meyer W.J. [128]	1994	729	14-42	0,978	13,68 (0,96)	Беременность низкого риска по ЗРП/макросомии;
			79	-	-	{11,76}	Риск макросомии; у 39/79 – подтверждено; (Ч - 17,6%; С – 95,6%; PPV – 75%; NPV – 60,6%; FP – 25%, FN – 39,4%)
			140	-	-	{15,6}	Риск ЗРП; у 69/140 – подтверждено; МДМ/ОЖ>15,6 у 98% плодов с асимметрич. и 71% с симметрич. ЗРП; (Ч – 83,9%; С – 96,2%; PPV – 94,5%; NPV – 88,2%; FP – 5,5%, FN – 11,8%)
12	Snijders R. [109]	1994	103	19-39	-	-	SGA-плоды; у 28 плодов отмечалось отставание МДМ более, чем на 2СО, а у 10 из них МДМ/ОЖ было в пределах нормативных значений
13	Campbell W.A. [131]	1994	87	23,3-39,7	-	{15,9}	Беременности с высоким риском ЗРП; у 48/87 – подтверждено; (Ч - 71%; С – 77%; PPV – 79%; NPV – 68%); у 57% из 14 плодов с ЗРП, но

	Автор	Год	n	Срок гестации	r (МДМ-ГС)	МДМ/ОЖ*100 {порог отсечки}	Примечания
							нормальным отношением МДМ/ОЖ, присутствовала выраженная ЗРП
14	Haller H. et al. [67]	1995	407	20-40	0,956	14,4 (1,2)	Неосложненная беременность, масса новорожденного - 10-90%
			70	28-40	-	15,7 (1,7) {15,5}	Масса новорожденного <10%; Порог отсечки МДМ/ОЖ>15.5 обладает Ч - 80%; С - 75%; PPV - 80%; NPV - 75% (при измерении в течение 1 нед. до родов)
			40	28-40	-	13,8 (1,3)	Масса новорожденного >90%
15	Goldstein I., Reece E.A. [63]	1996	1749	15-38	0,948	Референсная таблица	Неосложненная беременность; авторы предлагают использовать в качестве точки отсечки 75-й процентиль отношения МДМ/ОЖ
			35	27-38	-	-	SGA-плоды (слабая-умеренная степень выраженности); TCD<10% у 5/35 (14.3%) плодов. МДМ/ОЖ>75% у 27/35 (77.1%); >90% у 19/35 (54.3%)
16	Dilmen G. [125]	1996	330	16-41	0,977	14,36 (1,06)	Проспективное исследование; у 10/11 плодов с МДМ/ОЖ увеличенным более, чем на 2СО, постнатально выявлена асимметричная ЗРП
17	Tongsong T. [122]	1999	167	>28	-	{15,4}	Плоды с высоким риском ЗРП; диагноз подтвержден у 63/86 плодов с ЗРП (Ч - 73,26%; С - 80,25%; PPV - 78,75%; NPV - 73,86%)
18	Vinkesteijn A. [134]	2000	360	17-34	0,98	-	Неосложненная беременность
			73	24-34	-	> 95% у 60/73 (82%);	SGA-плоды; МДМ<5% у 19/73 (26%), тогда как ОГ<5% у 49/73 (67%)
19	Makhoul I. [85]	2000	334	23-44	0,914	-	AGA-плоды; МДМ≥10% более, чем у 85% AGA-плодов и плодов с асимметр. ЗРП
			70	23-44	-	-	SGA-плоды; МДМ≥10% у 60,7% плодов с симметр. ЗРП (с микроцефалией)
20	Davies M. [30]	2001	101	23-32 ⁺⁶	0,89	-	Ретроспективное исследование; новорожденные;
			120		0,88	-	Проспективное исследование; новорожденные; МДМ позволяет определить ГС с точностью ±2,33нед.(16,3 дней)
21	Chavez M. [48]	2003	24026	14-38	0,97	-	До 28 нед. различие с номограммами других авторов – 0-1 нед., после – до 6 нед.
22	Nery L. et al. [86]	2004	260	28-40	-	{14,6}	Пациентки группы риска по ЗРП; у 79 подтвержден диагноз; номограмма для МДМ/ОЖ составлена самими авторами в 2000г. При пороге отсечки (90%) – 14,6 выявлено 59 из 79 плодов (Ч – 74,5%; С – 85,1%)
23	Chavez M. et al. [47]	2007	55	14-40	-	-	Плоды с ЗРП; коэффициент корреляции предполагаемого и актуального ГС (r) = 0,98
			16		-	-	LGA-плоды; коэффициент корреляции предполагаемого и актуального ГС (r) = 0,95
24	Dhumale H. [49]	2010	434	18-34	-	13,56 (1,21) {15,98}	Неосложненная беременность
25	Khan N. et al. [75]	2013	30	Не указан	-	{16,03}	Плоды с высоким риском ЗРП; диагноз подтвержден у 14 плодов. У 13/14 (92,85%) плодов - МДМ/ОЖ больше 16,03 (Ч - 77,78%; С - 83,34%; PPV - 87,5%; NPV - 71,24%)

Примечания: * - СО-стандартное отклонение; ** - ПМП-предполагаемая масса плода; SGA-small for gestational age, LGA-large for gestational age, AGA-appropriate for gestational age, Ч-чувствительность, С-специфичность, PPV-positive predictive value, NPV-negative predictive value, FP-false positive, FN-false negative

Многие исследователи вслед за Goldstein I. et al. (1987), Reece E.A. et al. (1995), предполагали, что МДМ является параметром, рост которого не зависит от наличия или отсутствия ЗРП или макросомии, что предположительно может быть обусловлено особенностями строения задней черепной ямки, являющейся вместилищем для мозжечка, а также тем, что мозжечок является более древней структурой по отношению к коре головного мозга и, соответственно, темпы его роста определены стабильно работающей программой, эволюционно более адаптированной к изменяющимся условиям среды [50, 122]. Данные особенности также позволяют использовать МДМ для точного определения ГС с 12 нед. до конца второго триместра беременности [50, 79].

В то же время Hill et al. (1990) в своем исследовании указывают на невозможность определения ГС по МДМ у плодов с ЗРП, так как темпы роста мозжечка, по их мнению, наиболее подвержены изменению при данном состоянии [116].

Уже в первых статьях, посвященных изучению роста мозжечка, начинает фигурировать отношение МДМ/ОЖ [63, 67, 113, 122, 125, 126, 128, 131]. Согласно мнению большинства ученых, это отношение включает оценку как наименее, так и наиболее подверженных влиянию ЗРП параметров [43]. Многие исследователи описывают отношение МДМ/ОЖ, как стабильный, независимый от срока беременности параметр, который может быть использован для определения ЗРП, в частности его асимметричной формы [23]. В большинстве публикаций, посвященных изучению данного параметра, в основном указывается практически одинаковая средняя величина этого соотношения – 13.56–14.4.

Авторы применяли неодинаковые критерии для определения точки отсечки значений МДМ/ОЖ для диагностики ЗРП. Некоторые из них использовали $M_{cp}+2CO$ (97 перцентиль) – Meyer W.J. et al. (1994) [128], Dilmen G. et al. (1996) [125], Dhumale H. et al. (2010) [49]. Campbell W.A. et al. (1994) использовали в качестве точки отсечки 95-ый перцентиль [131], а Tongsong T. et al. (1999) применив ROC-анализ, подобрали пороговое значение равное 15.4, дающее оптимальное соотношение чувствительности и специфичности [122]. В

публикации Haller H. et al. (1995) приводится похожая точка отсечки (15,5), однако найти обоснование применения именно этого значения мы не смогли [67]. Все указанные авторы, придерживались точки зрения, что одно и то же пороговое значение подходит для любого ГС в промежутке от 14 до 42 недель.

Несколько иной подход мы видим у Goldstein I., Reese E.A. (1996), которые тоже составили референсные таблицы роста МДМ и отношения МДМ/ОЖ на протяжении беременности. Согласно их данным, это отношение в норме прогрессивно увеличивается в промежутке от 22 до 38 недель беременности (соответственно, с 13,0 до 17,1). Величина, соответствующая 75 перцентилю, которую они предложили в качестве точки отсечки для диагностики ЗРП, также растет в указанные сроки (соответственно с 13,7 до 18,0) [63].

В работе от 1994 г. Snijders R. et al. изучили 103 маловесных плодов для данного ГС. Критериями включения в исследовании были: 1) ОЖ и ПМП < 5 перцентилей; 2) наличие ранней диастолической выемки в кривой скорости кровотока хотя бы в одной из маточных артерий и/или отсутствие конечного диастолического кровотока в артерии пуповины; 3) нормальная анатомия плода; 4) нормальный кариотип. У 28 из 103 плодов было отмечено отставание МДМ более, чем на 2 СО ниже среднего. Стоит также отметить, что у этих 28 плодов размеры ОГ, ДБ, ОЖ, рН крови и ПМП были ниже, а количество эритробластов было выше, чем у 75 плодов с нормальным значением МДМ. В дополнение, в этой группе степень выраженности ЗРП была выше, а уровень перинатальной смертности был больше, чем у 75 плодов с нормальным значением МДМ. Таким образом, авторы пришли к выводу, что размер мозжечка снижается пропорционально степени выраженности ЗРП и не может быть использован для определения точного срока беременности у маловесных для данного ГС плодов [109].

Если рассматривать различия в величине МДМ у плодов разного пола, то на данный момент также не существует единого мнения по данному вопросу. J.A. Holanda-Filho et al. (2010) утверждают, что величина МДМ не зависит от пола плода во втором и третьем триместрах [51]. В то время как по данным Гагаева Ч.

Г. (1998) подобное различие начинает проявляться еще в конце первого триместра беременности и сохраняется до конца всей беременности [3]. Последнее исследование, посвященное в том числе изучению гендерных различий величины МДМ в третьем триместре, было проведено в 2019г. L.W. Sersam et al. [105]. Ученые выявили небольшие различия, которые, однако, оказались статистически незначимыми.

В исследовании 1998 г. Гагаева Ч. Г. при построении процентильных таблиц было учтено, что величина дисперсии (в нашем случае стандартного отклонения) прямо пропорциональна величине любого исследуемого фетометрического параметра [3]. При сравнении данных этой работы для плодов без учета половой принадлежности с данными, полученными другими исследователями [25, 109] можно отметить, что графики кривых, соответствующих 50-перцентилю, не совсем совпадают. Объяснение этому мы видим, в частности, в том, что в разных работах применена различная кодировка данных по сроку беременности. Например, в одних работах под сроком 25 недель понимают все случаи от 25 недель до 25 недель и 6 дней, в других – это 25-я неделя, т.е. интервал от 24 недель до 24 недель и 6 дней. Исследователь подразумевал под сроком 25 недель все случаи от 24,51 недели до 25,50 недели. Кроме этого, в некоторых работах авторы, на наш взгляд, необоснованно исключали при окончательном статистическом анализе те случаи, где вес плода при рождении оказывался меньше 5 перцентиле или больше 95 перцентиле для данного ГС. Несмотря на это, интервал значений от 5 до 95-перцентиле в указанной публикации оказался уже, чем у других исследователей [25, 109]. Главная причина этого, на наш взгляд, кроется именно в том, что автор использовал процентильные таблицы отдельно для плодов мужского и женского пола, разработанные им. Другая причина кроется, на наш взгляд, в том, что при отборе клинических случаев, Ч.Г. Гагаев включал в исследование преимущественно случаи с точно известным ГС (по измеренному в I триместре КТР) [3].

Возвращаясь к рассуждениям об этиологических факторах ЗРП, можно предположить, что в их основе лежит, очевидно, один механизм. Речь идет о

гипоксии. Самый наглядный и глобальный пример дает нам сама природа. Имеется в виду влияние на массу тела плода условий высокогорья, т. е. таких условий, когда в потребляемой матерью газовой смеси снижено парциальное давление кислорода. Этой теме посвящено большое число исследований [19, 136]. Одним из первых и самых интересных, на наш взгляд, было исследование Ballew С. и Naas J. D., (1986) [17]. Авторы сравнивали массу плода от своевременных родов в двух однородных по всем параметрам популяциях за исключением одного. В первой группе беременность протекала на высоте 3600 метров над уровнем моря (г. Ла-Пас, Боливия), а во второй группе – на высоте 400 метров (г. Санта-Крус, Боливия). Масса тела при рождении была достоверно ниже в первой группе (соответственно 3205г против 3500г при $p < 0,001$).

Во многих исследованиях, посвященных выявлению причин ЗРП и факторов, влияющих на массу тела плода при рождении, были предприняты более или менее удачные попытки разработать классификацию этиологических факторов ЗРП [29, 78, 84]. Согласно мнению некоторых исследователей, из всего многообразия приводимых факторов следует в отдельную группу выделить: паритет, пол плода, вес предыдущих детей при рождении (у повторнородящих), этническую принадлежность супругов, антропометрические данные обоих супругов (рост, вес, размер головы, длина ступни, вес супругов при их собственном рождении) и некоторые другие [3, 29]. То есть, все эти данные стоит учитывать при фетометрии.

Причем, влияние этих факторов начинает, очевидно, проявляться с самых первых недель беременности и остается неизменным на протяжении всей беременности, поэтому, на основании анализа сочетания этих факторов у конкретной пациентки мы можем с определенной точностью прогнозировать дальнейшую скорость роста отдельных параметров плода и даже прогнозировать массу тела плода при рождении (МТПР) уже с начала беременности [29].

1.6 Новый подход к диагностике ЗРП (consensus-based definition)

Учитывая несостоятельность подхода к дородовой диагностике ЗРП, в 2016г. была предпринята попытка прийти к консенсусу путём дельфийской процедуры (Delphi-procedure), в результате чего был разработан новый алгоритм диагностики ранней (до 32 нед.) и поздней (более 32 нед.) форм ЗРП [64]. Сегодня, этот подход признан и применяется специалистами во всем мире [4, 73]. Ключевое отличие нового подхода в том, что изменился порог отсечки для диагностики ЗРП – с 10-го на 3-й перцентиль, и стали учитываться показатели доплерометрии.

Такой подход, с одной стороны, противоречит традиционному, однако, он полезен тем, что помогает провести четкую границу между ситуацией с маловесными для данного гестационного срока плодами (SGA – small for gestational age), в основном не требующей изменения тактики, так как плоды не страдают, и истинным ЗРП, которое является манифестацией реально существующей плацентарной недостаточности.

Итак, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению динамики роста мозжечка и соответствию его размера определенному сроку беременности, сведения о диагностической значимости измерения мозжечка при фетометрии с целью определения срока беременности и диагностики ЗРП и, наоборот, опережающего роста (при сахарном диабете и ГСД), фрагментарны, противоречивы, отдельные вопросы требуют дополнительных исследований и уточнений. В частности, о практической значимости предложенного в свое время индекса МДМ/ОЖ, а также клинической значимости учета гендерных различий при слежении за темпами роста мозжечка.

ГЛАВА 2. КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ РОДИТЕЛЕЙ, ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Всего проведено 865 ультразвуковых исследований. Все наблюдения распределены по 2 группам. В группу № 1 вошли плоды мужского пола - всего 472 наблюдения. В группу № 2 вошли плоды женского пола - всего 393 наблюдения.

Проверена однородность обеих групп по параметрам с известным или предполагаемым нами влиянием на скорость роста плода и массу тела при рождении. Обобщенные данные представлены в таблицах 2.1–2.6 и рисунках 2.1–2.14, соответственно для обеих групп.

2.1 Антропометрические и демографические показатели у беременных обеих групп

Антропометрические и демографические показатели беременных представлены в таблице 2.1 и рисунках 2.1–2.6.

Таблица 2.1 — Антропометрические и демографические показатели у беременных обеих групп

	Мальчики				Девочки				p
	n	М ср.	СО	СОС	n	М ср.	СО	СОС	
PM	154	165,28	5,95	0,48	109	165,87	6,47	0,62	0,689
MTM	153	60,44	10,29	0,83	107	60,28	9,66	0,93	0,444
PGM	100	55,38	1,45	0,14	69	55,63	1,45	0,18	0,271
PHM	113	37,27	1,34	0,13	78	37,38	1,23	0,14	0,563
MTMP	100	3333	535	53	68	3278	790	96	0,898
BM	462	28,97	4,79	0,22	386	29,11	5,30	0,27	0,737

Примечания: **СО** - стандартное отклонение; **СОС** - стандартная ошибка средней; **PM** - рост матери, см; **MTM** - масса тела матери, кг; **PGM** - размер головы матери, см; **PHM** - размер ноги матери, у.е.; **MTMP** - масса тела матери при ее рождении, г; **BM** - возраст матери, лет.

Антропометрические и демографические показатели беременных обеих групп по всем учитываемым параметрам оказались сопоставимы. Об этом свидетельствует коэффициент p, который варьировал от 0,271 для размера головы матери до 0,898 для массы тела матери при её рождении.

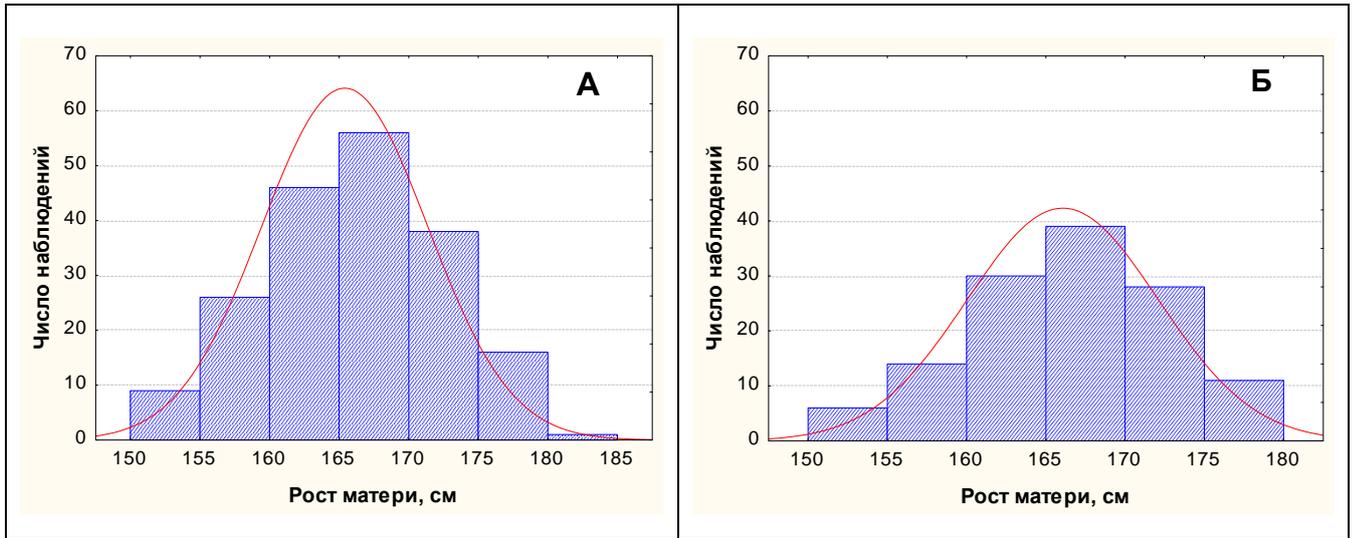


Рисунок 2.1 — График частотного распределения по росту матери; А – у мальчиков, Б – у девочек.

Исследуемые группы сопоставимы по росту матери. Группа плодов мужского пола – Мср. 165,28 см, группа плодов женского пола – Мср. 165,87 см ($p = 0,689$).

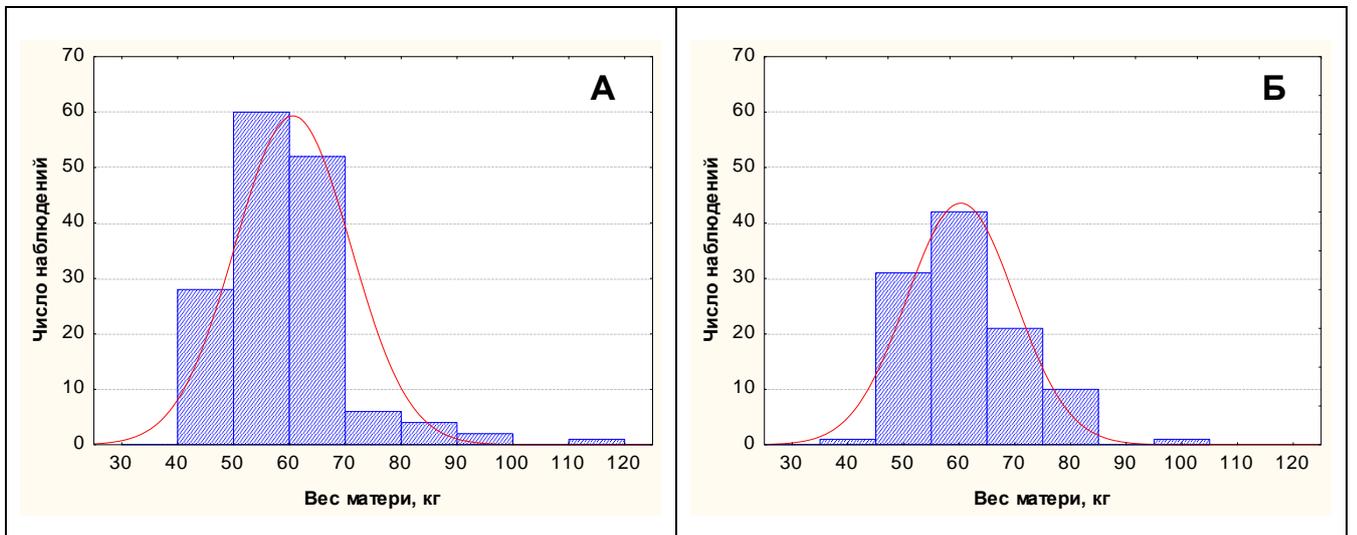


Рисунок 2.2 — График частотного распределения по весу матери до беременности; А – у мальчиков, Б – у девочек.

Исследуемые группы сопоставимы по весу матери. Группа плодов мужского пола – Мср. 60,44 кг, группа плодов женского пола – Мср. 60,28 кг ($p = 0,444$).

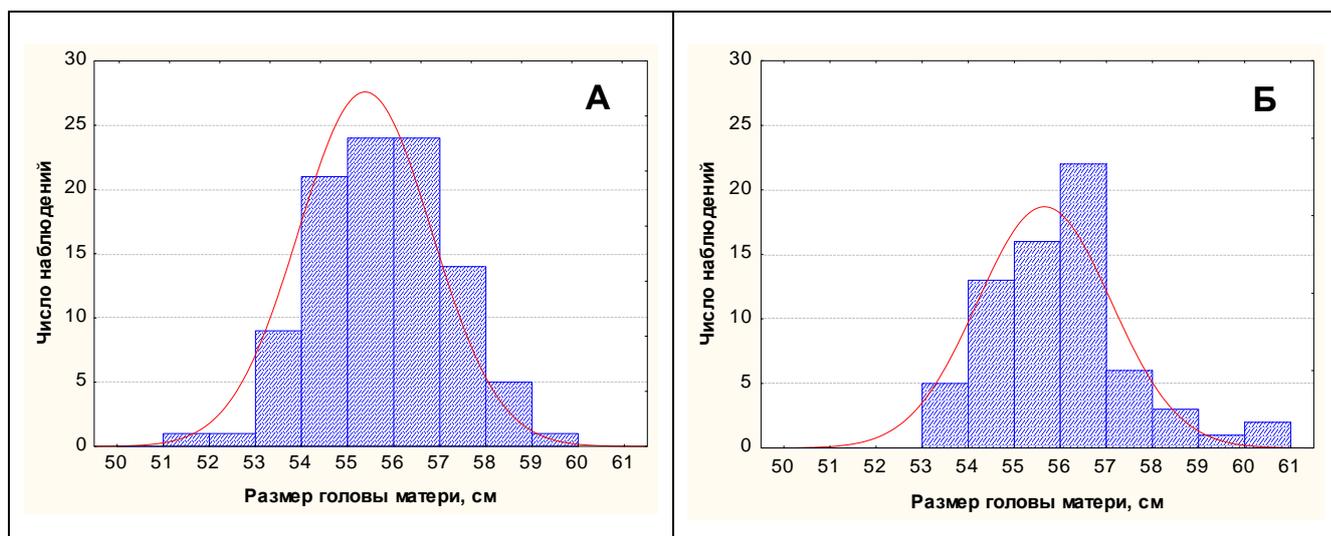


Рисунок 2.3 — График частотного распределения по размеру головы матери; А – у мальчиков, Б – у девочек.

Исследуемые группы сопоставимы по размеру головы матери. Группа плодов мужского пола – Мср. 55,38 см, группа плодов женского пола – Мср. 55,63 см ($p = 0,271$).

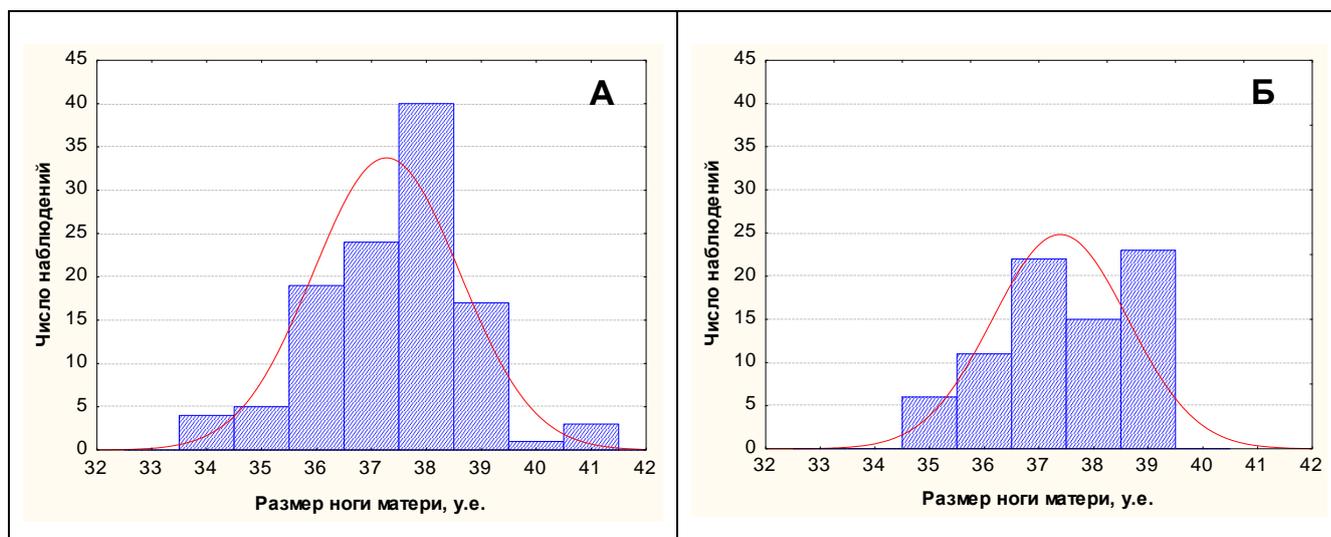


Рисунок 2.4 — График частотного распределения по размеру ноги матери; А – у мальчиков, Б – у девочек.

Исследуемые группы сопоставимы по размеру ноги матери. Группа плодов мужского пола – Мср. 37,27 см, группа плодов женского пола – Мср. 37,38 см ($p = 0,563$).

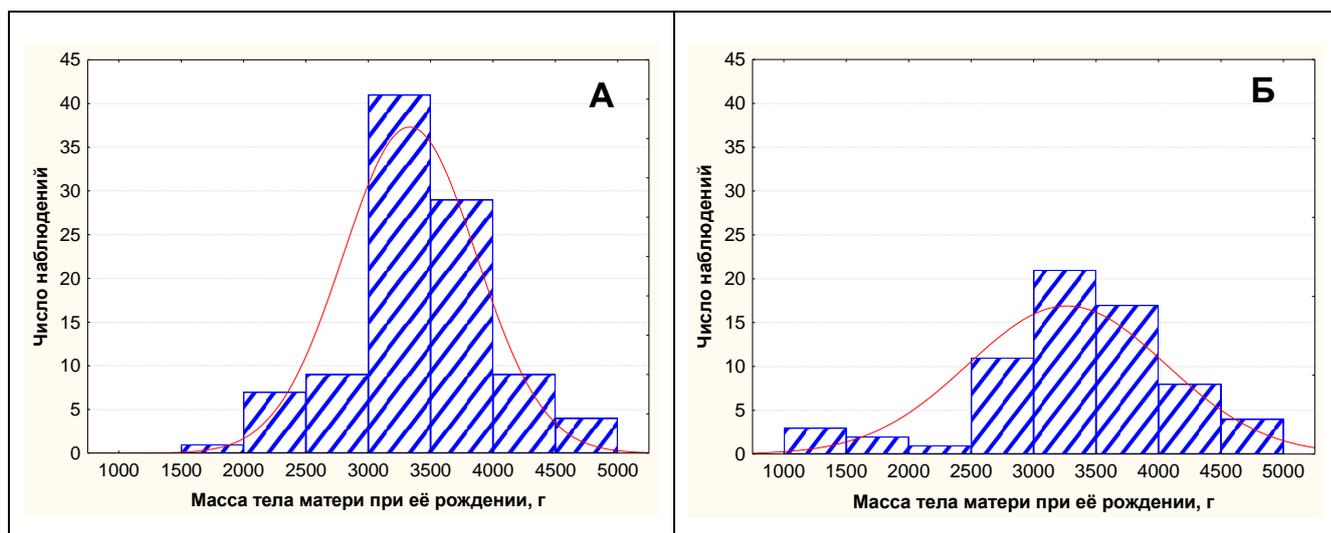


Рисунок 2.5 — График частотного распределения по массе тела матери при её рождении; А – у мальчиков, Б – у девочек.

Исследуемые группы сопоставимы по массе тела матери при её рождении. Группа плодов мужского пола – Мср. 3333 г., группа плодов женского пола – Мср. 3278 г. ($p = 0,898$).

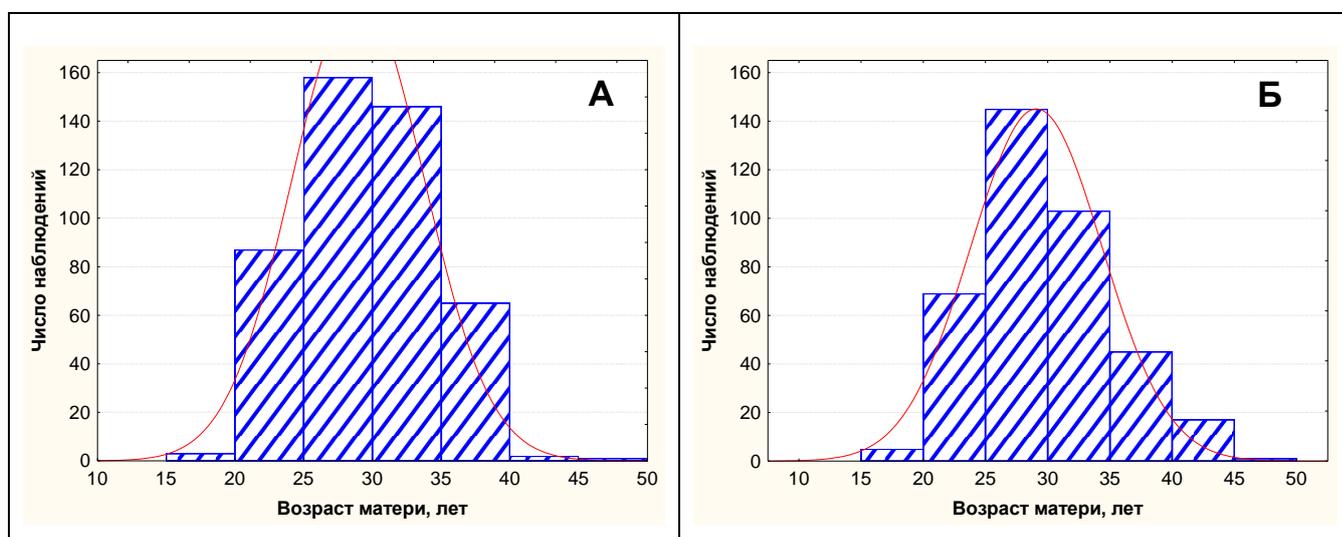


Рисунок 2.6 — График частотного распределения по возрасту матери; А – у мальчиков, Б – у девочек.

Исследуемые группы сопоставимы по возрасту матери. Группа плодов мужского пола – Мср. 28,97 лет, группа плодов женского пола – Мср. 29,11 лет ($p = 0,737$).

Данные о частотном распределении по паритету представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 — Частотное распределение по паритету (количество родов в анамнезе) в обеих группах

Паритет	Мальчики		Девочки	
	n	%	n	%
0	327	69,28	248	63,10
1	120	25,42	137	34,86
2	25	5,30	8	2,04
Всего	472	100	393	100

По данным, представленным в таблице, видно, что значимых различий по паритету между группами не выявлено ($p = 0,0556$).

2.2 Антропометрические и демографические показатели у отцов обеих групп

Антропометрические и демографические показатели у отцов представлены в таблице 2.3 и рисунках 2.7–2.8.

Таблица 2.3 — Антропометрические и демографические показатели у отцов в обеих группах

	Мальчики				Девочки				p
	n	М ср.	СО	СОС	n	М ср.	СО	СОС	
РО	120	179,88	7,84	0,72	86	179,99	6,81	0,73	0,914
МТО	113	81,81	15,10	1,42	74	82,49	13,08	1,52	0,751
РГО	76	58,18	1,80	0,21	55	58,23	2,01	0,27	0,898
РНО	110	42,49	2,00	0,19	78	42,58	1,61	0,18	0,736
МТОР	66	3863	564	69	48	3700	540	78	0,124

Примечания: **РО** - рост отца, см; **МТО** - масса тела отца, кг; **РГО** - размер головы отца, см; **РНО** - размер ноги отца, у. е.; **МТОР** - масса тела отца при его рождении, г.

Антропометрические и демографические показатели у отцов обеих групп по всем учитываемым параметрам также оказались однородными, о чем свидетельствовал коэффициент p, который варьировал от 0,124 для массы тела отца при его рождении до 0,914 для роста отца.

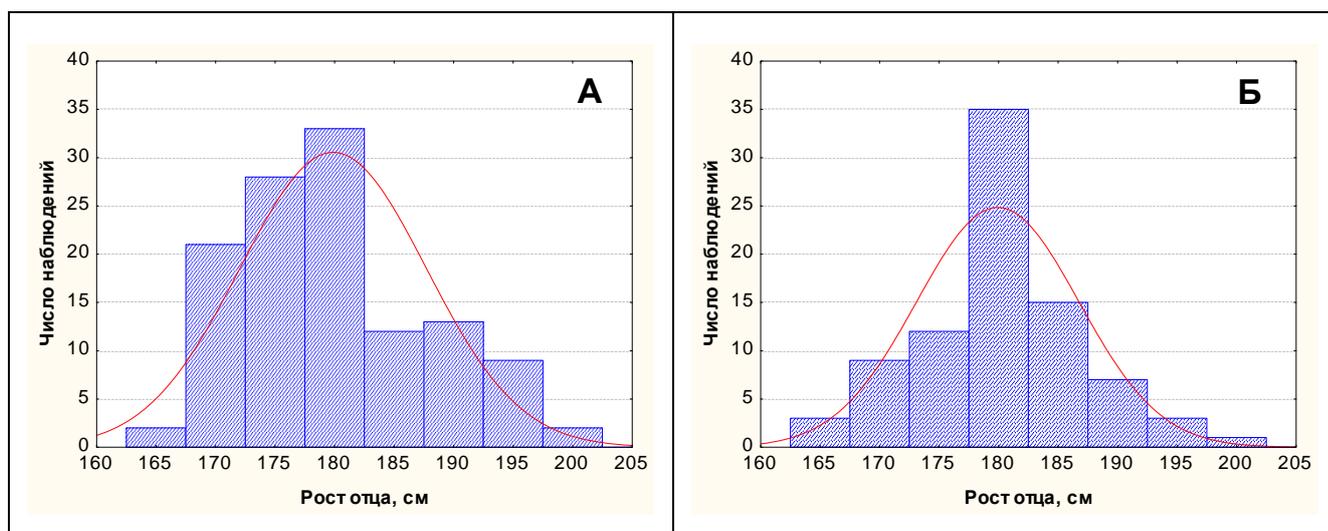


Рисунок 2.7 — График частотного распределения по росту отца; А – у мальчиков, Б – у девочек.

Исследуемые группы сопоставимы по росту отца. Группа плодов мужского пола – Мср. 179,88 см, группа плодов женского пола – Мср. 179,99 см ($p = 0,914$).

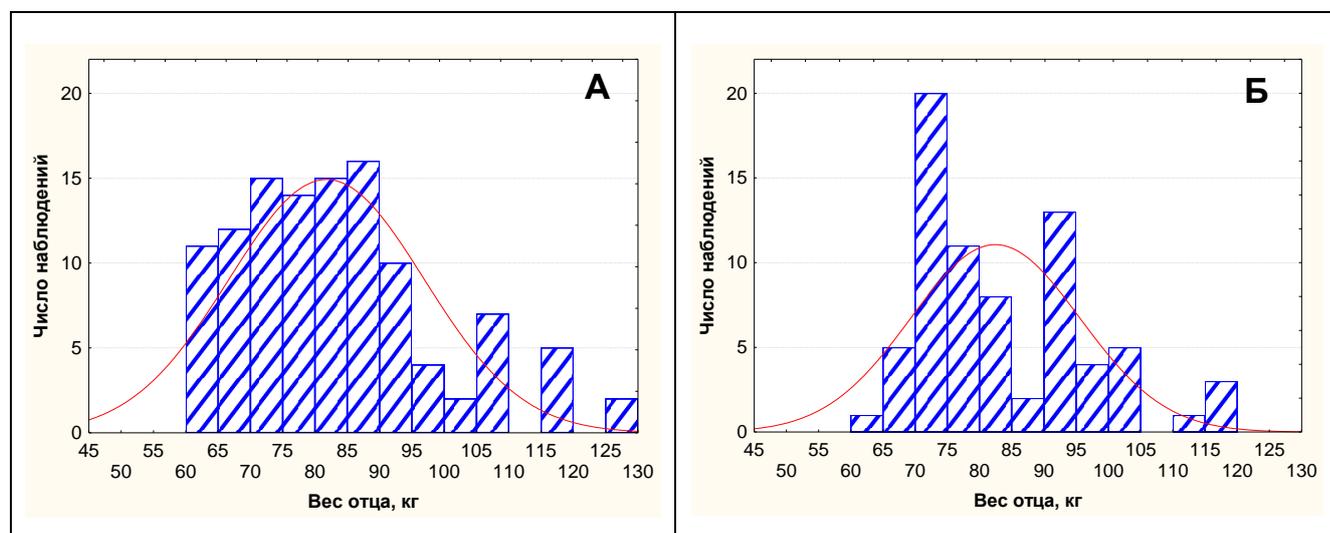


Рисунок 2.8 — График частотного распределения по весу отца; А – у мальчиков, Б – у девочек.

Исследуемые группы сопоставимы по весу отца. Группа плодов мужского пола – Мср. 81,81 кг, группа плодов женского пола – Мср. 82,49 кг ($p = 0,751$).

2.3 Антропометрические и клинические показатели плодов обеих групп

Антропометрические и клинические показатели плодов представлены в таблице 2.4 и рисунках 2.9–2.13.

Таблица 2.4 — Антропометрические и клинические показатели плодов обеих групп

	Мальчики				Девочки				p
	n	М ср.	СО	СОС	n	М ср.	СО	СОС	
ГС	472	25,84	6,91	0,32	393	26,31	7,05	0,36	0,322
ГСР	149	39,10	2,32	0,19	125	39,22	2,67	0,24	0,687
ГСР*	140	39,52	1,01	0,08	116	39,74	1,46	0,14	0,147
МТПР	147	3484	593	49	116	3315	629	58	0,026
МТПР*	135	3563	448	39	107	3418	461	45	0,014
МТПДР	43	3205	751	115	37	3323	703	116	0,470
РПР	134	52,43	2,39	0,21	106	51,38	2,37	0,23	0,001

Примечания: **ГС** - гестационный срок при фетометрии, нед.; **ГСР** - гестационный срок при рождении, нед.; **МТПР** - масса тела плода при рождении, г; **МТПДР** - масса тела предыдущих детей при рождении, г.; **РПР** – рост плода при рождении; * - при исключении ГСР < 36,5 недель.

Показатели плодов обеих групп также были сопоставимы по всем учитываемым параметрам, кроме МТПР, которая при доношенной беременности, т. е. в сроке 37 недель и более, составила соответственно 3563 и 3418г (p = 0,014),

а также РПР, который составил соответственно 52,43 и 51,38 см ($p = 0,0008$). Иными словами, при доношенной беременности мальчики рождаются с большей массой тела и ростом, чем у девочек – в среднем на 145 г и 1,05 см.

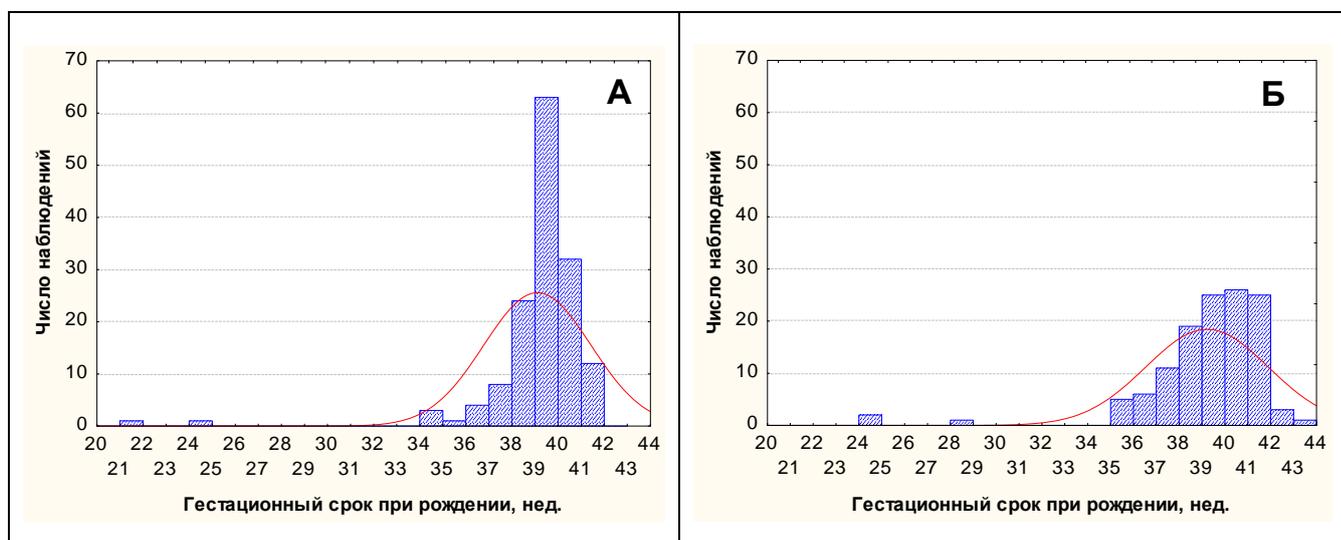


Рисунок 2.9 — График частотного распределения по сроку беременности на момент родов; А – у мальчиков, Б – у девочек.

Исследуемые группы оказались сопоставимы по гестационному сроку при рождении. Группа плодов мужского пола – Мср. 39,10 нед., группа плодов женского пола – Мср. 39,22 нед. ($p = 0,687$).

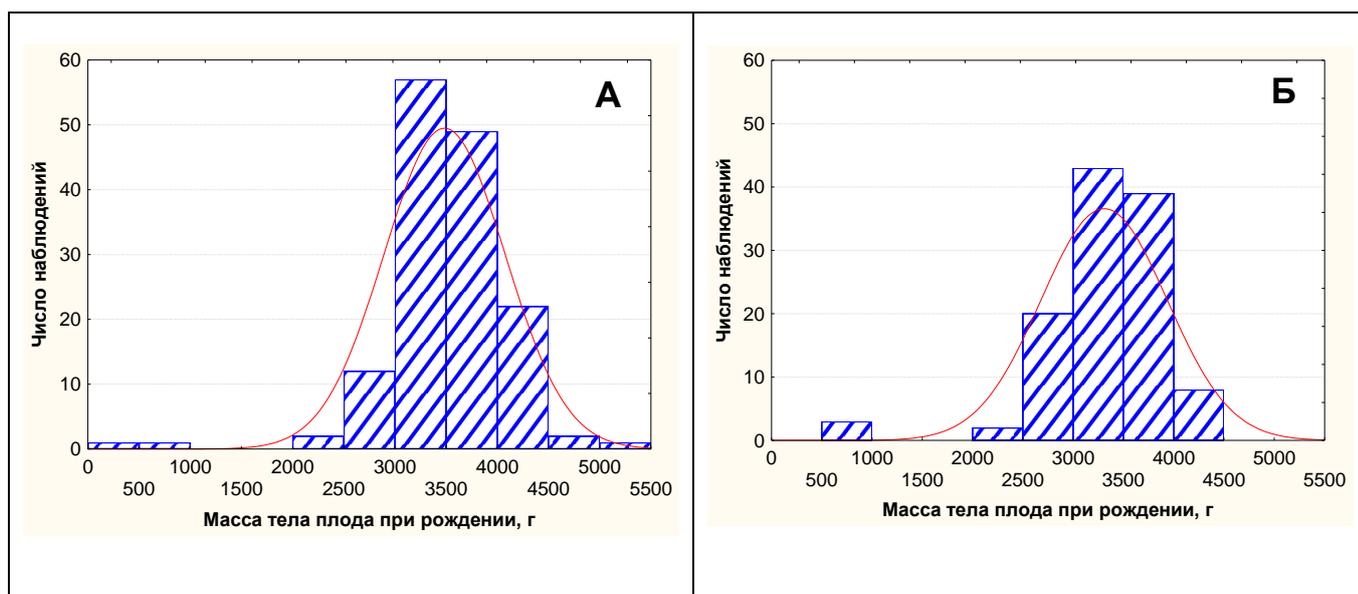


Рисунок 2.10 — График частотного распределения по весу плода при рождении; А – у мальчиков, Б – у девочек.

Отмечаются статистически значимые различия в весе плода при рождении. Группа плодов мужского пола – Мср. 3484 г., группа плодов женского пола – Мср. 3315 г. ($p = 0,026$).

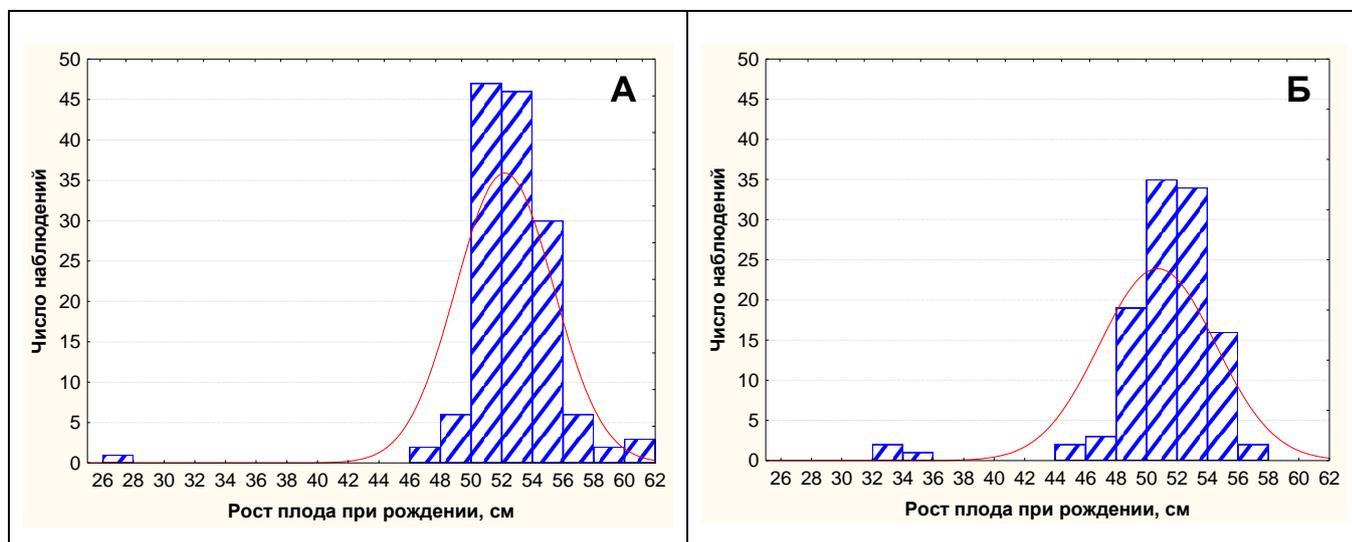


Рисунок 2.11 — График частотного распределения по росту плода при рождении;

А – у мальчиков, Б – у девочек.

Отмечаются статистически значимые различия в росте плода при рождении. Группа плодов мужского пола – 52,43 см, группа плодов женского пола – Мср. 51,38 см ($p = 0,001$).

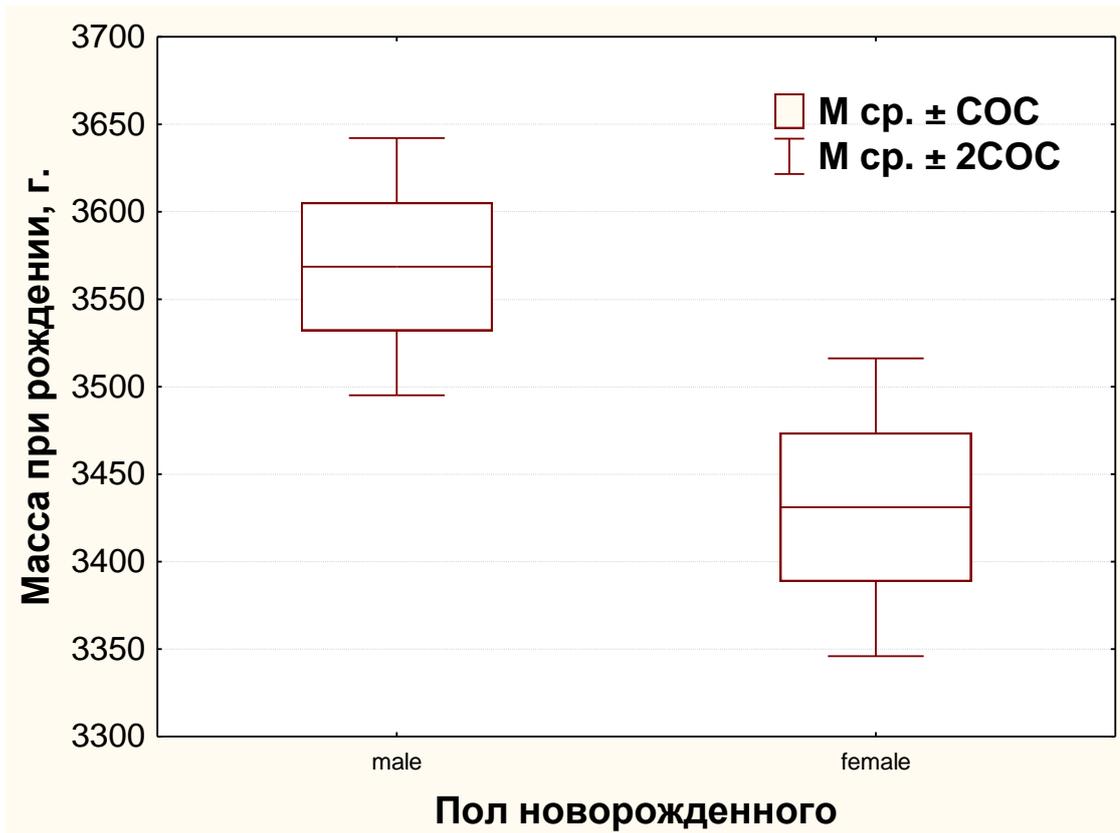


Рисунок 2.12 — Гендерные различия в весе плода при рождении при своевременном родоразрешении

Отмечаются статистически значимые различия в весе плода при своевременном родоразрешении. Группа плодов мужского пола – 3563 г., группа плодов женского пола – Мср. 3418 г. ($p = 0,014$).

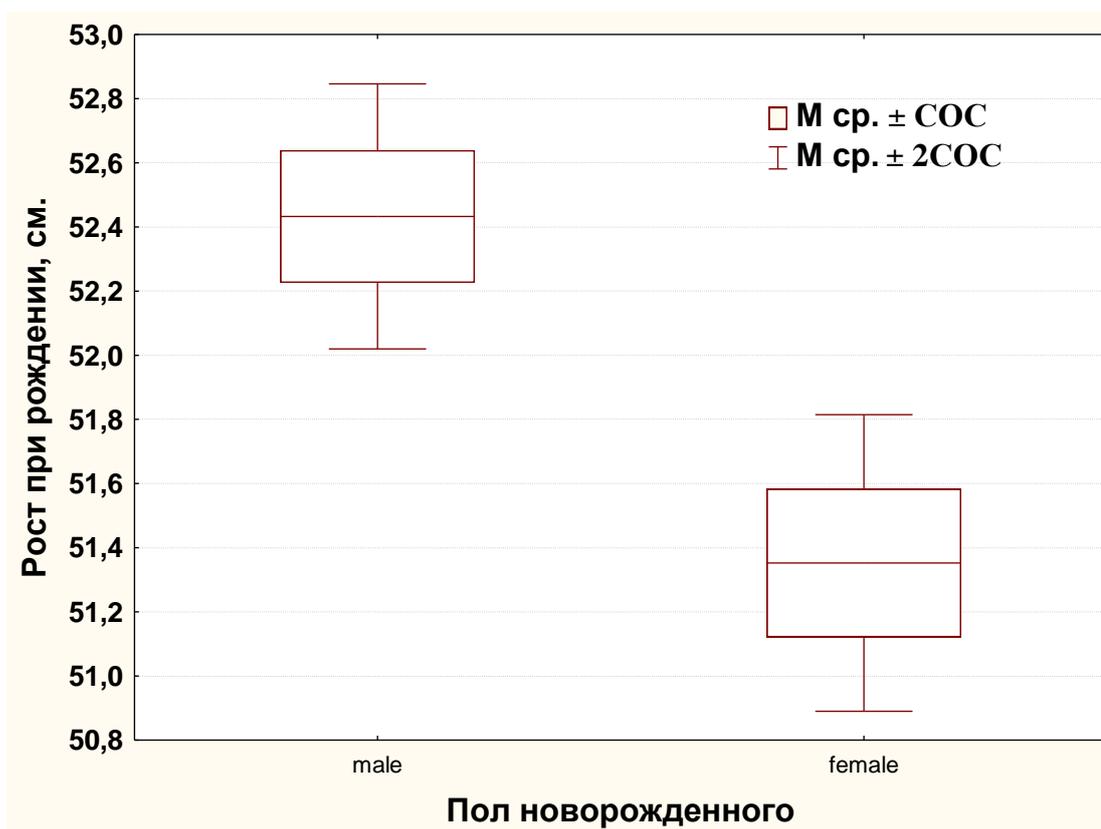


Рисунок 2.13 — Гендерные различия в росте плода при рождении при своевременном родоразрешении

Данные о частотном распределении по предлежанию и положению представлены в таблицах 2.5 и на рисунке 2.14. Предлежание плода во время фетометрии учитывалось при анализе однородности обеих групп, а также при анализе фетометрических показателей головы плода, так как предлежание плода, в частности тазовое, оказывает определенное влияние на форму головы плода (долихоцефалия), что, в свою очередь, приводит к уменьшению поперечных размеров черепа (БПД) и увеличению продольных размеров черепа (ФОД).

Таблица 2.5 — Частотное распределение по предлежанию и положению у плодов в обеих группах

Предлежание/положение плода	Мальчики		Девочки	
	n	%	n	%
Головное предлежание (cefalic)	321	68,01	277	70,48
Тазовое предлежание (breech)	109	23,09	71	18,07
Поперечное положение (transverse)	40	8,47	44	11,20
Не указано	2	0,42	1	0,25

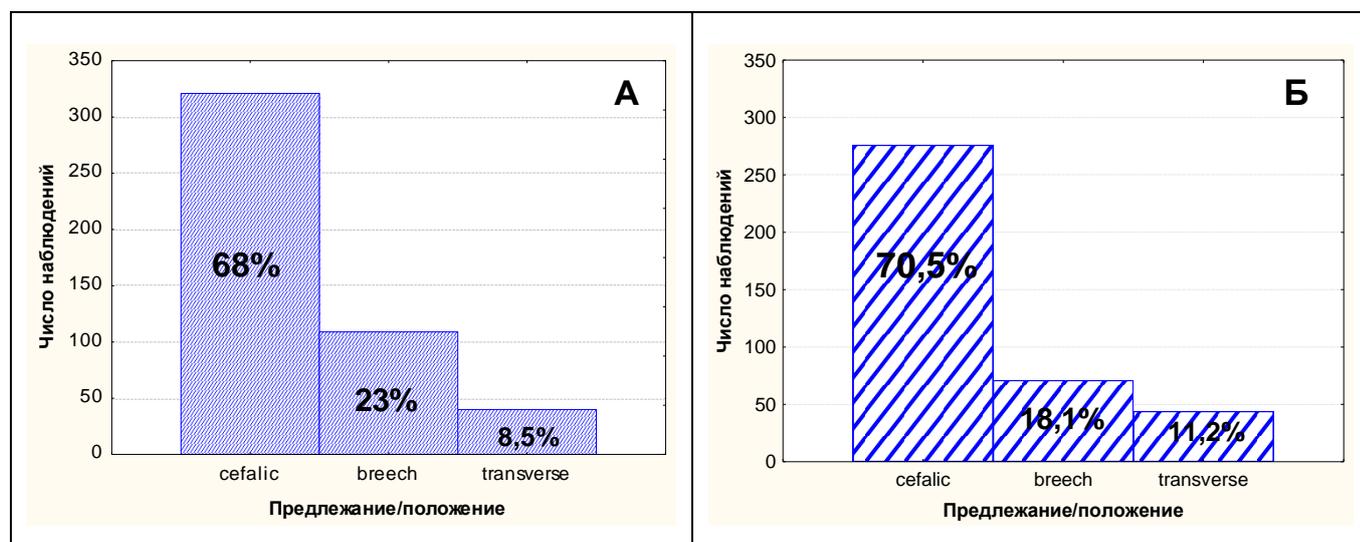


Рисунок 2.14 — График частотного распределения предлежания/положения; А – у мальчиков, Б – у девочек.

Согласно полученным данным, статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,4338$).

Данные о массе тела плода при рождении с учетом ГС представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 — Масса тела плода при рождении с учетом гестационного срока и пола плода

Срок, нед.	М ср. (мал)	М ср. (дев)	p	n мал.	n дев.	СО мал.	СО дев.
Все	3484	3315	0,026021	147	116	593	629
Доношенные	3563	3418	0,014166	135	107	448	461
37 нед.	3100	2995	0,658503	4	11	442	381
38 нед.	3515	2872	0,003076	14	9	497	362
39 нед.	3473	3400	0,420122	57	22	336	421
40 нед.	3644	3545	0,436739	32	25	494	442
41 нед.	3626	3566	0,559767	25	31	370	396
42 нед.	4717*	3722	0,000526	3	8	404	232

Примечание — * ”выброс” М ср. обусловлен малым количеством наблюдений и рождением 2-х из 3-х плодов массой 4950 г.

Как видно из данных, представленных в таблице, масса плодов при доношенной беременности статистически достоверно различалась, но после разбивки по неделям, количество наблюдений в каждой подгруппе оказалось

недостаточным для подтверждения известного факта о статистически достоверных гендерных различиях по массе плода при рождении.

Резюме.

1. Как видно из приведенных данных, обе сравниваемые группы были однородны, а, следовательно, сопоставимы по всем учитываемым антропометрическим и клинико-демографическим параметрам, за исключением массы и роста плода при рождении.

2. Для большинства учитываемых параметров распределение соответствовало нормальному или близкому к нормальному. Нарушение нормальности распределения в большинстве случаев, как это наглядно показано на графиках, было обусловлено некоторой асимметрией или наличием эксцесса распределения.

3. При доношенной беременности:

- мальчики в среднем на 145 г тяжелее девочек,
- увеличение ГСР на 1 неделю дает прирост МТПР около 150 г,
- увеличение размера головы матери на 1 см дает прирост МТПР на 10 г,
- увеличение роста отца на 10 см дает прирост МТПР в среднем на 168 г,
- увеличение массы тела матери до беременности на 10 кг дает прирост МТПР в среднем на 62 г.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Бипаритетальный диаметр (БПД)

Измерение БПД проведено соответственно в 469 и 392 случаях. Сравнение БПД у плодов мужского и женского пола проводилось для каждого двухнедельного интервала гестационного срока. Полученные данные представлены в таблицах 3.1–3.5 и на рисунках 3.1–3.2.

Таблица 3.1 — Характеристики БПД без учета гендерных различий

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	СО	СОС
15	16	31,73	28,0-35,0	28,00	31,00	35,00	2,125	0,531
16	12	35,17	32,0-40,0	32,00	35,50	40,00	2,125	0,613
17	45	38,31	32,0-43,0	34,00	38,00	42,00	2,334	0,348
18	84	40,83	35,0-45,0	37,00	41,00	44,00	2,251	0,246
19	59	44,12	38,0-50,0	40,00	44,00	48,00	2,304	0,300
20	28	46,99	42,0-53,0	44,00	46,50	52,00	2,610	0,493
21	21	50,93	47,0-57,0	48,00	50,50	55,00	2,580	0,563
22	75	52,72	47,0-60,0	48,00	53,00	58,00	2,788	0,322
23	66	55,76	50,0-73,0	51,00	55,00	60,00	3,537	0,435
24	35	58,97	53,0-64,0	54,00	59,00	63,00	2,455	0,415
25	18	61,33	50,0-68,0	50,00	61,50	68,00	4,116	0,970
26	17	65,35	60,0-70,0	60,00	66,00	70,00	3,121	0,757
27	18	67,53	55,0-75,0	55,00	68,00	75,00	4,139	0,976
28	13	71,69	68,0-79,0	68,00	70,00	79,00	3,750	1,040
29	19	74,84	68,0-80,0	68,00	76,00	80,00	3,436	0,788
30	28	76,86	66,0-81,0	72,00	78,00	81,00	3,546	0,670
31	34	80,88	77,0-86,0	77,00	81,00	85,00	2,750	0,472
32	58	81,35	71,0-88,0	74,00	82,00	87,00	3,522	0,462
33	71	83,54	76,0-90,0	78,00	84,00	89,00	3,156	0,375
34	35	85,34	80,0-89,0	82,00	86,00	89,00	2,326	0,393
35	22	87,14	78,0-93,0	79,00	87,00	92,00	4,051	0,864
36	20	89,41	81,0-96,0	81,50	90,00	95,50	4,357	0,974
37	28	89,75	83,0-97,0	85,00	90,00	93,00	3,014	0,570
38	17	92,34	85,0-98,0	85,00	93,00	98,00	3,461	0,839
39	9	93,33	89,0-97,0	89,00	94,00	97,00	3,000	1,000
40	9	92,67	87,0-99,0	87,00	92,00	99,00	3,808	1,269

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	CO	COС
41	5	95,00	92,0-99,0	92,00	94,00	99,00	2,915	1,304

Таблица 3.2 — Характеристики БПД у плодов мужского пола

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	CO	COС
15	12	32,13	28,0-35,0	28,00	32,50	35,00	2,271	0,656
16	7	35,57	32,0-40,0	32,00	36,00	40,00	2,440	0,922
17	23	38,43	35,0-43,0	36,00	38,00	42,00	2,019	0,421
18	45	41,48	35,0-45,0	38,00	42,00	44,00	2,291	0,342
19	31	44,68	38,0-50,0	41,00	45,00	49,00	2,468	0,443
20	17	47,49	45,0-53,0	45,00	47,00	53,00	2,432	0,590
21	13	51,54	48,0-57,0	48,00	51,00	57,00	2,570	0,713
22	36	53,47	47,0-60,0	48,00	53,50	58,00	2,903	0,484
23	39	56,86	51,0-73,0	52,00	57,00	63,00	3,864	0,619
24	24	59,67	55,0-64,0	56,00	59,00	63,00	2,160	0,441
25	9	63,33	58,0-68,0	58,00	64,00	68,00	2,915	0,972
26	6	66,33	63,0-70,0	63,00	66,00	70,00	2,422	0,989
27	10	68,20	65,0-74,0	65,00	68,00	74,00	2,781	0,879
28	5	74,00	70,0-79,0	70,00	73,00	79,00	4,301	1,924
29	13	75,38	70,0-80,0	70,00	76,00	80,00	2,931	0,813
30	13	77,54	66,0-81,0	66,00	78,00	81,00	4,313	1,196
31	23	81,17	77,0-85,0	77,00	81,00	85,00	2,758	0,575
32	32	82,39	77,0-88,0	77,50	82,50	87,00	2,738	0,484
33	36	84,35	76,0-90,0	77,00	85,00	89,00	3,549	0,592
34	20	85,95	82,0-89,0	82,00	86,50	89,00	2,282	0,510
35	11	88,27	78,0-93,0	78,00	89,00	93,00	4,384	1,322
36	10	91,33	82,0-96,0	82,00	92,00	96,00	4,120	1,303
37	15	89,93	83,0-97,0	83,00	90,00	97,00	3,262	0,842
38	12	93,48	90,0-98,0	90,00	93,00	98,00	2,580	0,745
39	6	94,67	90,0-97,0	90,00	95,00	97,00	2,658	1,085

Таблица 3.3 — Характеристики БПД у плодов женского пола.

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	CO	COС
15	4	30,50	29,0-31,0	29,00	31,00	31,00	1,000	0,500
16	5	34,60	32,0-36,0	32,00	35,00	36,00	1,673	0,748
17	21	38,29	32,0-42,0	33,00	39,00	42,00	2,686	0,586
18	40	40,10	36,0-43,0	36,50	40,50	43,00	1,959	0,310
19	28	43,50	40,0-48,0	40,00	43,05	46,00	1,971	0,373
20	11	46,23	42,0-52,0	42,00	46,00	52,00	2,805	0,846
21	8	49,94	47,0-54,0	47,00	49,00	54,00	2,427	0,858
22	39	52,03	47,0-58,0	48,00	52,00	57,00	2,518	0,403
23	27	54,19	50,0-59,0	51,00	54,00	58,00	2,254	0,434
24	11	57,45	53,0-61,0	53,00	58,00	61,00	2,464	0,743
25	9	59,33	50,0-66,0	50,00	59,00	66,00	4,301	1,434
26	11	64,82	60,0-70,0	60,00	65,00	70,00	3,430	1,034
27	8	66,69	55,0-75,0	55,00	67,50	75,00	5,496	1,943
28	8	70,25	68,0-76,0	68,00	69,00	76,00	2,712	0,959
29	6	73,67	68,0-77,0	68,00	76,00	77,00	4,412	1,801
30	15	76,27	72,0-80,0	72,00	76,00	80,00	2,738	0,707
31	11	80,27	77,0-86,0	77,00	80,00	86,00	2,760	0,832
32	26	80,08	71,0-87,0	73,00	80,50	87,00	3,989	0,782
33	35	82,71	78,0-88,0	78,00	83,00	88,00	2,480	0,419
34	15	84,53	80,0-88,0	80,00	85,00	88,00	2,200	0,568
35	11	86,00	79,0-91,0	79,00	86,00	91,00	3,521	1,062
36	10	87,50	81,0-94,0	81,00	87,50	94,00	3,866	1,222
37	13	89,54	85,0-93,0	85,00	90,00	93,00	2,817	0,781
38	5	89,60	85,0-96,0	85,00	89,00	96,00	4,037	1,806
39	3	90,67	89,0-92,0	89,00	91,00	92,00	1,528	0,882
40	9	92,67	87,0-99,0	87,00	92,00	99,00	3,808	1,269
41	4	94,00	92,0-97,0	92,00	93,50	97,00	2,160	1,080

Таблица 3.4 — Сравнительная характеристика БПД у плодов мужского и женского пола.

Срок, нед.	Мальчики						Девочки					
	п	М ср.	5%	50%	95%	СО	п	М ср.	5%	50%	95%	СО
15	12	32,13	28,00	32,50	35,00	2,271	4	30,50	29,00	31,00	31,00	1,000
16	7	35,57	32,00	36,00	40,00	2,440	5	34,60	32,00	35,00	36,00	1,673
17	23	38,43	36,00	38,00	42,00	2,019	21	38,29	33,00	39,00	42,00	2,686
18	45	41,48	38,00	42,00	44,00	2,291	40	40,10	36,50	40,50	43,00	1,959
19	31	44,68	41,00	45,00	49,00	2,468	28	43,50	40,00	43,05	46,00	1,971
20	17	47,49	45,00	47,00	53,00	2,432	11	46,23	42,00	46,00	52,00	2,805
21	13	51,54	48,00	51,00	57,00	2,570	8	49,94	47,00	49,00	54,00	2,427
22	36	53,47	48,00	53,50	58,00	2,903	39	52,03	48,00	52,00	57,00	2,518
23	39	56,86	52,00	57,00	63,00	3,864	27	54,19	51,00	54,00	58,00	2,254
24	24	59,67	56,00	59,00	63,00	2,160	11	57,45	53,00	58,00	61,00	2,464
25	9	63,33	58,00	64,00	68,00	2,915	9	59,33	50,00	59,00	66,00	4,301
26	6	66,33	63,00	66,00	70,00	2,422	11	64,82	60,00	65,00	70,00	3,430
27	10	68,20	65,00	68,00	74,00	2,781	8	66,69	55,00	67,50	75,00	5,496
28	5	74,00	70,00	73,00	79,00	4,301	8	70,25	68,00	69,00	76,00	2,712
29	13	75,38	70,00	76,00	80,00	2,931	6	73,67	68,00	76,00	77,00	4,412
30	13	77,54	66,00	78,00	81,00	4,313	15	76,27	72,00	76,00	80,00	2,738
31	23	81,17	77,00	81,00	85,00	2,758	11	80,27	77,00	80,00	86,00	2,760
32	32	82,39	77,50	82,50	87,00	2,738	26	80,08	73,00	80,50	87,00	3,989
33	36	84,35	77,00	85,00	89,00	3,549	35	82,71	78,00	83,00	88,00	2,480
34	20	85,95	82,00	86,50	89,00	2,282	15	84,53	80,00	85,00	88,00	2,200
35	11	88,27	78,00	89,00	93,00	4,384	11	86,00	79,00	86,00	91,00	3,521
36	10	91,33	82,00	92,00	96,00	4,120	10	87,50	81,00	87,50	94,00	3,866
37	15	89,93	83,00	90,00	97,00	3,262	13	89,54	85,00	90,00	93,00	2,817
38	12	93,48	90,00	93,00	98,00	2,580	5	89,60	85,00	89,00	96,00	4,037
39	6	94,67	90,00	95,00	97,00	2,658	3	90,67	89,00	91,00	92,00	1,528

При анализе полученных данных отмечается явное, стабильное опережение размеров у плодов мужского пола (табл. 3.2–3.4 и рис. 3.1). Разница четко прослеживается во всех сроках беременности.

Разница в начале II триместра составила почти 1,00 СО (5,14%), повышаясь к концу беременности до 1,91 СО (4,29%) (табл. 3.4).

Таблица 3.5 — Анализ гендерных различий БПД по Манну-Уитни

Срок, нед.	n		Сумм. ранг		Z	p
	мал.	дев.	мал.	дев.		
15-16	19	9	284,5	121,5	0,443	0,658
17-18	68	60	4834	3422	2,139	0,032
19-20	48	39	2425	1403	2,671	0,008
21-22	49	47	2666	1991	2,118	0,034
23-24	63	38	3780	1371	3,975	0,00007
25-26	15	20	314,5	315,5	1,483	0,138
27-28	15	16	257,5	238,5	0,692	0,489
29-30	26	21	673	455	1,049	0,294
31-32	55	37	2856	1422	2,377	0,017
33-34	56	50	3493	2179	3,142	0,002
35-36	21	21	547,5	355,5	2,415	0,016
37-38	27	18	706	329	1,969	0,049
39-40	6	12	73,5	97,5	1,545	0,122

Применение критерия Манна-Уитни (табл. 3.5) позволило выявить статистически достоверную разницу БПД у плодов мужского и женского пола в сроках 17–24 и 31–38 недель. В другие сроки, несмотря на явную клинически значимую разницу, статистически значимые различия (при $p < 0,05$) доказать не удалось из-за малого числа наблюдений.

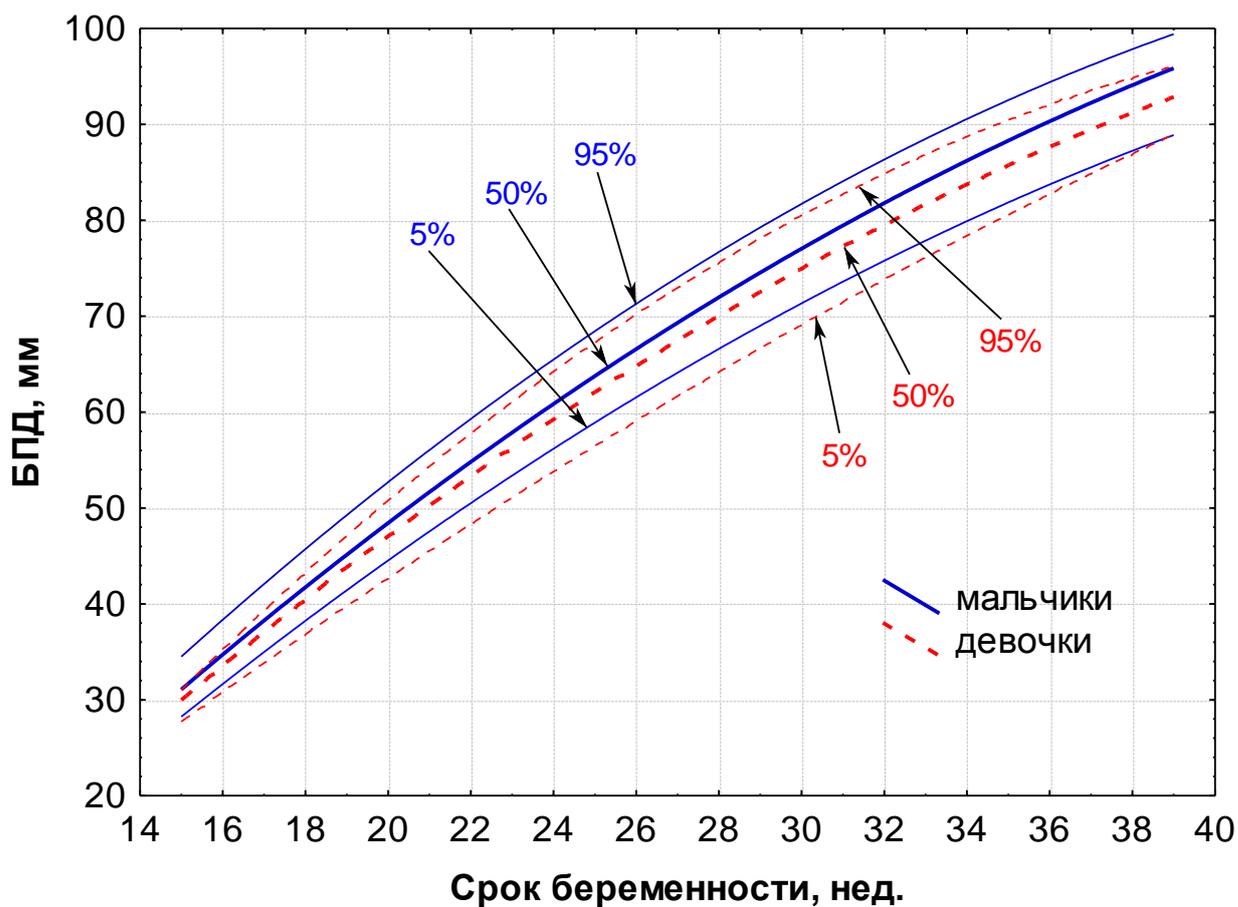


Рисунок 3.1 — Зависимость БПД от ГС (5, 50, 95 перцентили) у плодов с учетом гендерных различий

Зависимость БПД от ГС хорошо описывается уравнением регрессии для параболы второго порядка:

для плодов мужского пола:

$$\text{БПД} = -34,9819 + 4,992 * \text{ГС} - 0,042 * \text{ГС}^2$$

и для плодов женского пола:

$$\text{БПД} = -36,5269 + 5,039 * \text{ГС} - 0,044 * \text{ГС}^2$$

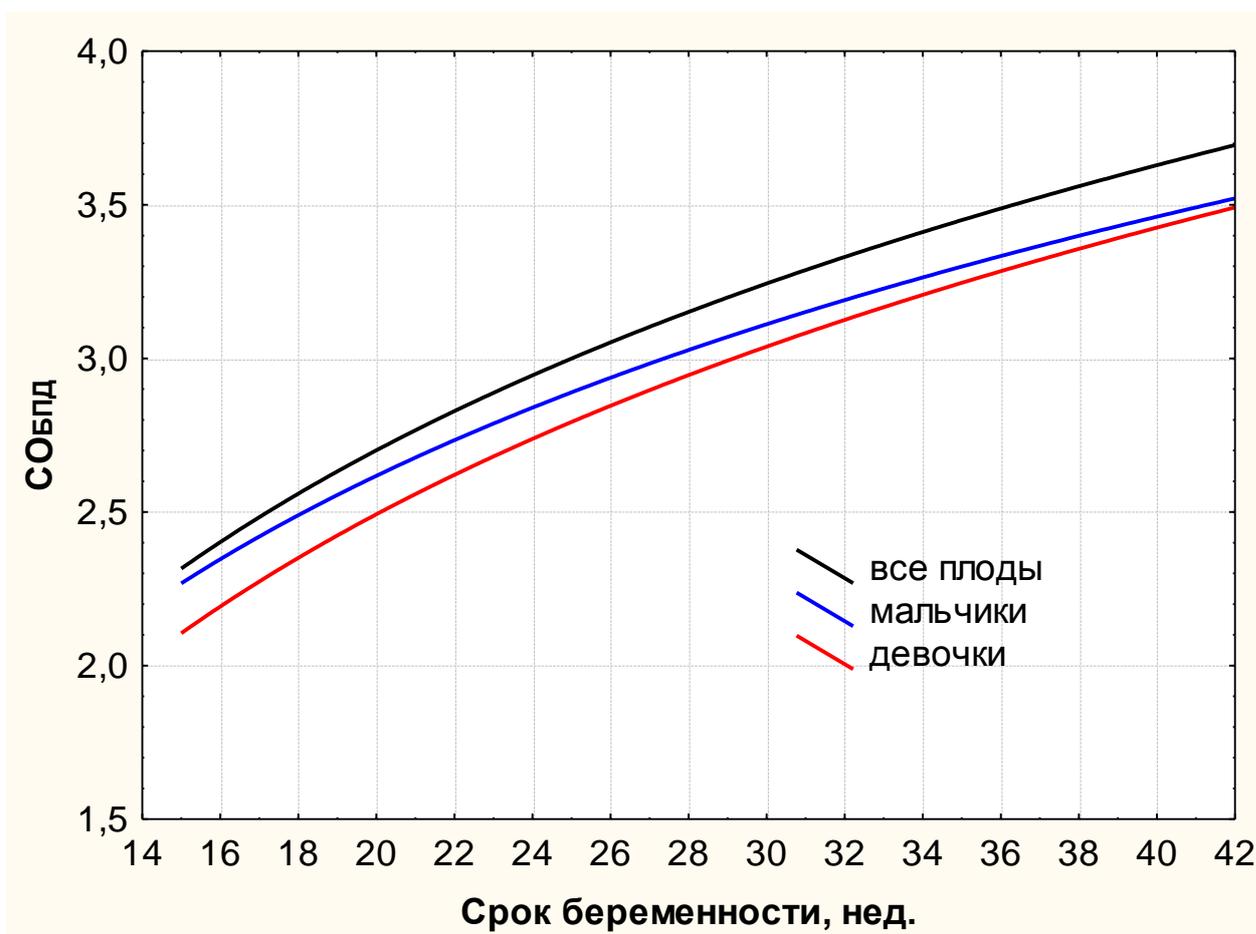


Рисунок 3.2 — Зависимость $CO_{БПД}$ от ГС

Зависимость $CO_{БПД}$ от БПД линейная. Эта зависимость описывается следующим уравнением:

для плодов мужского пола:

$$CO_{БПД} = -1,0281 + 2,8023 * \log_{10}(БПД)$$

и для плодов женского пола:

$$CO_{БПД} = -1,5402 + 3,0997 * \log_{10}(БПД)$$

Как видно по рисунку 3.2 и вышеприведенным формулам, дисперсия с увеличением ГС несколько возрастает. Об этом говорят коэффициенты для БПД в приведенных формулах. Но также можно отметить, что дисперсия при учете пола плода становится меньше.

3.2. Фронтально-окципитальный диаметр (ФОД)

Измерение проведено соответственно в 468 и 390 случаях. Суммарные данные представлены в таблицах 3.6–3.10 и на рисунках 3.3–3.4.

Таблица 3.6 — Характеристики ФОД без учета гендерных различий

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	СО	СОС
15	16	40,66	36,0-47,0	36,00	41,00	47,00	2,833	0,708
16	12	44,75	42,0-52,0	42,00	44,00	52,00	2,958	0,854
17	45	49,51	42,0-54,0	45,00	50,00	53,00	2,582	0,385
18	84	53,27	48,0-60,0	49,00	53,00	58,00	2,627	0,287
19	59	57,96	51,7-66,0	52,00	58,00	62,00	2,827	0,368
20	28	62,31	58,0-68,0	58,00	62,00	66,00	2,732	0,516
21	21	66,76	58,0-75,0	61,00	67,00	72,00	4,277	0,933
22	75	71,43	63,0-79,0	65,00	71,00	77,00	3,386	0,391
23	66	75,22	65,0-93,0	68,00	75,50	80,00	4,194	0,516
24	35	79,43	72,0-87,0	73,00	79,00	86,00	3,381	0,571
25	18	83,33	76,0-90,0	76,00	83,50	90,00	4,201	0,990
26	17	86,76	76,0-94,0	76,00	87,00	94,00	4,423	1,073
27	18	91,00	85,0-99,0	85,00	92,00	99,00	3,049	0,719
28	13	92,85	86,0-99,0	86,00	93,00	99,00	3,484	0,966
29	19	99,32	93,0-107,0	93,00	99,00	107,0	3,497	0,802
30	27	102,0	96,0-111,0	96,00	102,0	109,0	4,243	0,816
31	34	105,5	101,0-111,0	101,0	106,0	110,0	2,799	0,480
32	58	107,2	96,0-117,0	101,0	107,0	112,0	3,817	0,501
33	71	109,0	101,0-117,0	103,0	109,0	115,0	3,387	0,402
34	34	111,0	98,0-118,0	104,0	111,0	118,0	4,435	0,761
35	21	111,7	102,0-118,0	104,0	112,0	117,0	4,520	0,986
36	20	114,2	103,0-120,0	105,5	114,0	120,0	4,308	0,963
37	28	115,6	111,0-123,0	111,0	116,0	120,0	3,247	0,614
38	17	117,9	110,0-124,0	110,0	119,0	124,0	3,508	0,851
39	9	117,9	112,0-122,0	112,0	118,0	122,0	3,219	1,073
40	9	120,6	115,0-129,0	115,0	119,0	129,0	5,318	1,773
41	5	120,2	116,0-130,0	116,0	119,0	130,0	5,630	2,518

Таблица 3.7 — Характеристики ФОД у плодов мужского пола

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	CO	COС
15	12	41,04	36,0-47,0	36,00	41,00	47,00	3,137	0,905
16	7	45,14	42,0-52,0	42,00	45,00	52,00	3,485	1,317
17	23	50,04	45,0-54,0	47,00	50,00	53,00	2,306	0,481
18	45	54,00	48,0-60,0	51,00	54,00	59,00	2,576	0,384
19	31	58,23	54,0-66,0	54,00	58,00	62,00	2,729	0,490
20	17	63,28	58,0-68,0	58,00	63,80	68,00	2,589	0,628
21	13	67,77	61,0-75,0	61,00	68,00	75,00	3,855	1,069
22	36	72,44	66,0-79,0	67,00	72,00	78,00	3,316	0,553
23	39	76,54	68,0-93,0	70,00	76,00	81,00	4,051	0,649
24	24	80,21	76,0-87,0	76,00	80,00	86,00	2,859	0,584
25	9	84,33	79,0-90,0	79,00	83,00	90,00	4,301	1,434
26	6	89,17	85,0-94,0	85,00	88,00	94,00	3,601	1,470
27	10	91,10	88,0-94,0	88,00	92,00	94,00	1,969	0,623
28	5	95,20	93,0-99,0	93,00	94,00	99,00	2,387	1,068
29	13	99,31	93,0-107,0	93,00	100,0	107,0	3,351	0,929
30	13	101,6	96,0-109,0	96,00	102,0	109,0	4,093	1,135
31	23	105,9	101,0-111,0	102,0	106,0	109,0	2,610	0,544
32	32	108,1	102,0-115,0	104,0	108,0	112,0	2,747	0,486
33	36	109,1	102,0-117,0	103,0	109,0	116,0	3,597	0,599
34	19	112,2	104,0-118,0	104,0	112,0	118,0	3,630	0,833
35	11	113,1	107,0-118,0	107,0	113,0	118,0	2,844	0,858
36	10	115,5	111,0-120,0	111,0	115,5	120,0	3,308	1,046
37	15	116,5	111,0-123,0	111,0	116,0	123,0	3,292	0,850
38	12	118,6	113,0-124,0	113,0	118,5	124,0	2,712	0,783
39	6	119,3	117,0-122,0	117,0	119,0	122,0	1,966	0,803

Таблица 3.8 — Характеристики ФОД у плодов женского пола

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	CO	COС
15	4	39,50	38,0-41,0	38,00	39,50	41,00	1,291	0,645
16	5	44,20	42,0-48,0	42,00	44,00	48,00	2,280	1,020
17	21	49,05	42,0-53,0	44,00	49,00	53,00	2,819	0,615
18	40	52,35	48,0-57,0	49,00	52,00	56,50	2,486	0,393
19	28	57,67	51,7-63,0	52,00	58,00	62,00	2,954	0,558
20	11	60,82	58,0-65,0	58,00	60,00	65,00	2,316	0,698
21	8	65,13	58,0-72,0	58,00	64,50	72,00	4,673	1,652
22	39	70,49	63,0-77,0	64,00	71,00	75,00	3,211	0,514
23	27	73,30	65,0-79,0	66,00	73,00	78,00	3,678	0,708
24	11	77,73	72,0-84,0	72,00	78,00	84,00	3,927	1,184
25	9	82,33	76,0-88,0	76,00	84,00	88,00	4,093	1,364
26	11	85,45	76,0-91,0	76,00	84,00	91,00	4,413	1,331
27	8	90,88	85,0-99,0	85,00	90,50	99,00	4,190	1,481
28	8	91,38	86,0-97,0	86,00	91,50	97,00	3,335	1,179
29	6	99,33	95,0-105,0	95,00	97,50	105,0	4,131	1,687
30	14	102,4	96,0-111,0	96,00	102,0	111,0	4,500	1,203
31	11	104,7	101,0-110,0	101,0	105,0	110,0	3,133	0,945
32	26	106,1	96,0-117,0	100,0	106,5	112,0	4,647	0,911
33	35	108,9	101,0-116,0	104,0	110,0	114,0	3,206	0,542
34	15	109,5	98,0-118,0	98,00	110,0	118,0	5,012	1,294
35	10	110,1	102,0-117,0	102,0	111,5	117,0	5,587	1,767
36	10	112,8	103,0-120,0	103,0	112,5	120,0	4,917	1,555
37	13	114,6	111,0-119,0	111,0	116,0	119,0	3,015	0,836
38	5	116,4	110,0-120,0	110,0	120,0	120,0	4,980	2,227
39	3	115,0	112,0-119,0	112,0	114,0	119,0	3,606	2,082
40	9	120,6	115,0-129,0	115,0	119,0	129,0	5,318	1,773
41	4	117,8	116,0-119,0	116,0	118,0	119,0	1,500	0,750

Таблица 3.9 — Сравнительная характеристика ФОД у плодов мужского и женского пола

Срок, нед.	Мальчики						Девочки					
	n	М ср.	5%	50%	95%	СО	n	М ср.	5%	50%	95%	СО
15	12	41,04	36,00	41,00	47,00	3,137	4	39,50	38,00	39,50	41,00	1,291
16	7	45,14	42,00	45,00	52,00	3,485	5	44,20	42,00	44,00	48,00	2,280
17	23	50,04	47,00	50,00	53,00	2,306	21	49,05	44,00	49,00	53,00	2,819
18	45	54,00	51,00	54,00	59,00	2,576	40	52,35	49,00	52,00	56,50	2,486
19	31	58,23	54,00	58,00	62,00	2,729	28	57,67	52,00	58,00	62,00	2,954
20	17	63,28	58,00	63,80	68,00	2,589	11	60,82	58,00	60,00	65,00	2,316
21	13	67,77	61,00	68,00	75,00	3,855	8	65,13	58,00	64,50	72,00	4,673
22	36	72,44	67,00	72,00	78,00	3,316	39	70,49	64,00	71,00	75,00	3,211
23	39	76,54	70,00	76,00	81,00	4,051	27	73,30	66,00	73,00	78,00	3,678
24	24	80,21	76,00	80,00	86,00	2,859	11	77,73	72,00	78,00	84,00	3,927
25	9	84,33	79,00	83,00	90,00	4,301	9	82,33	76,00	84,00	88,00	4,093
26	6	89,17	85,00	88,00	94,00	3,601	11	85,45	76,00	84,00	91,00	4,413
27	10	91,10	88,00	92,00	94,00	1,969	8	90,88	85,00	90,50	99,00	4,190
28	5	95,20	93,00	94,00	99,00	2,387	8	91,38	86,00	91,50	97,00	3,335
29	13	99,31	93,00	100,0	107,0	3,351	6	99,33	95,00	97,50	105,0	4,131
30	13	101,6	96,00	102,0	109,0	4,093	14	102,4	96,00	102,0	111,0	4,500
31	23	105,9	102,0	106,0	109,0	2,610	11	104,7	101,0	105,0	110,0	3,133
32	32	108,1	104,0	108,0	112,0	2,747	26	106,1	100,0	106,5	112,0	4,647
33	36	109,1	103,0	109,0	116,0	3,597	35	108,9	104,0	110,0	114,0	3,206
34	19	112,2	104,0	112,0	118,0	3,630	15	109,5	98,00	110,0	118,0	5,012
35	11	113,1	107,0	113,0	118,0	2,844	10	110,1	102,0	111,5	117,0	5,587
36	10	115,5	111,0	115,5	120,0	3,308	10	112,8	103,0	112,5	120,0	4,917
37	15	116,5	111,0	116,0	123,0	3,292	13	114,6	111,0	116,0	119,0	3,015
38	12	118,6	113,0	118,5	124,0	2,712	5	116,4	110,0	120,0	120,0	4,980
39	6	119,3	117,0	119,0	122,0	1,966	3	115,0	112,0	114,0	119,0	3,606

Как и в случае с БПД отмечается стабильное опережение размеров у плодов мужского пола (табл. 3.7–3.9 и рис. 3.3).

Однако, применив критерий Манна-Уитни удалось доказать статистически значимые межгрупповые различия лишь в сроках 17–18, 23–24, 37–38 недель беременности (табл. 3.10), т. е. в группах с наибольшим количеством наблюдений.

Таблица 3.10 — Анализ гендерных различий ФОД по Манну-Уитни

Срок, нед.	n		Сумм. ранг		Z	p
	мал.	дев.	мал.	дев.		
15-16	19	9	281	125	0,271	0,787
17-18	68	60	4900	3357	2,452	0,014
19-20	48	39	2293	1535	1,545	0,122
21-22	49	47	2609	2048	1,700	0,089
23-24	63	38	3759	1392	3,828	0,0001
25-26	15	20	306,5	323,5	1,217	0,224
27-28	15	16	273,5	222,5	1,324	0,185
29-30	26	20	585,5	495,5	-0,565	0,572
31-32	55	37	2790	1489	1,847	0,065
33-34	55	50	3135	2431	1,408	0,159
35-36	21	20	500	361	1,539	0,124
37-38	27	18	706,5	328,5	1,981	0,048
39-40	6	12	63	108	0,562	0,574

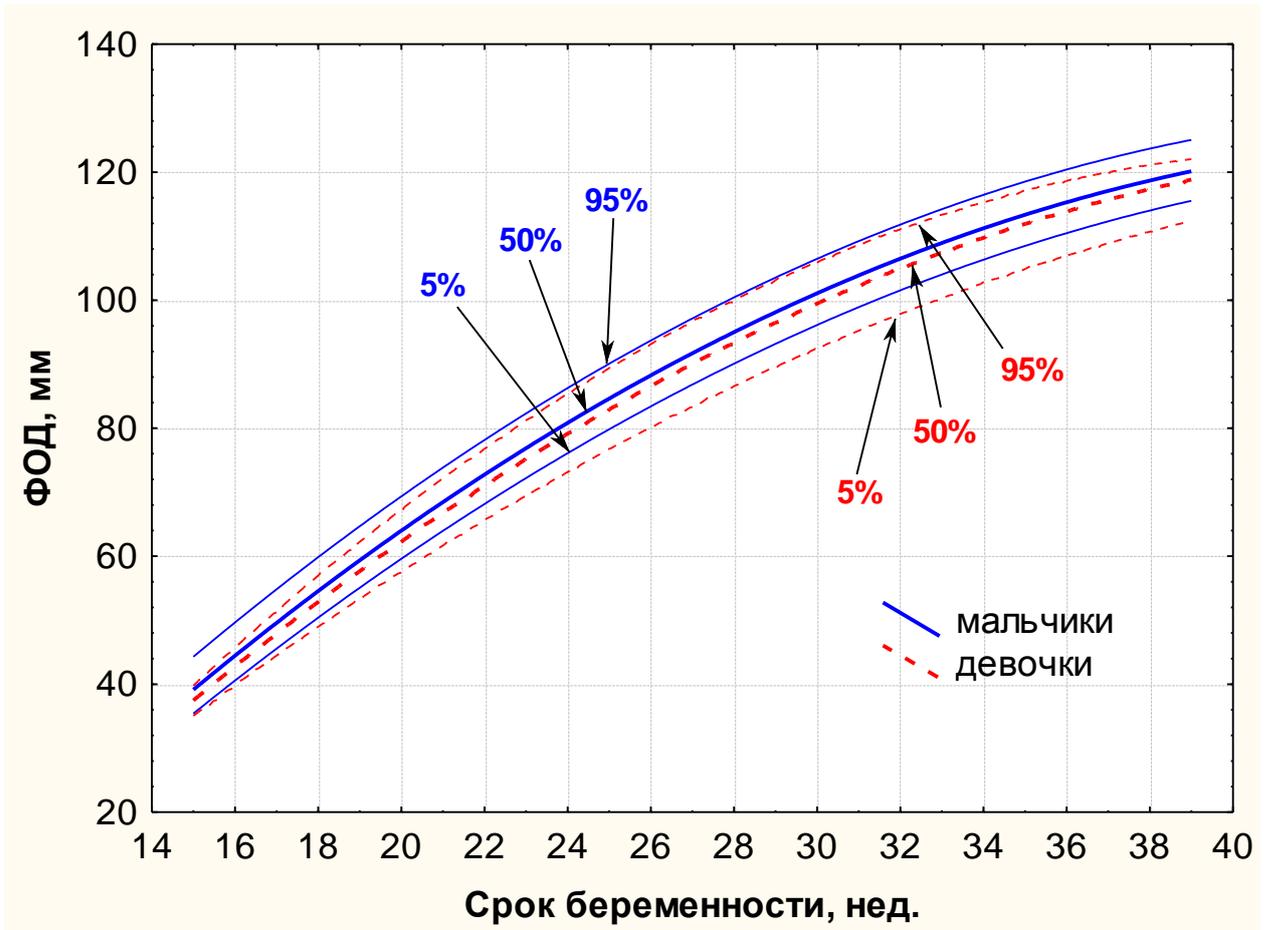


Рисунок 3.3 — Зависимость ФОД от ГС (5, 50, 95 процентиля) с учетом гендерных различий

Зависимость ФОД от ГС хорошо описывалась уравнением для параболы второй степени:

для плодов мужского пола

$$\text{ФОД} = -63,5843 + 8,0923 \cdot \text{ГС} - 0,0863 \cdot \text{ГС}^2$$

для плодов женского пола

$$\text{ФОД} = -66,6267 + 8,2108 \cdot \text{ГС} - 0,0888 \cdot \text{ГС}^2$$

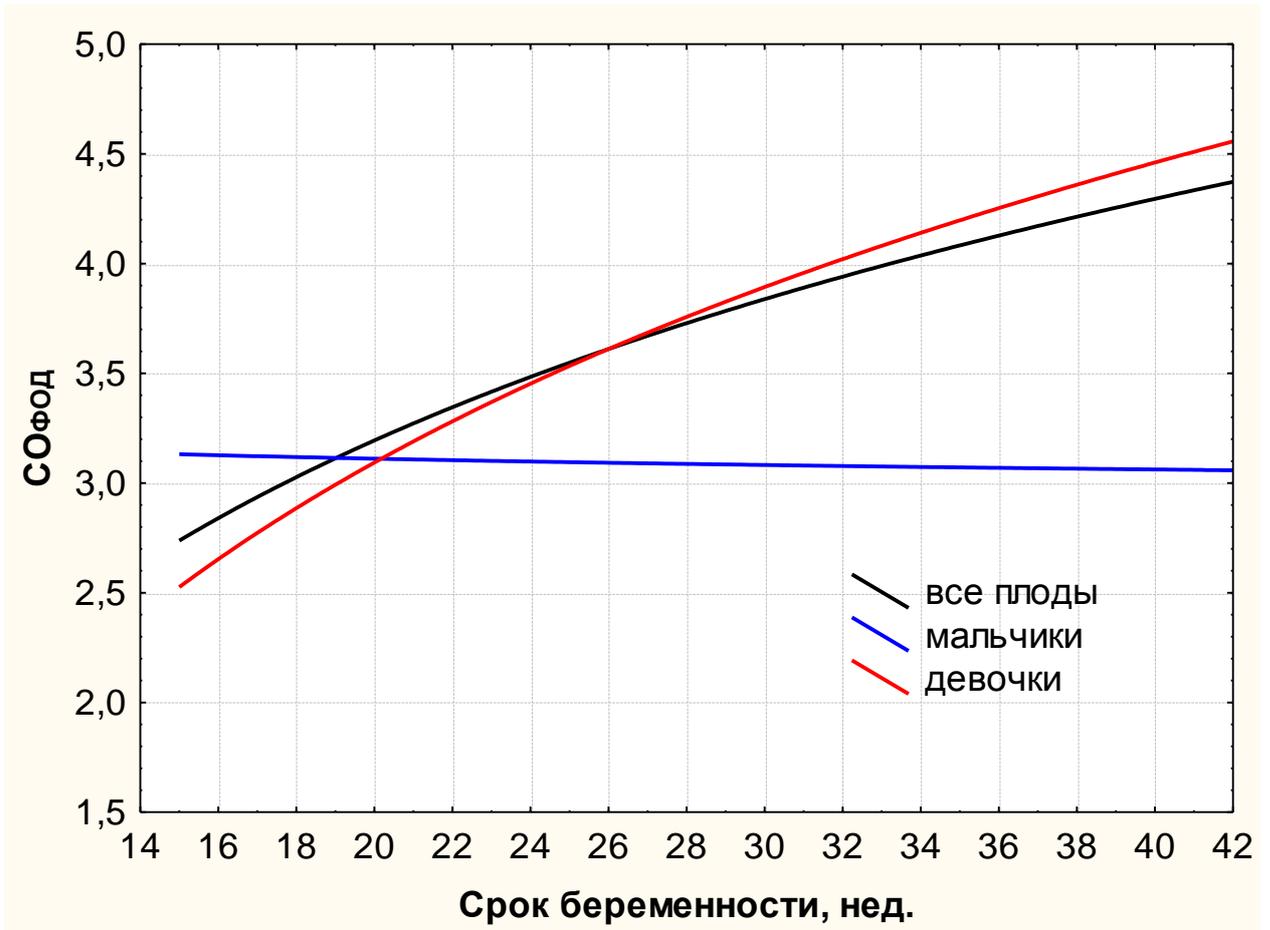


Рисунок 3.4 — Зависимость $CO_{\text{ФОД}}$ от ГС

Снижение дисперсии при стратификации по гендерной принадлежности наблюдалось только у плодов мужского пола (рис. 3.4).

Формулы зависимости $CO_{\text{ФОД}}$ от ФОД имели следующий вид:

для плодов мужского пола

$$CO_{\text{ФОД}} = 3,3239 - 0,1636 * \log_{10}(\text{ФОД})$$

и для плодов женского пола

$$CO_{\text{ФОД}} = -2,8164 + 4,5423 * \log_{10}(\text{ФОД})$$

3.3. Средний диаметр живота (ДЖ)

Измерение проведено соответственно в 467 и 391 случаях. Полученные данные представлены в таблицах 3.11–3.14 и на рисунках 3.5–3.6.

Таблица 3.11 — Характеристики ДЖ без учета гендерных различий

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	СО	СОС
15	15	29,93	25,5-34,0	27,00	30,00	32,00	2,145	0,554
16	12	33,33	29,0-36,0	31,00	34,00	36,00	2,188	0,632
17	45	38,11	33,0-44,0	35,00	38,00	41,00	2,080	0,310
18	84	40,70	35,0-46,0	38,00	41,00	43,00	2,293	0,250
19	58	44,31	37,0-49,7	41,40	45,00	47,77	2,634	0,346
20	28	47,77	42,0-55,0	44,00	48,00	51,59	3,016	0,570
21	21	52,63	46,0-60,0	49,00	52,00	57,00	3,654	0,797
22	75	55,45	49,0-63,0	52,00	55,00	60,00	3,128	0,361
23	66	58,38	53,0-72,0	54,00	58,00	63,00	3,520	0,433
24	35	62,73	54,0-69,0	58,00	63,00	66,00	3,163	0,535
25	18	65,53	59,0-75,0	61,00	65,00	72,00	3,928	0,926
26	17	71,09	66,0-78,0	67,00	70,00	78,00	3,280	0,795
27	18	72,67	66,0-80,0	68,00	73,00	79,00	3,494	0,823
28	13	75,00	67,5-88,0	71,00	74,50	81,00	5,295	1,469
29	19	80,94	72,0-87,0	73,00	81,00	86,00	4,439	1,018
30	27	83,89	74,0-94,0	78,00	84,00	89,00	4,302	0,828
31	34	87,53	80,0-95,0	83,00	87,50	92,00	3,570	0,612
32	58	89,91	77,0-98,0	86,00	90,00	94,00	3,680	0,483
33	71	92,95	83,0-105,0	89,00	92,50	99,00	4,208	0,499
34	35	95,87	90,0-106,0	91,00	95,50	102,0	4,086	0,691
35	22	99,23	86,0-105,0	94,00	100,5	104,0	4,604	0,982
36	20	103,7	93,0-112,0	95,50	103,0	111,0	5,634	1,260
37	28	106,5	93,0-116,0	102,0	106,0	112,0	4,681	0,885
38	17	110,8	100,0-119,0	102,0	111,0	119,0	6,034	1,463
39	9	111,7	103,0-120,0	103,0	112,0	120,0	4,957	1,652
40	9	115,0	108,0-128,0	108,0	112,0	128,0	6,764	2,255
41	5	114,4	106,0-121,0	106,0	115,0	121,0	6,066	2,713

При анализе полученных данных отмечалось стабильное опережение размера ДЖ у плодов мужского пола во всех сроках беременности, хотя и не столь выраженное как в случае с БПД и ФОД (табл. 3.12–3.13, рис. 3.5).

Таблица 3.12 — Характеристики ДЖ у плодов мужского пола

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	10%	50%	90%	CO	COC
15	11	30,18	25,5-34,0	27,50	30,00	32,00	2,305	0,695
16	7	33,57	29,0-36,0	29,00	34,00	36,00	2,637	0,997
17	23	38,04	35,0-42,0	36,00	38,00	40,00	1,609	0,336
18	45	40,94	35,0-46,0	38,00	41,00	44,00	2,556	0,381
19	30	44,53	39,0-49,0	42,00	45,00	47,39	2,271	0,415
20	17	48,58	45,0-52,5	45,54	49,00	51,59	2,355	0,571
21	13	52,94	48,0-60,0	49,00	52,00	57,00	3,575	0,991
22	36	56,49	50,0-63,0	53,00	56,00	62,00	3,444	0,574
23	39	59,88	55,0-72,0	56,00	59,50	64,00	3,470	0,556
24	24	63,17	58,0-69,0	59,50	64,00	66,00	2,970	0,606
25	9	66,50	63,5-75,0	63,50	66,00	75,00	3,588	1,196
26	6	71,33	66,0-78,0	66,00	71,00	78,00	4,082	1,667
27	10	72,15	68,0-79,0	68,50	71,25	77,00	3,232	1,022
28	5	77,00	71,0-88,0	71,00	76,00	88,00	6,595	2,950
29	13	81,07	73,0-87,0	76,00	81,00	86,00	4,230	1,173
30	13	84,00	74,0-94,0	78,00	83,00	89,00	4,950	1,373
31	23	88,26	80,0-95,0	85,00	88,00	92,00	3,401	0,709
32	32	90,36	77,0-98,0	87,00	91,00	94,00	4,029	0,712
33	36	93,56	86,0-105,0	87,00	94,00	100,0	4,730	0,788
34	20	96,38	90,0-105,0	92,00	96,00	102,5	4,009	0,897
35	11	100,7	93,0-105,0	95,54	101,0	104,0	3,588	1,082
36	10	104,5	93,0-112,0	95,00	103,5	111,5	6,451	2,040
37	15	107,6	101,5-116,0	102,0	106,5	114,0	4,614	1,191
38	12	112,2	102,0-119,0	106,0	113,5	119,0	5,659	1,634
39	6	110,9	103,0-120,0	103,0	111,3	120,0	6,003	2,451

Таблица 3.13 — Характеристики ДЖ у плодов женского пола

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	10%	50%	90%	CO	COС
15	4	29,25	27,0-31,0	27,00	29,50	31,00	1,708	0,854
16	5	33,00	31,0-35,0	31,00	33,00	35,00	1,581	0,707
17	21	38,24	33,0-44,0	35,00	38,00	41,00	2,567	0,560
18	40	40,50	37,0-44,0	38,00	40,50	43,00	1,961	0,310
19	28	44,07	37,0-49,68	38,80	44,79	48,00	2,999	0,567
20	11	46,51	42,0-55,0	44,00	45,00	49,00	3,580	1,079
21	8	52,13	46,0-57,5	46,00	51,75	57,50	3,971	1,404
22	39	54,49	49,0-61,0	51,00	55,00	58,00	2,480	0,397
23	27	56,22	53,0-61,0	54,00	56,00	60,00	2,276	0,438
24	11	61,77	54,0-66,0	57,00	63,00	65,00	3,503	1,056
25	9	64,56	59,0-72,0	59,00	63,00	72,00	4,216	1,405
26	11	70,95	67,0-78,0	68,00	70,00	73,00	2,970	0,896
27	8	73,31	66,0-80,0	66,00	73,75	80,00	3,918	1,385
28	8	73,75	67,5-81,0	67,50	73,25	81,00	4,309	1,524
29	6	80,67	72,0-86,0	72,00	81,00	86,00	5,279	2,155
30	14	83,79	78,0-91,5	80,00	84,00	88,00	3,791	1,013
31	11	86,00	81,0-92,0	82,00	85,00	91,00	3,578	1,079
32	26	89,37	84,0-96,5	86,00	89,00	94,00	3,192	0,626
33	35	92,33	83,0-100,0	89,00	92,00	97,00	3,554	0,601
34	15	95,20	90,0-106,0	91,00	94,00	100,0	4,229	1,092
35	11	97,77	86,0-105,0	94,00	99,00	102,0	5,193	1,566
36	10	102,9	94,0-111,0	97,00	102,5	110,5	4,888	1,546
37	13	105,2	93,0-111,0	103,0	105,0	110,0	4,604	1,277
38	5	107,4	100,0-114,0	100,0	110,0	114,0	6,066	2,713
39	3	113,3	112,0-115,0	112,0	113,0	115,0	1,528	0,882
40	9	115,0	108,0-128,0	108,0	112,0	128,0	6,764	2,255
41	4	113,3	106,0-121,0	106,0	113,0	121,0	6,344	3,172

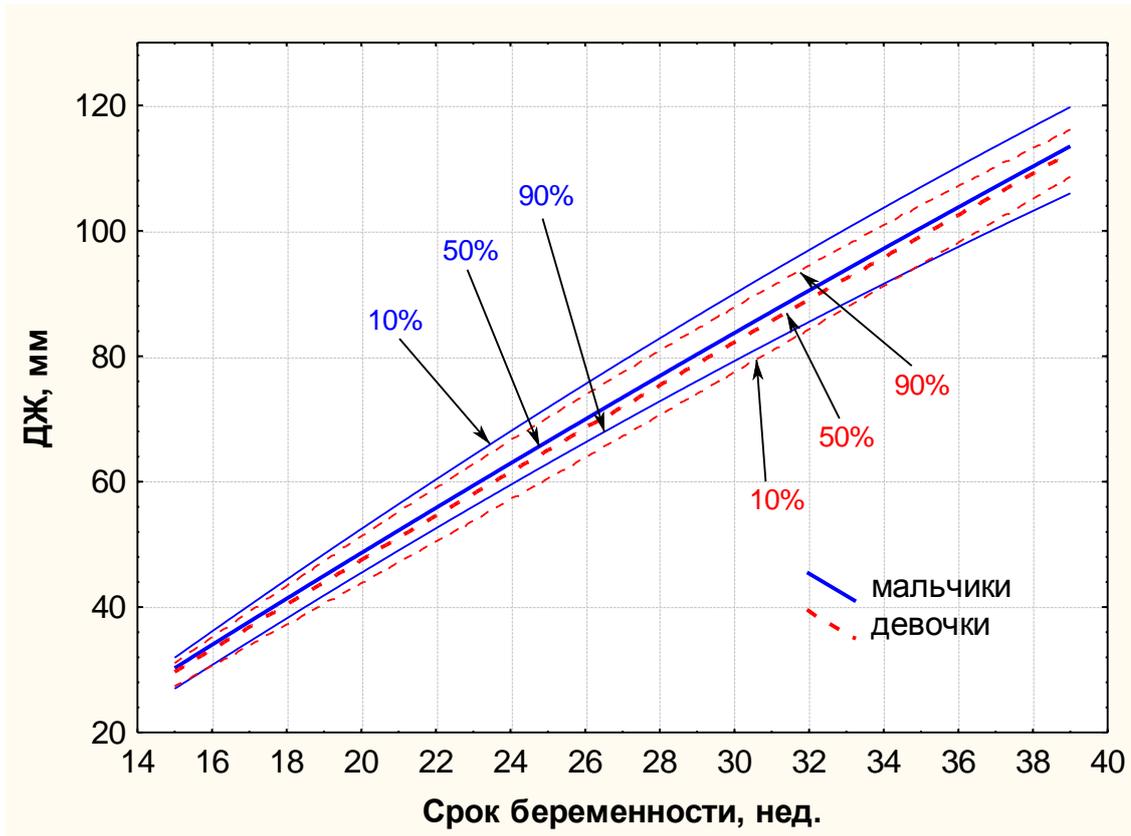


Рисунок 3.5 — Зависимость ДЖ от ГС (10, 50, 90 процентиля) с учетом гендерных различий

Зависимость ДЖ от ГС хорошо описывается уравнениями регрессии для параболы второго порядка:

для плодов мужского пола

$$\text{ДЖ} = -31,4396 + 4,3092 * \text{ГС} - 0,0153 * \text{ГС}^2$$

для плодов женского пола

$$\text{ДЖ} = -29,9234 + 4,1391 * \text{ГС} - 0,0131 * \text{ГС}^2$$

Таблица 3.14 — Анализ гендерных различий ДЖ по Манну-Уитни

Срок, нед.	n		Сумм. ранг		Z	p
	мал.	дев.	мал.	дев.		
15-16	18	9	254,5	123,5	0,129	0,898
17-18	68	60	4461	3796	0,356	0,722
19-20	47	39	2252	1489	1,800	0,072
21-22	49	47	2636	2020	1,902	0,057

23-24	63	38	3792,5	1358,5	4,062	0,00005
25-26	15	20	270,5	359,5	0,017	0,987
27-28	15	16	231,5	264,5	-0,336	0,737
29-30	26	20	601,5	479,5	-0,211	0,833
31-32	55	37	2768	1511	1,672	0,094
33-34	56	50	3252	2420	1,617	0,106
35-36	21	21	506,5	396,5	1,384	0,166
37-38	27	18	708	327	2,016	0,044
39-40	6	12	45	126	-1,12	0,261

Из-за менее выраженной разницы в размерах у плодов мужского и женского пола и большей дисперсии данного параметра применение критерия Манна-Уитни позволило выявить статистически значимые различия только в сроках 23–24 и 37–38 недель (табл. 3.14).

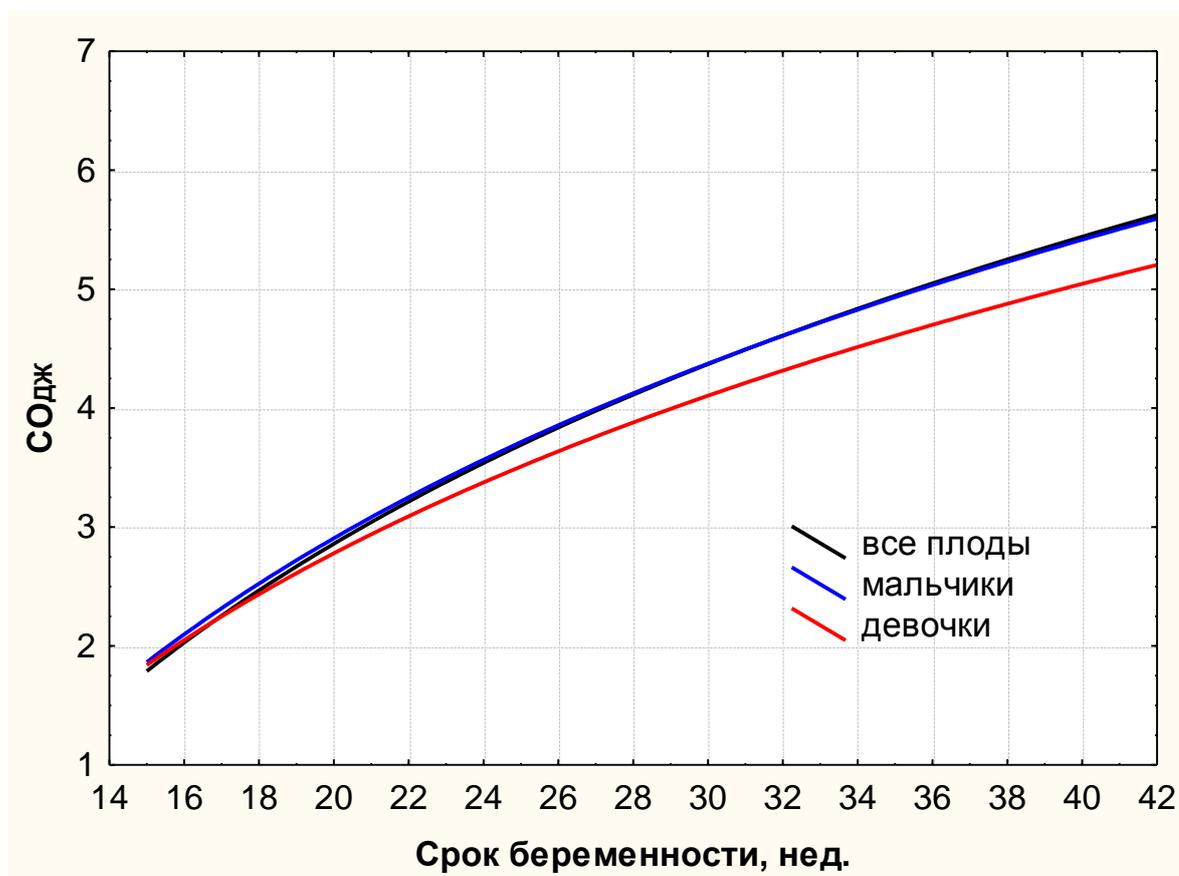


Рисунок 3.6 — Зависимость $CO_{ДЖ}$ от ГС

При стратификации по гендерной принадлежности наблюдалось небольшое снижение дисперсии у плодов женского пола (рис. 3.6).

Зависимость $CO_{ДЖ}$ от ДЖ описывается формулами, представленными ниже:

для плодов мужского пола

$$CO_{ДЖ} = -7,9421 + 8,3379 * \log_{10}(ДЖ)$$

для плодов женского пола

$$CO_{ДЖ} = -7,0103 + 7,5245 * \log_{10}(ДЖ)$$

3.4. Длина бедренной кости (ДБ)

Измерение проведено соответственно в 469 и 389 случаях. Полученные данные представлены в таблицах 3.15–3.18 и на рисунках 3.7–3.8.

Таблица 3.15 — Характеристики ДБ без учета гендерных различий

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	СО	СОС
15	16	17,43	13,0-21,0	13,00	18,00	21,00	2,030	0,507
16	12	20,75	17,0-25,0	17,00	21,00	25,00	2,137	0,617
17	45	23,89	18,0-28,0	21,00	24,00	27,00	1,921	0,286
18	84	26,19	22,0-33,0	23,00	26,00	29,00	1,954	0,213
19	59	29,69	25,8-34,0	26,00	30,00	33,00	2,150	0,280
20	28	32,62	30,0-37,0	30,00	33,00	36,00	1,895	0,358
21	21	35,93	31,0-39,0	33,00	36,00	39,00	1,912	0,417
22	75	38,44	34,0-42,0	35,00	38,00	41,00	1,876	0,217
23	66	40,87	37,0-51,0	38,00	41,00	44,00	2,317	0,285
24	35	43,10	36,0-46,0	40,00	44,00	46,00	1,940	0,328
25	18	45,94	42,0-50,0	42,00	46,00	50,00	1,984	0,468
26	17	49,94	45,0-54,0	45,00	50,00	54,00	2,135	0,518
27	18	51,28	47,0-57,0	47,00	51,00	57,00	2,824	0,666
28	13	53,85	51,0-57,0	51,00	54,00	57,00	1,772	0,492
29	19	57,00	52,0-64,0	52,00	57,00	64,00	2,769	0,635
30	28	58,71	54,0-64,0	55,00	59,00	61,00	2,052	0,388
31	34	61,15	58,0-65,0	58,00	61,00	65,00	1,987	0,341
32	58	62,42	58,0-68,0	59,00	62,00	66,00	2,111	0,277
33	71	64,22	59,0-68,0	61,00	64,00	67,00	1,612	0,191

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	СО	СОС
34	32	65,91	61,0-70,0	63,00	66,00	70,00	1,907	0,337
35	22	67,86	64,0-73,0	65,00	68,00	71,00	2,100	0,448
36	20	69,45	65,0-77,0	65,50	69,50	76,00	3,086	0,690
37	28	71,68	68,0-77,0	68,00	71,50	77,00	2,722	0,514
38	17	72,97	70,0-79,0	70,00	72,00	79,00	2,875	0,697
39	9	75,33	70,0-78,0	70,00	76,00	78,00	3,202	1,067
40	9	76,56	72,0-80,0	72,00	77,00	80,00	2,963	0,988
41	5	79,60	76,0-83,0	76,00	81,00	83,00	3,362	1,503

До 24 недель беременности отмечалось некоторое опережение размеров у плодов мужского пола, а далее, вплоть до 39 недель, различий в размерах практически не выявлено, о чем свидетельствуют данные табл. 3.16–3.17 и рис. 3.7.

Таблица 3.16 — Характеристики ДБ у плодов мужского пола

Срок, нед.	n	Мср.	Разброс	5%	50%	95%	CO	COС
15	12	17,51	13,0-21,0	13,00	18,00	21,00	2,267	0,654
16	7	20,86	17,0-25,0	17,00	21,00	25,00	2,734	1,033
17	23	23,91	21,0-28,0	21,00	24,00	26,00	1,703	0,355
18	45	26,62	23,0-33,0	24,00	26,00	29,00	1,934	0,288
19	31	29,42	26,0-34,0	26,00	29,00	33,00	2,157	0,387
20	17	32,58	30,0-37,0	30,00	33,00	37,00	1,884	0,457
21	13	36,08	33,0-38,0	33,00	36,00	38,00	1,498	0,415
22	36	38,86	34,0-42,0	36,00	39,00	41,00	1,807	0,301
23	39	41,63	37,0-51,0	38,00	41,00	46,00	2,414	0,387
24	24	43,48	41,0-46,0	41,00	44,00	46,00	1,363	0,278
25	9	45,33	42,0-50,0	42,00	45,00	50,00	2,236	0,745
26	6	48,83	45,0-52,0	45,00	49,00	52,00	2,317	0,946
27	10	50,60	48,0-54,0	48,00	50,50	54,00	1,955	0,618
28	5	54,80	52,0-57,0	52,00	55,00	57,00	1,924	0,860
29	13	56,46	52,0-59,0	52,00	57,00	59,00	1,808	0,501
30	13	58,54	54,0-61,0	54,00	59,00	61,00	2,184	0,606
31	23	61,17	58,0-65,0	58,00	61,00	64,00	1,946	0,406
32	32	62,39	59,0-68,0	60,00	62,00	66,00	1,929	0,341
33	36	63,99	59,0-67,0	60,00	64,75	66,00	1,767	0,294
34	20	65,75	61,0-70,0	62,00	66,00	69,50	2,023	0,452
35	11	67,36	64,0-71,0	64,00	67,00	71,00	1,963	0,592
36	10	69,70	65,0-77,0	65,00	69,00	77,00	3,917	1,239
37	15	71,73	68,0-77,0	68,00	72,00	77,00	2,404	0,621
38	12	73,63	70,0-79,0	70,00	72,75	79,00	2,947	0,851
39	6	75,50	70,0-78,0	70,00	76,00	78,00	2,950	1,204

Таблица 3.17 — Характеристики ДБ у плодов женского пола

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	CO	COС
15	4	17,18	16,0-19,0	16,00	16,85	19,00	1,287	0,643
16	5	20,60	19,0-22,0	19,00	21,00	22,00	1,140	0,510
17	21	23,90	18,0-28,0	20,00	24,00	27,00	2,211	0,483
18	40	25,75	22,0-30,0	23,00	26,00	29,00	1,891	0,299
19	28	29,99	25,8-33,0	26,00	30,00	33,00	2,140	0,404
20	11	32,68	30,0-36,0	30,00	32,50	36,00	2,003	0,604
21	8	35,69	31,0-39,0	31,00	35,25	39,00	2,549	0,901
22	39	38,05	34,0-42,0	35,00	38,00	41,00	1,877	0,301
23	27	39,78	37,0-43,0	37,00	40,00	42,00	1,672	0,322
24	11	42,27	36,0-46,0	36,00	42,00	46,00	2,724	0,821
25	9	46,56	44,0-49,0	44,00	46,00	49,00	1,590	0,530
26	11	50,55	48,0-54,0	48,00	51,00	54,00	1,864	0,562
27	8	52,13	47,0-57,0	47,00	52,50	57,00	3,603	1,274
28	8	53,25	51,0-56,0	51,00	53,00	56,00	1,488	0,526
29	6	58,17	52,0-64,0	52,00	58,00	64,00	4,167	1,701
30	15	58,87	56,0-64,0	56,00	59,00	64,00	1,995	0,515
31	11	61,09	58,0-65,0	58,00	60,00	65,00	2,166	0,653
32	26	62,46	58,0-67,0	59,00	62,00	66,00	2,353	0,462
33	35	64,46	61,0-68,0	63,00	64,00	67,00	1,421	0,240
34	12	66,17	64,0-70,0	64,00	66,00	70,00	1,749	0,505
35	11	68,36	65,0-73,0	65,00	68,00	73,00	2,203	0,664
36	10	69,20	66,0-73,0	66,00	70,00	73,00	2,150	0,680
37	13	71,62	68,0-77,0	68,00	71,00	77,00	3,150	0,874
38	5	71,40	70,0-75,0	70,00	70,00	75,00	2,191	0,980
39	3	75,00	70,0-78,0	70,00	77,00	78,00	4,359	2,517
40	9	76,56	72,0-80,0	72,00	77,00	80,00	2,963	0,988
41	4	79,25	76,0-83,0	76,00	79,00	83,00	3,775	1,887

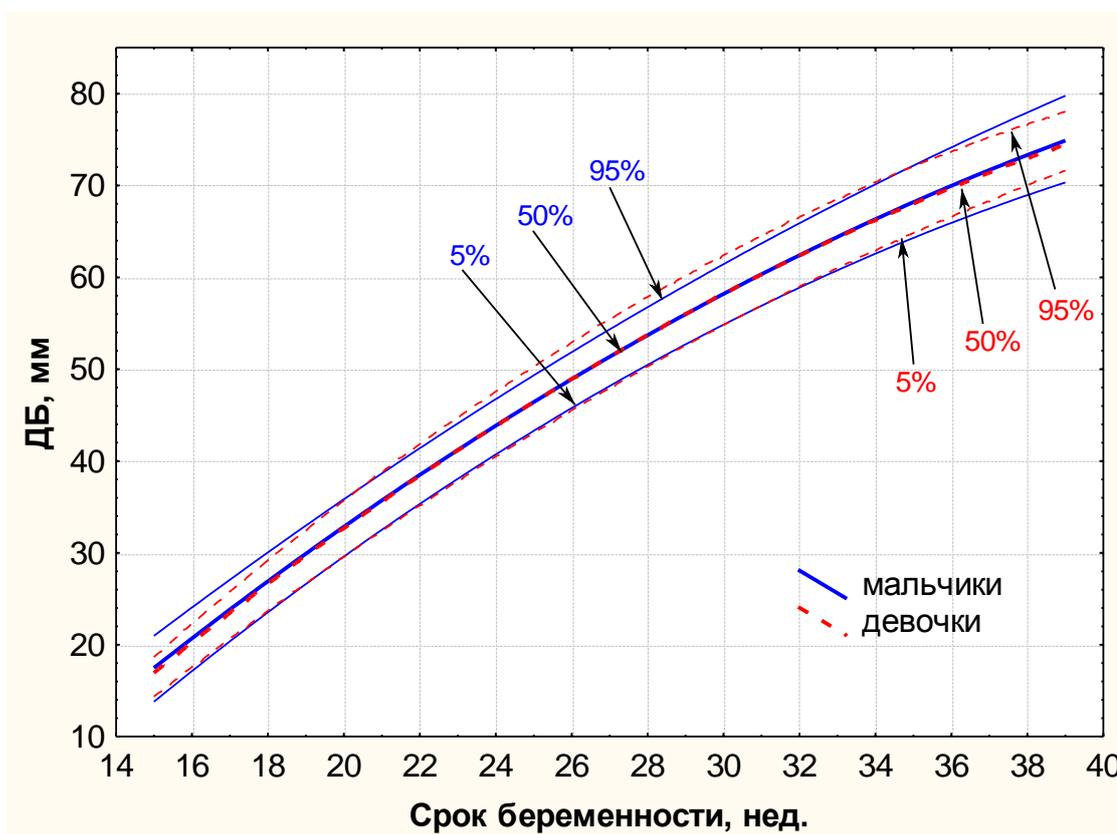


Рисунок 3.7 — Зависимость ДБ от ГС (5, 50, 95 перцентили) с учетом гендерных различий

Зависимость ДБ от ГС хорошо описывается уравнением регрессии для параболы второго порядка:

для плодов мужского пола

$$\text{ДБ} = -41,1001 + 4,4502 * \text{ГС} - 0,0379 * \text{ГС}^2$$

для плодов женского пола

$$\text{ДБ} = -42,8765 + 4,5439 * \text{ГС} - 0,039 * \text{ГС}^2$$

Применение критерия Манна-Уитни не выявило статистически значимых межгрупповых различий ни в одном сроке, за исключением срока 23–24 недели беременности (табл. 3.18).

Таблица 3.18 — Анализ гендерных различий ДБ по Манну-Уитни

Срок, нед.	n		Сумм. ранг		Z	p
	мал.	дев.	мал.	дев.		
15-16	19	9	266,5	139,5	-0,443	0,658
17-18	68	60	4701	3555	1,504	0,133
19-20	48	39	2068	1760	-0,376	0,707
21-22	49	47	2523	2133	1,074	0,283
23-24	63	38	3741,5	1409,5	3,705	0,0002
25-26	15	20	211,5	418,5	-1,95	0,051
27-28	15	16	220,5	275,5	-0,771	0,441
29-30	26	21	554	574	-1,50	0,134
31-32	55	37	2527	1751	-0,243	0,808
33-34	56	47	2880	2476	-0,212	0,832
35-36	21	21	419,5	483,5	-0,805	0,421
37-38	27	18	677,5	357,5	1,309	0,191
39-40	6	12	51,5	119,5	-0,515	0,606

Дисперсия же в целом не изменилась при разделении плодов по половой принадлежности, немного снижаясь для мальчиков и повышаясь для девочек во второй половине беременности (рис. 3.8).

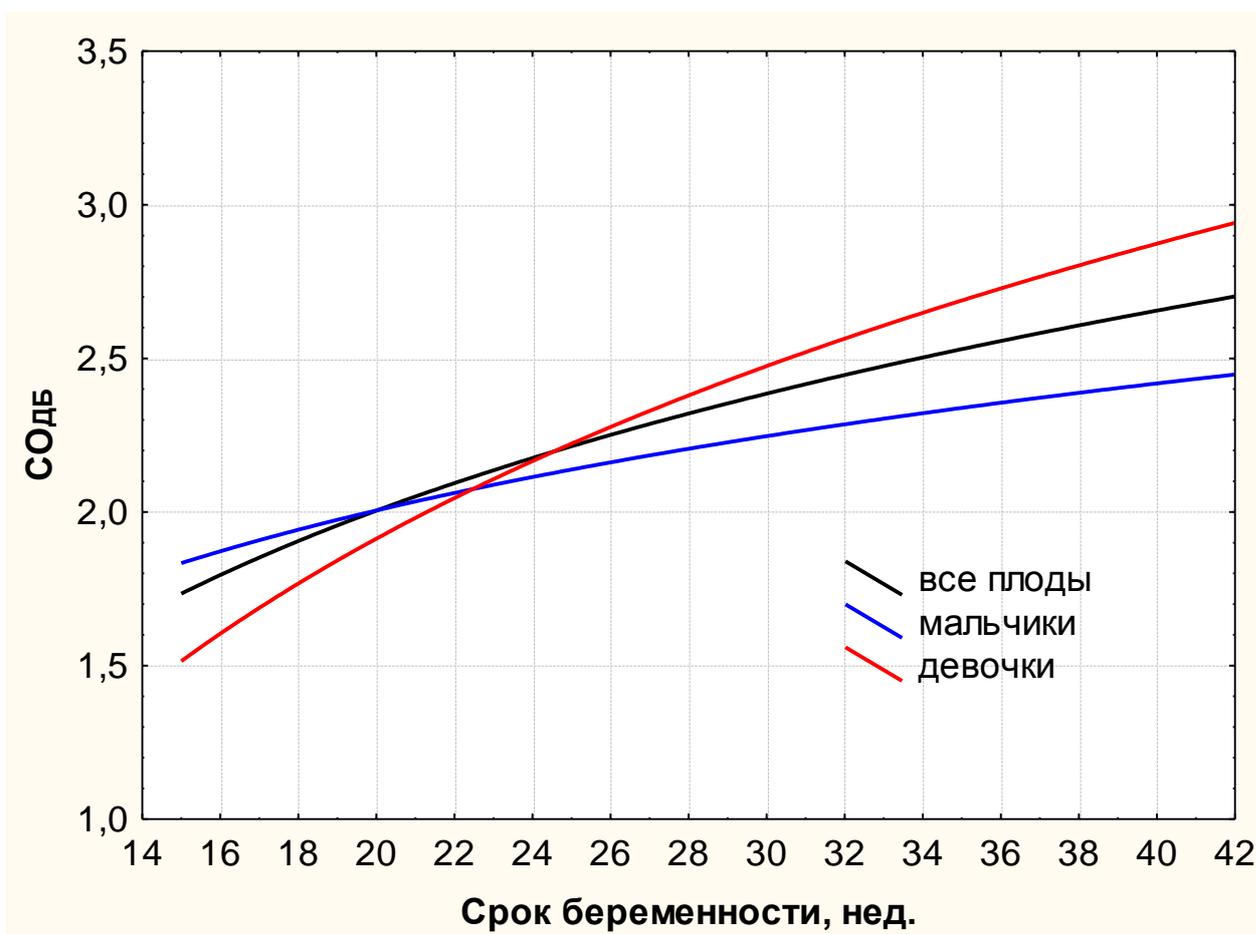


Рисунок 3.8 — Зависимость $CO_{дБ}$ от ГС

Зависимость $CO_{дБ}$ от ДБ описывается уравнениями, представленными ниже:

для плодов мужского пола

$$CO = 0,2183 + 1,3733 * \log_{10}(ДБ)$$

для плодов женского пола

$$CO = -2,2379 + 3,1906 * \log_{10}(ДБ)$$

3.5. Межполушарный диаметр мозжечка (МДМ)

Измерение проведено соответственно в 413 и 348 случаях. Полученные данные представлены в таблицах 3.19–3.25 и на рисунках 3.9–3.12.

Таблица 3.19 — Характеристики МДМ без учета гендерных различий

Срок нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	СО	СОС
15	9	14,44	11,0-16,0	11,00	15,0	16,00	1,424	0,475
16	11	15,77	14,0-19,0	14,00	15,0	19,00	1,506	0,454
17	42	16,90	14,0-19,0	16,00	17,0	18,00	0,958	0,148
18	79	17,77	16,0-20,0	16,00	18,0	19,00	0,933	0,105
19	55	18,73	17,0-21,0	17,00	19,0	21,00	1,044	0,141
20	24	20,16	18,0-23,0	18,00	20,0	22,00	1,205	0,246
21	20	22,15	18,0-24,0	19,00	23,0	24,00	1,461	0,327
22	68	23,09	21,0-26,0	21,00	23,0	25,00	1,218	0,148
23	62	24,14	20,0-34,0	22,00	24,0	26,00	1,883	0,239
24	32	25,56	22,0-28,0	23,00	26,0	27,00	1,216	0,215
25	14	27,29	25,0-30,0	25,00	27,0	30,00	1,267	0,339
26	13	29,31	26,0-33,0	26,00	30,0	33,00	2,394	0,664
27	15	31,47	29,0-33,0	29,00	32,0	33,00	1,302	0,336
28	7	32,86	31,0-36,0	31,00	32,0	36,00	1,676	0,634
29	19	36,00	32,0-42,0	32,00	37,0	42,00	2,687	0,617
30	24	36,58	34,0-39,0	34,00	37,0	39,00	1,613	0,329
31	31	39,35	37,0-43,0	37,00	39,0	43,00	1,684	0,302
32	57	40,56	36,0-47,0	36,00	41,0	44,00	2,284	0,302
33	69	41,80	38,0-47,0	39,00	42,0	45,00	2,049	0,247
34	31	44,06	38,0-48,0	39,00	44,0	48,00	2,421	0,435
35	19	46,00	42,0-51,0	42,00	47,0	51,00	2,539	0,582
36	19	48,53	44,0-56,0	44,00	48,0	56,00	3,533	0,811
37	23	50,17	45,0-56,0	46,00	50,0	53,00	2,424	0,506
38	11	50,18	47,0-53,0	47,00	51,0	53,00	2,316	0,698
39	3	51,00	48,0-54,0	48,00	51,0	54,00	3,000	1,732
40	4	51,75	48,0-58,0	48,00	50,5	58,00	4,349	2,175
41	1	57,00	57,0-57,0	57,00	57,0	57,00	-	-

При анализе полученных данных отмечалось явное, стабильное опережение размеров у плодов мужского пола. Разница четко прослеживалась во всех сроках беременности (табл. 3.20–3.23, рис. 3.9). Абсолютная разница в размере МДМ равнялась приблизительно 1–2 мм во втором триместре и 2–3 мм в конце третьего триместра (табл. 3.20–3.21 и 3.25).

Таблица 3.20 — Характеристики МДМ у плодов мужского пола

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	CO	COC
15	6	15,17	15,0-16,0	15,00	15,00	16,00	0,408	0,167
16	6	16,58	15,0-19,0	15,00	16,25	19,00	1,625	0,664
17	22	17,41	16,0-19,0	16,00	17,00	18,00	0,734	0,157
18	40	18,20	17,0-20,0	17,00	18,00	20,00	0,883	0,140
19	28	19,29	18,0-21,0	18,00	19,00	21,00	0,937	0,177
20	15	20,55	18,0-23,0	18,00	21,00	23,00	1,259	0,325
21	13	22,54	21,0-24,0	21,00	23,00	24,00	0,877	0,243
22	32	23,72	22,0-26,0	22,00	24,00	25,00	1,023	0,181
23	35	25,05	23,0-34,0	23,00	25,00	27,00	1,889	0,319
24	21	26,05	25,0-28,0	25,00	26,00	27,00	0,805	0,176
25	8	27,88	26,0-30,0	26,00	28,00	30,00	1,246	0,441
26	5	31,20	30,0-33,0	30,00	31,00	33,00	1,304	0,583
27	9	31,56	30,0-33,0	30,00	32,00	33,00	1,333	0,444
28	2	34,00	32,0-36,0	32,00	34,00	36,00	2,828	2,000
29	13	36,54	33,0-39,0	33,00	37,00	39,00	1,984	0,550
30	12	37,50	34,0-39,0	34,00	38,00	39,00	1,446	0,417
31	20	40,10	38,0-43,0	38,00	40,00	43,00	1,553	0,347
32	32	41,88	38,0-47,0	39,00	42,00	44,00	1,680	0,297
33	34	43,07	40,0-47,0	40,00	43,00	46,00	1,750	0,300
34	17	45,47	43,0-48,0	43,00	46,00	48,00	1,505	0,365
35	11	47,36	43,0-51,0	43,00	47,00	51,00	1,963	0,592
36	10	49,20	45,0-56,0	45,00	48,50	56,00	3,293	1,041
37	12	51,50	50,0-56,0	50,00	51,00	56,00	1,834	0,529
38	7	51,57	49,0-53,0	49,00	52,00	53,00	1,272	0,481
39	2	52,50	51,0-54,0	51,00	52,50	54,00	2,121	1,500
41	1	57,00	57,0-57,0	57,00	57,00	57,00	-	-

Таблица 3.21 — Характеристики МДМ у плодов женского пола

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	CO	COC
15	3	13,00	11,0-14,0	11,00	14,00	14,00	1,732	1,000
16	5	14,80	14,0-15,0	14,00	15,00	15,00	0,447	0,200
17	19	16,37	14,0-18,0	14,00	16,00	18,00	0,895	0,205
18	39	17,33	16,0-19,0	16,00	17,00	18,00	0,772	0,124
19	27	18,15	17,0-20,0	17,00	18,00	19,00	0,818	0,157

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	50%	95%	CO	COС
20	9	19,50	18,0-20,5	18,00	20,00	20,50	0,791	0,264
21	7	21,43	18,0-24,0	18,00	21,00	24,00	2,070	0,782
22	36	22,53	21,0-25,0	21,00	22,50	25,00	1,108	0,185
23	27	22,96	20,0-24,0	21,00	23,00	24,00	1,055	0,203
24	11	24,64	22,0-26,0	22,00	25,00	26,00	1,362	0,411
25	6	26,50	25,0-27,0	25,00	27,00	27,00	0,837	0,342
26	8	28,13	26,0-32,0	26,00	28,00	32,00	2,167	0,766
27	6	31,33	29,0-33,0	29,00	31,50	33,00	1,366	0,558
28	5	32,40	31,0-34,0	31,00	32,00	34,00	1,140	0,510
29	6	34,83	32,0-42,0	32,00	33,00	42,00	3,764	1,537
30	12	35,67	34,0-38,0	34,00	35,50	38,00	1,231	0,355
31	11	38,00	37,0-40,0	37,00	38,00	40,00	0,894	0,270
32	25	38,88	36,0-42,0	36,00	39,00	42,00	1,810	0,362
33	35	40,57	38,0-43,0	38,00	40,00	43,00	1,501	0,254
34	14	42,36	38,0-45,0	38,00	43,00	45,00	2,240	0,599
35	8	44,13	42,0-48,0	42,00	44,00	48,00	2,031	0,718
36	9	47,78	44,0-56,0	44,00	46,00	56,00	3,833	1,278
37	11	48,73	45,0-53,0	45,00	49,00	53,00	2,195	0,662
38	4	47,75	47,0-50,0	47,00	47,00	50,00	1,500	0,750
39	1	48,00	48,0-48,0	48,00	48,00	48,00	-	-
40	4	51,75	48,0-58,0	48,00	50,50	58,00	4,349	2,175

Применение критерия Манна-Уитни позволило обнаружить статистически значимые различия у плодов мужского и женского пола в сроках 15–26 и 29–38 недель (табл. 3.22).

Таблица 3.22 — Анализ гендерных различий МДМ по Манну-Уитни

Срок, нед.	n		Сумм. ранг		Z	p
	мал.	дев.	мал.	дев.		
15-16	12	8	160	50	2,623	0,009
17-18	62	57	4577,5	2562,5	4,561	0,00001
19-20	43	36	2141	1019	4,144	0,00003
21-22	45	43	2423	1493	3,510	0,0004

Срок, нед.	n		Сумм. ранг		Z	p
	мал.	дев.	мал.	дев.		
23-24	56	38	3384,5	1080,5	5,582	0,00000002
25-26	13	14	227,5	150,5	2,208	0,027
27-28	11	11	127,5	125,5	0,066	0,948
29-30	25	18	667	279	2,880	0,004
31-32	52	36	2969	947	5,559	0,00000003
33-34	51	49	3414	1636	5,782	0,00000001
35-36	21	17	493	248	2,451	0,014
37-38	19	15	443	152	3,833	0,0001
39-40	2	5	10,5	17,5	0,968	0,333

Почти аналогичные результаты получены при применении параметрического метода (t-критерий Стьюдента) (табл. 3.23). Вполне очевидно, что при большем количестве наблюдений достоверные различия были бы выявлены без исключения во всем диапазоне сроков от 15 до 40 недель.

Таблица 3.23 — Анализ гендерных различий МДМ (t-критерий Стьюдента)

Срок гестации, нед.	n		М ср.		СО		p
	мал.	дев.	мал.	дев.	мал.	дев.	
II триместр							
17	22	19	17,41	16,37	0,73	0,90	0,00021
18	40	39	18,20	17,33	0,88	0,77	0,00001
19	28	27	19,29	18,15	0,94	0,82	0,00001
20	15	9	20,55	19,50	1,26	0,79	0,03495
21	13	7	22,54	21,43	0,88	2,07	0,10651
22	32	36	23,72	22,53	1,02	1,11	0,00002
23	35	27	25,05	22,96	1,89	1,06	0,000003
24	21	11	26,05	24,64	0,80	1,36	0,00086
III триместр							
29	13	6	36,54	34,83	1,98	3,76	0,20730
30	12	12	37,50	35,67	1,45	1,23	0,00294
31	20	11	40,10	38,00	1,55	0,89	0,00030

Срок гестации, нед.	n		М ср.		СО		p
	мал.	дев.	мал.	дев.	мал.	дев.	
32	32	25	41,88	38,88	1,68	1,81	0,00000003
33	34	35	43,07	40,57	1,75	1,50	0,00000002
34	17	14	45,47	42,36	1,50	2,24	0,000074
Доношенные							
37	12	11	51,50	48,73	1,83	2,20	0,00342
38	7	4	51,57	47,75	1,27	1,50	0,00147
39	2	1	52,50	48,00	2,12	0	0,33333

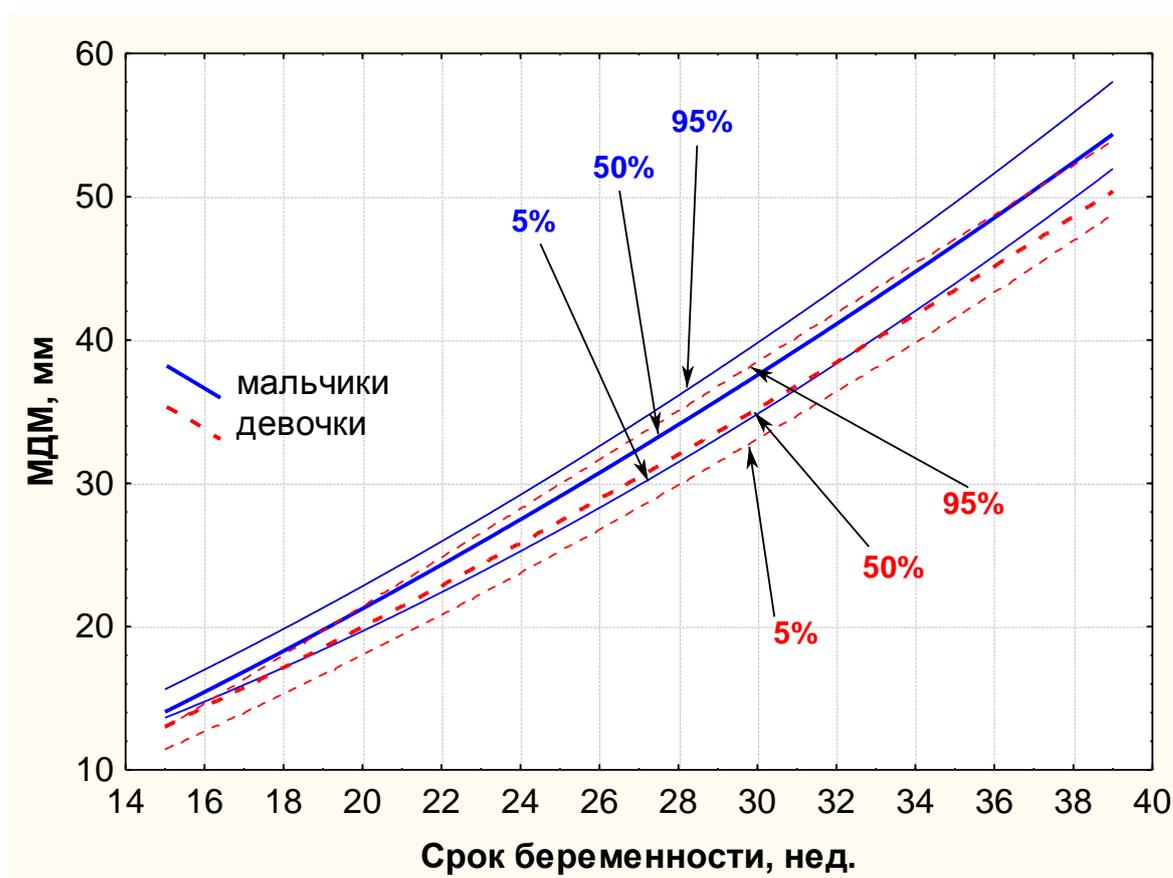


Рисунок 3.9 — Зависимость МДМ от ГС (5, 50, 95 процентиля) с учетом гендерных различий

Зависимость МДМ от ГС хорошо описывается формулами линейной зависимости и параболы второго порядка:

для плодов мужского пола

$$\text{МДМ} = -13,1711 + 1,7086 * \text{ГС}$$

$$\text{МДМ} = -0,1542 + 0,6589 * \text{ГС} + 0,0198 * \text{ГС}^2$$

и для плодов женского пола

$$\text{МДМ} = -12,5121 + 1,6143 * \text{ГС}$$

$$\text{МДМ} = -2,2333 + 0,7866 * \text{ГС} + 0,0156 * \text{ГС}^2$$

Как видно из рисунка 3.10 и таблиц 3.19–3.21, дисперсия существенно снижается при разделении плодов по гендерной принадлежности.

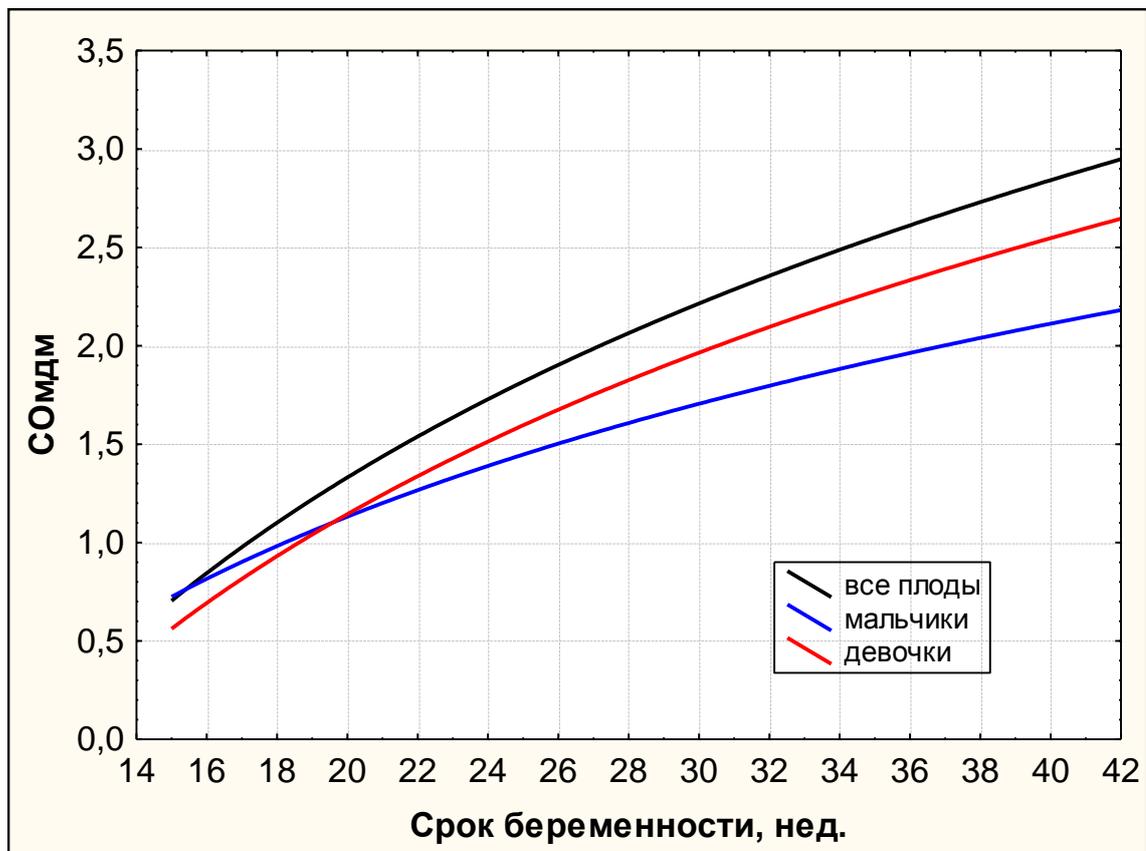


Рисунок 3.10 — Зависимость $\text{СО}_{\text{МДМ}}$ от ГС

Зависимость $\text{СО}_{\text{МДМ}}$ от МДМ описывается следующими уравнениями:

для плодов мужского пола

$$\text{СО} = -3,1078 + 3,2584 * \log_{10}(\text{МДМ})$$

для плодов женского пола

$$\text{СО} = -4,9187 + 4,6601 * \log_{10}(\text{МДМ})$$

По данным, представленным на рисунке 3.11 и в таблице 3.24 видно, что тип предлежания/положения плода не оказывает влияния на размеры мозжечка.

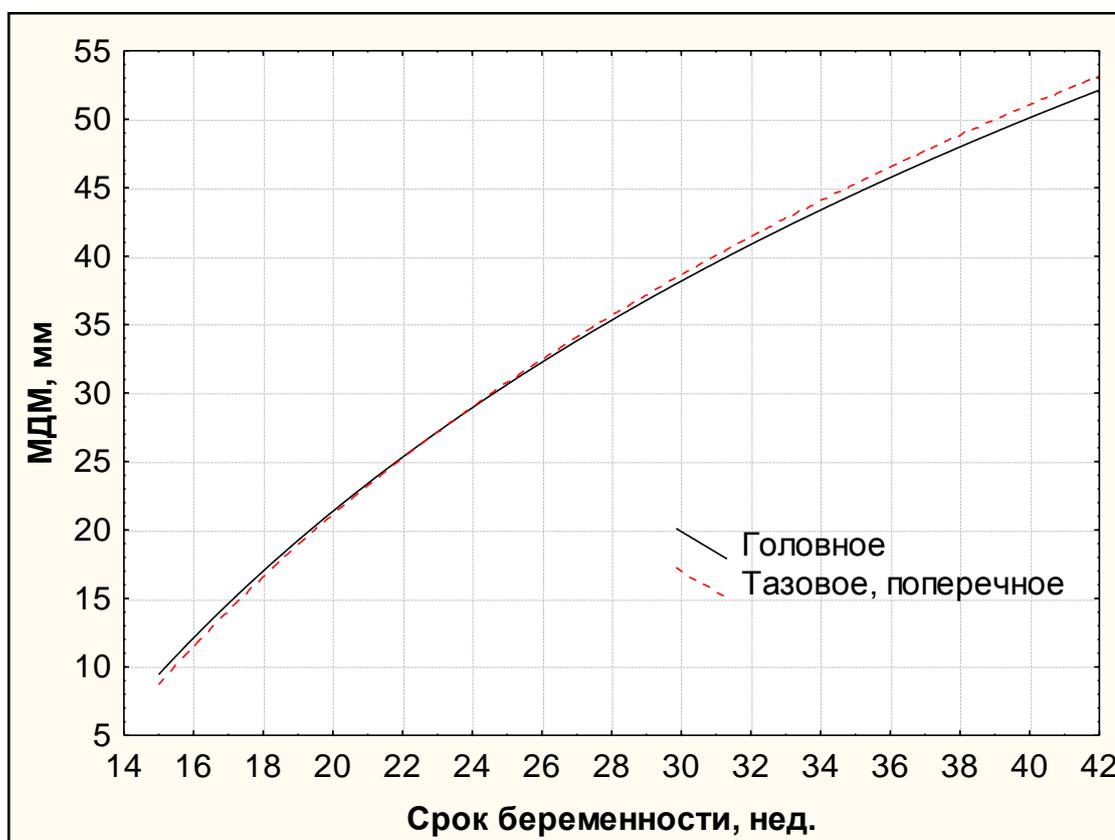


Рисунок 3.11 — Зависимость $M_{\text{ср.}}$ (МДМ) от ГС у плодов при разном типе предлежания/положения

Таблица 3.24 — Сравнительная характеристика МДМ у плодов в головном и не головном предлежаниях (тазовое/поперечное)

Срок, нед.	М ср., мм		р	n	
	головное	не головное		головное	не головное
18-23	20,97	20,69	0,444	160	96
30-35	41,45	40,42	0,127	198	26
37-42	50,41	52,33	0,248	39	3

При сравнении СО для всех стандартных фетометрических показателей с $CO_{\text{МДМ}}$ было отмечено, что дисперсия последнего показателя является самой низкой практически на протяжении всей беременности и без разделения по полу

плода, а при разделении это снижение проявляется с еще большей очевидностью (рис. 3.12).

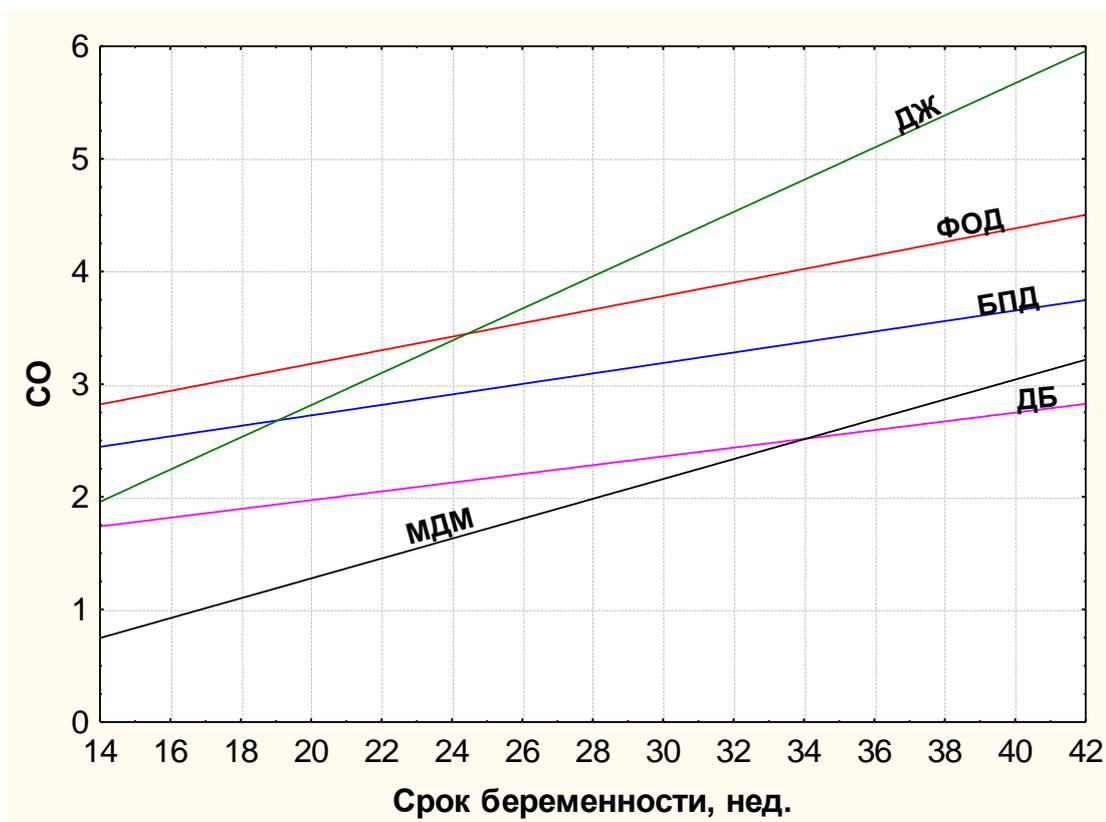


Рисунок 3.12 — Сравнительные данные СО разных параметров в динамике беременности без учета пола плода

$$\begin{aligned} \text{СО}_{\text{БПД}} &= 1,793 + 0,0465 * \text{ГС} \\ \text{СО}_{\text{ФОД}} &= 1,979 + 0,0601 * \text{ГС} \\ \text{СО}_{\text{ДЖ}} &= -0,0451 + 0,1429 * \text{ГС} \\ \text{СО}_{\text{ДБ}} &= 1,1932 + 0,0389 * \text{ГС} \\ \text{СО}_{\text{МДМ}} &= -0,4891 + 0,0883 * \text{ГС} \end{aligned}$$

Выраженное в относительных числах (в процентах), постоянное опережение МДМ у мальчиков составляет 5–6% на протяжении всей беременности. Если же взять за критерий клинической значимости различие равное 1 СО (среднее для данного гестационного возраста), то мы наблюдаем такое различие также на протяжении всей беременности (табл. 3.25).

Таблица 3.25 — Динамика гендерных различий МДМ

Индексы	Срок беременности, нед.				
	18	22	31	33	37
М ср.₁ - М ср.₂, мм	0,87	1,19	2,1	2,5	2,77
(М ср.₁ - М ср.₂)/М ср.₂)*100(%)	5,02	5,28	5,53	6,16	5,68
(М ср.₁ - М ср.₂)/((СО₁+СО₂)/2)	1,05	1,12	1,72	1,54	1,38

3.6. Отношение МДМ/ОЖ

Анализ данного индекса проведен соответственно в 413 и 348 случаях (всего 761). Полученные данные представлены в таблицах 3.26–3.31 и на рисунках 3.13–3.14.

Таблица 3.26 — Характеристики МДМ/ОЖ без учета гендерных различий

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	25%	50%	75%	95%	СО	СОС
15	9	1,469	1,151-1,624	1,151	1,472	1,478	1,519	1,624	0,134	0,045
16	11	1,490	1,346-1,705	1,346	1,396	1,472	1,570	1,705	0,111	0,033
17	42	1,388	1,142-1,570	1,225	1,335	1,405	1,449	1,525	0,095	0,015
18	79	1,375	1,225-1,615	1,241	1,314	1,369	1,449	1,495	0,082	0,009
19	55	1,327	1,160-1,530	1,178	1,268	1,319	1,387	1,465	0,087	0,012
20	24	1,329	1,142-1,476	1,256	1,282	1,323	1,369	1,433	0,074	0,015
21	20	1,315	1,056-1,444	1,156	1,267	1,319	1,365	1,427	0,081	0,018
22	68	1,310	1,171-1,454	1,204	1,256	1,308	1,363	1,396	0,065	0,008
23	62	1,303	1,163-1,483	1,204	1,245	1,299	1,346	1,402	0,065	0,008
24	32	1,283	1,097-1,408	1,159	1,237	1,297	1,330	1,390	0,070	0,012
25	14	1,320	1,208-1,472	1,208	1,276	1,339	1,384	1,472	0,078	0,021
26	13	1,315	1,118-1,570	1,118	1,221	1,333	1,365	1,570	0,129	0,036
27	15	1,353	1,256-1,456	1,256	1,298	1,346	1,400	1,456	0,062	0,016
28	7	1,365	1,202-1,468	1,202	1,322	1,382	1,415	1,468	0,085	0,032
29	19	1,397	1,279-1,533	1,279	1,295	1,408	1,452	1,533	0,085	0,020
30	24	1,368	1,263-1,473	1,271	1,321	1,380	1,404	1,443	0,056	0,012
31	31	1,410	1,311-1,552	1,322	1,371	1,408	1,447	1,500	0,059	0,011
32	57	1,420	1,276-1,754	1,311	1,356	1,410	1,463	1,561	0,086	0,011
33	69	1,414	1,256-1,570	1,331	1,374	1,403	1,460	1,517	0,064	0,008

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	25%	50%	75%	95%	CO	COС
34	31	1,441	1,230-1,605	1,303	1,406	1,442	1,502	1,570	0,084	0,015
35	19	1,453	1,332-1,570	1,332	1,413	1,435	1,507	1,570	0,069	0,016
36	19	1,474	1,375-1,707	1,375	1,443	1,470	1,479	1,707	0,072	0,017
37	23	1,479	1,342-1,613	1,353	1,438	1,486	1,524	1,609	0,078	0,016
38	11	1,445	1,342-1,540	1,342	1,393	1,447	1,499	1,540	0,061	0,018
39	3	1,467	1,334-1,555	1,334	1,334	1,514	1,555	1,555	0,118	0,068
40	4	1,393	1,299-1,483	1,299	1,332	1,394	1,453	1,483	0,079	0,039
41	1	1,504	1,504-1,504	1,504	1,504	1,504	1,504	1,504	-	-

По результатам данных, приведенных в таблицах 3.27–3.29 и на рисунке 3.13, можно отметить явное, стабильное опережение индекса МДМ/ОЖ у плодов мужского пола по М ср. и по всем стандартным процентильным кривым. Тем не менее, при оценке рисунка 3.13 можно отметить, что у плодов мужского пола отмечается тенденция к снижению этого индекса к концу второго триместра с последующим ростом и возвращением значений к начальным и даже некоторому их превышению в конце беременности. У плодов же женского пола этот параметр на протяжении всей беременности остается примерно на одном уровне, несколько повышаясь к концу беременности.

Таблица 3.27 — Характеристики МДМ/ОЖ у плодов мужского пола

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	25%	50%	75%	95%	CO	COС
15	6	1,522	1,472-1,624	1,472	1,472	1,499	1,570	1,624	0,063	0,026
16	6	1,556	1,396-1,705	1,396	1,519	1,547	1,624	1,705	0,105	0,043
17	22	1,438	1,322-1,570	1,322	1,405	1,443	1,487	1,528	0,069	0,015
18	40	1,403	1,256-1,615	1,271	1,346	1,409	1,458	1,526	0,082	0,013
19	28	1,358	1,229-1,530	1,243	1,304	1,351	1,412	1,495	0,076	0,014
20	15	1,331	1,256-1,476	1,256	1,278	1,297	1,410	1,476	0,073	0,019
21	13	1,340	1,256-1,444	1,256	1,293	1,355	1,374	1,444	0,059	0,016
22	32	1,320	1,204-1,454	1,204	1,262	1,324	1,366	1,444	0,068	0,012
23	35	1,317	1,196-1,483	1,224	1,287	1,313	1,353	1,418	0,060	0,010
24	21	1,299	1,183-1,408	1,201	1,256	1,304	1,353	1,390	0,063	0,014
25	8	1,325	1,214-1,472	1,214	1,280	1,308	1,369	1,472	0,079	0,028

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	25%	50%	75%	95%	CO	COC
26	5	1,402	1,333-1,570	1,333	1,346	1,365	1,396	1,570	0,097	0,043
27	9	1,373	1,272-1,456	1,272	1,327	1,382	1,419	1,456	0,060	0,020
28	2	1,395	1,322-1,468	1,322	1,322	1,395	1,468	1,468	0,103	0,073
29	13	1,417	1,279-1,529	1,279	1,400	1,419	1,452	1,529	0,070	0,020
30	12	1,395	1,303-1,473	1,303	1,374	1,400	1,406	1,473	0,042	0,012
31	20	1,421	1,322-1,552	1,327	1,384	1,423	1,462	1,526	0,061	0,014
32	32	1,458	1,346-1,754	1,351	1,396	1,448	1,491	1,622	0,087	0,015
33	34	1,448	1,346-1,570	1,374	1,402	1,444	1,491	1,561	0,057	0,010
34	17	1,480	1,316-1,605	1,316	1,427	1,489	1,507	1,605	0,073	0,018
35	11	1,478	1,419-1,570	1,419	1,433	1,463	1,523	1,570	0,051	0,015
36	10	1,479	1,402-1,584	1,402	1,456	1,474	1,494	1,584	0,048	0,015
37	12	1,511	1,353-1,613	1,353	1,473	1,517	1,547	1,613	0,070	0,020
38	7	1,459	1,372-1,540	1,372	1,393	1,452	1,512	1,540	0,062	0,024
39	2	1,534	1,514-1,555	1,514	1,514	1,534	1,555	1,555	0,029	0,020
41	1	1,504	1,504-1,504	1,504	1,504	1,504	1,504	1,504	-	-

Таблица 3.28 — Характеристики МДМ/ОЖ у плодов женского пола

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	25%	50%	75%	95%	CO	COC
15	3	1,362	1,151-1,516	1,151	1,151	1,418	1,516	1,516	0,189	0,109
16	5	1,410	1,346-1,472	1,346	1,385	1,418	1,427	1,472	0,047	0,021
17	19	1,332	1,142-1,483	1,142	1,271	1,346	1,405	1,483	0,091	0,021
18	39	1,346	1,225-1,492	1,241	1,288	1,335	1,405	1,487	0,073	0,012
19	27	1,295	1,160-1,457	1,178	1,229	1,297	1,356	1,443	0,088	0,017
20	9	1,325	1,142-1,430	1,142	1,308	1,346	1,356	1,430	0,080	0,027
21	7	1,270	1,056-1,346	1,056	1,256	1,313	1,346	1,346	0,101	0,038
22	36	1,300	1,171-1,389	1,178	1,256	1,296	1,359	1,389	0,062	0,010
23	27	1,284	1,163-1,422	1,184	1,234	1,267	1,337	1,396	0,067	0,013
24	11	1,255	1,097-1,337	1,097	1,196	1,276	1,317	1,337	0,076	0,023
25	6	1,314	1,208-1,390	1,208	1,211	1,346	1,384	1,390	0,083	0,034
26	8	1,261	1,118-1,500	1,118	1,183	1,230	1,323	1,500	0,120	0,042
27	6	1,321	1,256-1,400	1,256	1,283	1,307	1,376	1,400	0,056	0,023
28	5	1,353	1,202-1,415	1,202	1,369	1,382	1,396	1,415	0,086	0,038
29	6	1,356	1,279-1,533	1,279	1,279	1,301	1,439	1,533	0,106	0,043
30	12	1,340	1,263-1,434	1,263	1,293	1,337	1,389	1,434	0,057	0,016
31	11	1,389	1,311-1,460	1,311	1,331	1,387	1,434	1,460	0,052	0,016

Срок, нед.	n	М ср.	Разброс	5%	25%	50%	75%	95%	CO	COС
32	25	1,371	1,276-1,482	1,311	1,330	1,356	1,411	1,480	0,055	0,011
33	35	1,381	1,256-1,484	1,256	1,346	1,376	1,415	1,475	0,052	0,009
34	14	1,394	1,230-1,502	1,230	1,346	1,416	1,442	1,502	0,074	0,020
35	8	1,418	1,332-1,570	1,332	1,366	1,401	1,457	1,570	0,079	0,028
36	9	1,470	1,375-1,707	1,375	1,430	1,444	1,478	1,707	0,096	0,032
37	11	1,44	1,340-1,580	1,340	1,376	1,440	1,494	1,58	0,070	0,02
38	4	1,420	1,342-1,476	1,342	1,378	1,431	1,461	1,476	0,058	0,029
39	1	1,334	1,334-1,334	1,334	1,334	1,334	1,334	1,334	-	-
40	4	1,393	1,299-1,483	1,299	1,332	1,394	1,453	1,483	0,079	0,039

При сравнении индекса МДМ/ОЖ параметрическим методом (t-критерий Стьюдента) удалось выявить статистически значимые различия в сроках 18–19, 22–23, 26–27, 30–35 и 37–38 недель (табл. 3.29).

Таблица 3.29 — Анализ гендерных различий МДМ/ОЖ в динамике беременности (t-критерий Стьюдента)

Срок, нед.	n	Мальчики					n	Девочки					P	Срок, нед.
		5%	25%	50%	75%	95%		5%	25%	50%	75%	95%		
15	6	1,472	1,472	1,499	1,570	1,624	3	1,151	1,151	1,418	1,516	1,516	-	15-16
16	6	1,396	1,519	1,547	1,624	1,705	5	1,346	1,385	1,418	1,427	1,472	-	16
17	22	1,322	1,405	1,443	1,487	1,528	19	1,142	1,271	1,346	1,405	1,483	-	17
18	40	1,271	1,346	1,409	1,458	1,526	39	1,241	1,288	1,335	1,405	1,487	0,0001	18-19
19	28	1,243	1,304	1,351	1,412	1,495	27	1,178	1,229	1,297	1,356	1,443		19
20	15	1,256	1,278	1,297	1,410	1,476	9	1,142	1,308	1,346	1,356	1,430	0,158	20-21
21	13	1,256	1,293	1,355	1,374	1,444	7	1,056	1,256	1,313	1,346	1,346	0,027	21
22	32	1,204	1,262	1,324	1,366	1,444	36	1,178	1,256	1,296	1,359	1,389		22-23
23	35	1,224	1,287	1,313	1,353	1,418	27	1,184	1,234	1,267	1,337	1,396	0,180	23
24	21	1,201	1,256	1,304	1,353	1,390	11	1,097	1,196	1,276	1,317	1,337		24-25
25	8	1,214	1,280	1,308	1,369	1,472	6	1,208	1,211	1,346	1,384	1,390	0,007	25
26	5	1,333	1,346	1,365	1,396	1,570	8	1,118	1,183	1,230	1,323	1,500		26-27
27	9	1,272	1,327	1,382	1,419	1,456	6	1,256	1,283	1,307	1,376	1,400	0,076	27
28	2	1,322	1,322	1,395	1,468	1,468	5	1,202	1,369	1,382	1,396	1,415		28-29
29	13	1,279	1,400	1,419	1,452	1,529	6	1,279	1,279	1,301	1,439	1,533	0,003	29
30	12	1,303	1,374	1,400	1,406	1,473	12	1,263	1,293	1,337	1,389	1,434		30-31
31	20	1,327	1,384	1,423	1,462	1,526	11	1,311	1,331	1,387	1,434	1,460	31	

Срок, нед.	n	Мальчики					n	Девочки					p	Срок, нед.
		5%	25%	50%	75%	95%		5%	25%	50%	75%	95%		
32	32	1,351	1,396	1,448	1,491	1,622	25	1,311	1,330	1,356	1,411	1,480	0,0000 00001	32-
33	34	1,374	1,402	1,444	1,491	1,561	35	1,256	1,346	1,376	1,415	1,475		33
34	17	1,316	1,427	1,489	1,507	1,605	14	1,230	1,346	1,416	1,442	1,502	0,0003	34-
35	11	1,419	1,433	1,463	1,523	1,570	8	1,332	1,366	1,401	1,457	1,570		35
36	10	1,402	1,456	1,474	1,494	1,584	9	1,375	1,430	1,444	1,478	1,707	-	36
37	12	1,353	1,473	1,517	1,547	1,613	11	1,34	1,376	1,44	1,494	1,580	0,031	37-
38	7	1,372	1,393	1,452	1,512	1,540	4	1,342	1,378	1,431	1,461	1,476		38
39	2	1,514	1,514	1,534	1,555	1,555	1	1,334	1,334	1,334	1,334	1,334	-	39

В целом показатели индекса МДМ/ОЖ в сроки проведения II скрининга (18–22 нед.) и III скрининга (30–34 нед.) статистически достоверно отличаются.

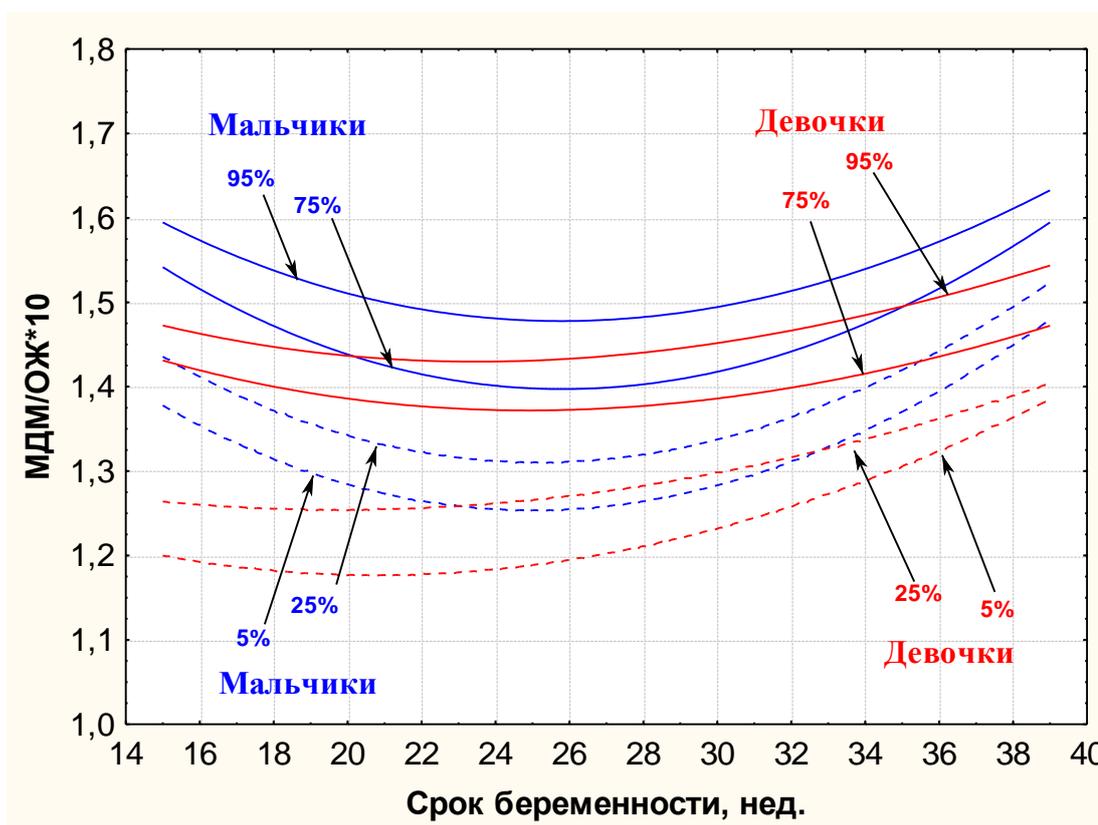


Рисунок 3.13 — Сравнительные данные 5, 25, 75, 95 перцентилей МДМ/ОЖ для плодов мужского и женского пола в динамике беременности

Зависимость МДМ/ОЖ от ГС хорошо описывается формулами параболы второго порядка:

для плодов без учета пола

$$\text{МДМ/ОЖ} = 1,8984 - 0,0476 * \text{ГС} + 0,001 * \text{ГС}^2$$

для плодов мужского пола

$$\text{МДМ/ОЖ} = 2,0801 - 0,0601 * \text{ГС} + 0,0012 * \text{ГС}^2$$

и для плодов женского пола

$$\text{МДМ/ОЖ} = 1,707 - 0,0346 * \text{ГС} + 0,0007 * \text{ГС}^2$$

Применение критерия Манна-Уитни позволило обнаружить статистически значимые различия у плодов мужского и женского пола в сроках 15–20, 23–24 и 29–38 недель (табл. 3.30).

Таблица 3.30 — Анализ гендерных различий индекса МДМ/ОЖ по Манну-Уитни

Срок, нед.	n		Сумм. ранг		Z	p
	мал.	дев.	мал.	дев.		
15-16	12	8	165	45	3,009	0,003
17-18	62	57	4567	2573	4,506	0,000007
19-20	43	36	1928	1233	2,043	0,041
21-22	45	43	2210	1706	1,732	0,083
23-24	56	38	2964	1501	2,342	0,019
25-26	13	14	216,5	161,5	1,674	0,094
27-28	11	11	149	104	1,477	0,140
29-30	25	18	667	279	2,880	0,004
31-32	52	36	2806	1110	4,175	0,00003
33-34	51	49	3330,5	1719,5	5,206	0,0000002
35-36	21	17	480	261	2,070	0,038
37-38	19	15	399,5	195,5	2,324	0,020
39-40	2	5	13	15	1,936	0,053

Данные, приведенные на рисунке 3.14 свидетельствуют о снижении $CO_{\text{МДМ/ОЖ}}$ при учете гендерных различий в сравнении с $CO_{\text{МДМ/ОЖ}}$ для плодов без учета пола.

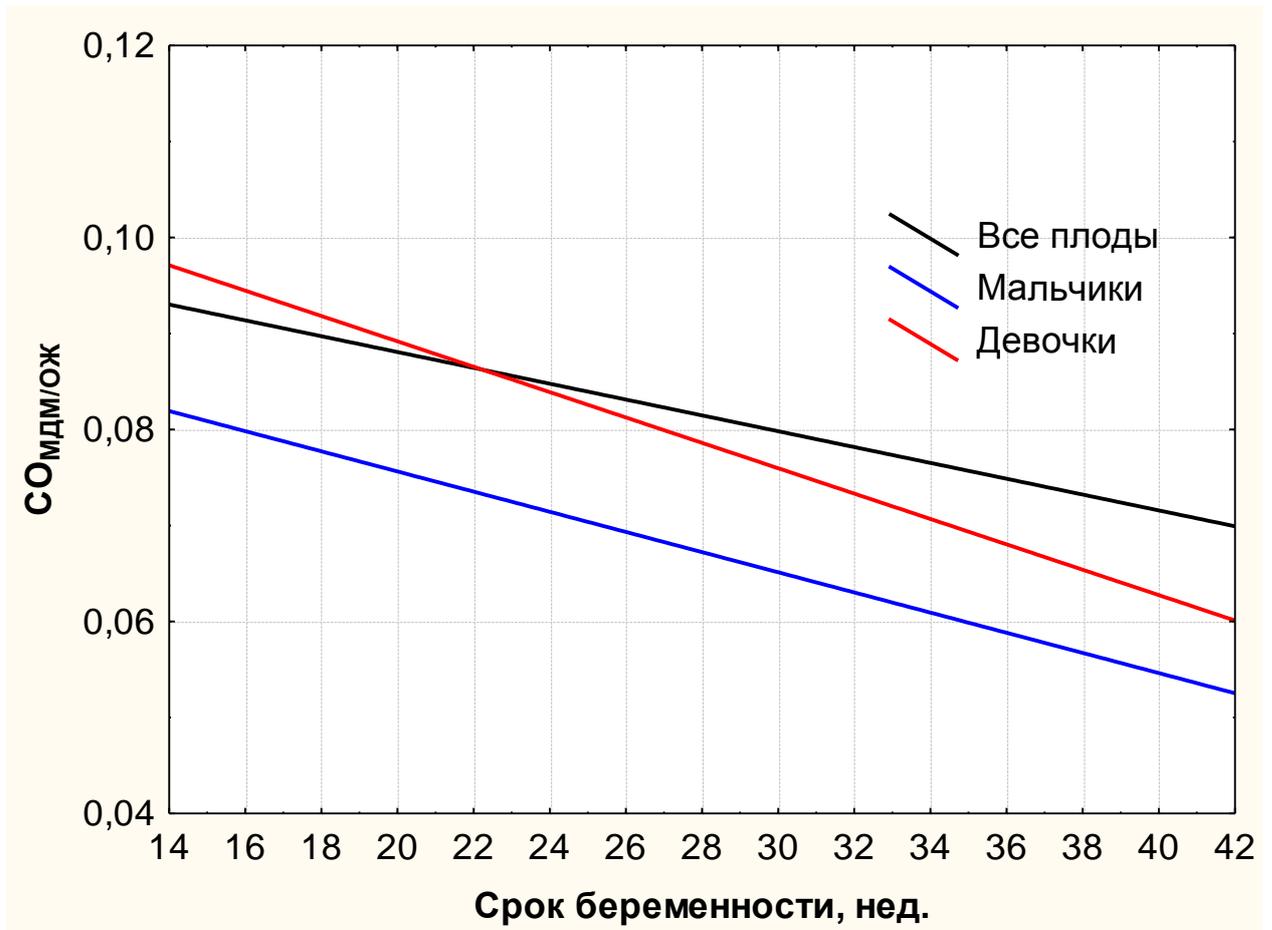


Рисунок 3.14 — Динамика изменения $CO_{\text{МДМ/ОЖ}}$ для плодов без учета и с учетом гендерных различий

Зависимость $CO_{\text{МДМ/ОЖ}}$ от МДМ описывается уравнениями линейной зависимости:

для плодов без учета пола

$$CO_{\text{МДМ/ОЖ}} = 0,1046 - 0,0008 * ГС$$

для плодов мужского пола

$$CO_{\text{МДМ/ОЖ}} = 0,0966 - 0,0011 * ГС$$

для плодов женского пола

$$CO_{\text{МДМ/ОЖ}} = 0,1156 - 0,0013 * ГС$$

В среднем, если брать гендерные различия на уровне, соответствующем 95%, то относительное опережение у мальчиков, выраженное в процентах, составило 3,1%, 3,2% и 6,7%, соответственно, в 17–18, 22–24 и 31–33 недели беременности. На уровне, соответствующем 5%, относительное опережение у мальчиков, выраженное в процентах, составило 4,0%, 10,2% и 4,6% в те же самые сроки (табл. 3.31).

Таблица 3.31 — Сравнительные характеристики 5 и 95% МДМ/ОЖ для плодов мужского и женского пола

Срок, нед.	5%		Коеф. Опережения (%)	95%		Коеф. Опережения (%)
	Мальчики	Девочки		Мальчики	Девочки	
15	1,472	1,151	27,89	1,624	1,516	7,12
16	1,396	1,346	3,7	1,705	1,472	15,83
17	1,322	1,142	15,76	1,528	1,483	3,03
18	1,271	1,241	2,42	1,526	1,487	2,62
19	1,243	1,178	5,52	1,495	1,443	3,6
20	1,256	1,142	9,98	1,476	1,430	3,22
21	1,256	1,056	18,94	1,444	1,346	7,28
22	1,204	1,178	2,21	1,444	1,389	3,96
23	1,224	1,184	18,92	1,418	1,396	1,58
24	1,201	1,097	9,48	1,390	1,337	3,96
25	1,214	1,208	0,50	1,472	1,390	5,90
26	1,333	1,118	19,23	1,570	1,500	4,67
27	1,272	1,256	1,27	1,456	1,400	4,00
28	1,322	1,202	9,98	1,468	1,415	3,75
29	1,279	1,279	0	1,529	1,533	-0,26
30	1,303	1,263	3,17	1,473	1,434	2,72
31	1,327	1,311	1,22	1,526	1,460	4,52
32	1,351	1,311	3,05	1,622	1,480	9,59
33	1,374	1,256	9,40	1,561	1,475	5,83
34	1,316	1,230	6,99	1,605	1,502	6,86
35	1,419	1,332	6,53	1,570	1,570	0
36	1,402	1,375	1,96	1,584	1,707	-7,21
37	1,353	1,340	0,97	1,613	1,580	2,09
38	1,372	1,342	2,24	1,540	1,476	4,34
39	1,514	1,334	13,49	1,555	1,334	16,57

Примечание – полужирным шрифтом отмечены сроки с наибольшим количеством наблюдений.

3.7 Сравнительный анализ корреляции МДМ и КТР с гестационным сроком

Отдельной задачей для себя мы поставили оценку и сравнение коэффициентов корреляции МДМ и КТР с ГС. Данные представлены в таблице 3.32.

Таблица 3.32 — Сравнительная характеристика коэффициентов корреляции (r) МДМ и КТР с ГС

	n	r (МДМ)	r (КТР)	p
ЭКО	88	0,986	0,982	0,1887*
Мальчики	60	0,986	-	
Девочки	28	0,990	-	
Естественное зачатие	660	0,986	0,979	<0,00005
Мальчики	344	0,990	-	
Девочки	317	0,988	-	

Примечание – * отсутствие статистически значимых различий, вероятно, обусловлено небольшим числом наблюдений

Согласно полученным данным, коэффициент корреляции с ГС выше у МДМ, чем у КТР. Также отмечается небольшое усиление корреляции при учете пола плода.

3.8 Сравнительная оценка эффективности индекса МДМ/ОЖ и изолированной оценки ОЖ для диагностики ЗРП и макросомии

С целью проверки эффективности предложенного метода диагностики ЗРП по индексу МДМ/ОЖ было проведено сопоставление данных фетометрии с последующей послеродовой верификацией. Была дополнительно отобрана серия из 245 наблюдений (144 плода мужского пола и 101 плод женского пола), из которых 14 плодов с ЗРП (5,7%) и 20 плодов с макросомией (8,16%). Наблюдения из дополнительной группы не входили в группу основного исследования (865 наблюдений). Критерием включения являлось присутствие в базе данных ЕМИАС

ГКБ№29. Начало регистрации с сентября 2020г. (с этого момента данные о пациентках полностью заносили в ЕМИАС). Были учтены данные фетометрии с измерением мозжечка, проведенные лично автором исследования (для исключения т. н. interobserver-variability). В качестве инструмента постнатальной диагностики ЗРП и макросомии были применены референсные нормативы Фентона [68].

Полученные данные представлены в таблицах 3.33–3.48 и на рисунках 3.15–3.20.

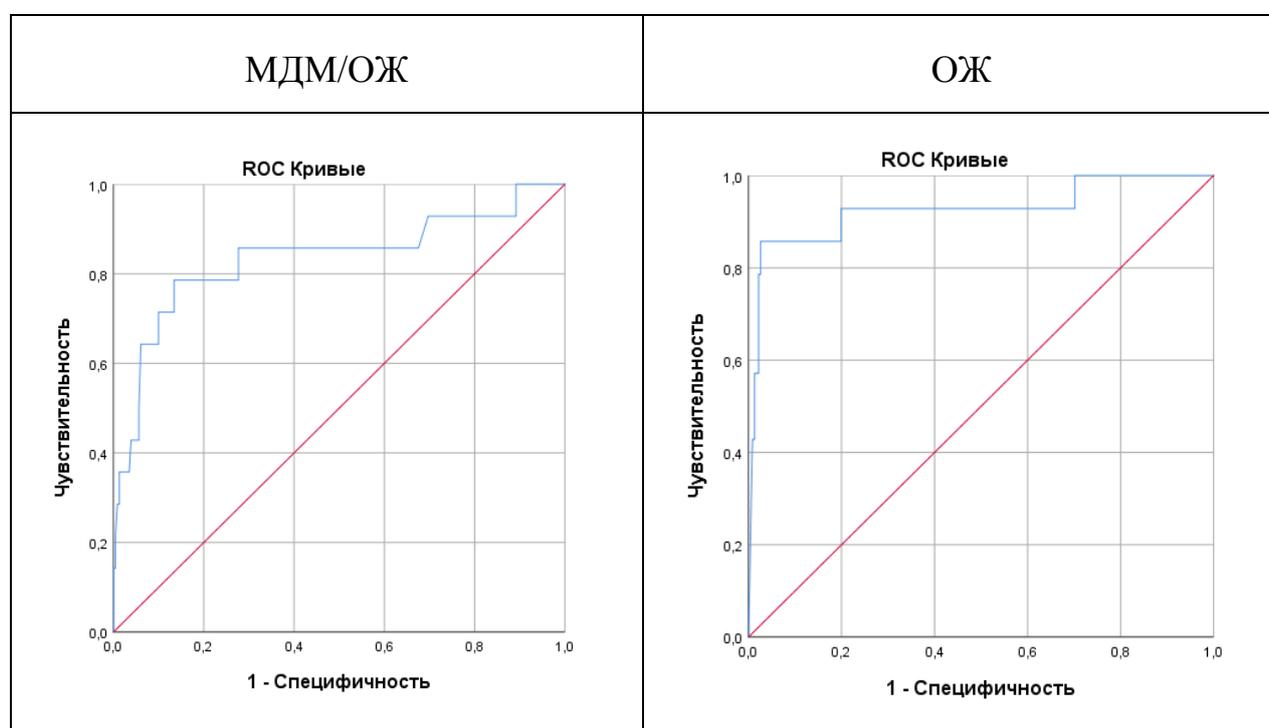


Рисунок 3.15 ROC-кривые для МДМ/ОЖ и ОЖ < 10% по Nadlock для плодов без стратификации по полу с любым ГС при фетометрии

Таблица 3.33 ROC-анализ качества прогнозирования ЗРП по индексу МДМ/ОЖ у плодов без стратификации по полу

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,834	,072	,000	,693	,975

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ЗРП и индекса МДМ/ОЖ, составила $0,834 \pm 0,072$ с 95% ДИ: 0,693–0,975. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение индекса МДМ/ОЖ в точке cut-off равно 1,532. При индексе МДМ/ОЖ равном или превышающим данное значение прогнозировался высокий риск ЗРП. Чувствительность и специфичность метода составили 78,6% и 86,6% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и прогностическая ценность отрицательного теста составили 26,2% и 98,5% соответственно. Индекс точности составил 86%.

Таблица 3.34 ROC-анализ качества прогнозирования ЗРП по процентилю ОЖ (Hadlock) у плодов без стратификации по полу

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая зч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,925	,049	,000	,830	1,000

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ЗРП и процентиля ОЖ по Hadlock, составила $0,925 \pm 0,049$ с 95% ДИ: 0,830–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение в точке cut-off равно 10 процентилю. При процентиле ОЖ равном или ниже данного значения прогнозировался высокий риск ЗРП. Чувствительность и специфичность метода составили 85,7% и 95,2% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и прогностическая ценность отрицательного теста составили 52,2% и 99,1% соответственно. Индекс точности составил 94,7%.

Аналогичный анализ для плодов мужского пола представлен на рисунке 3.16 и в таблицах 3.35–3.36.

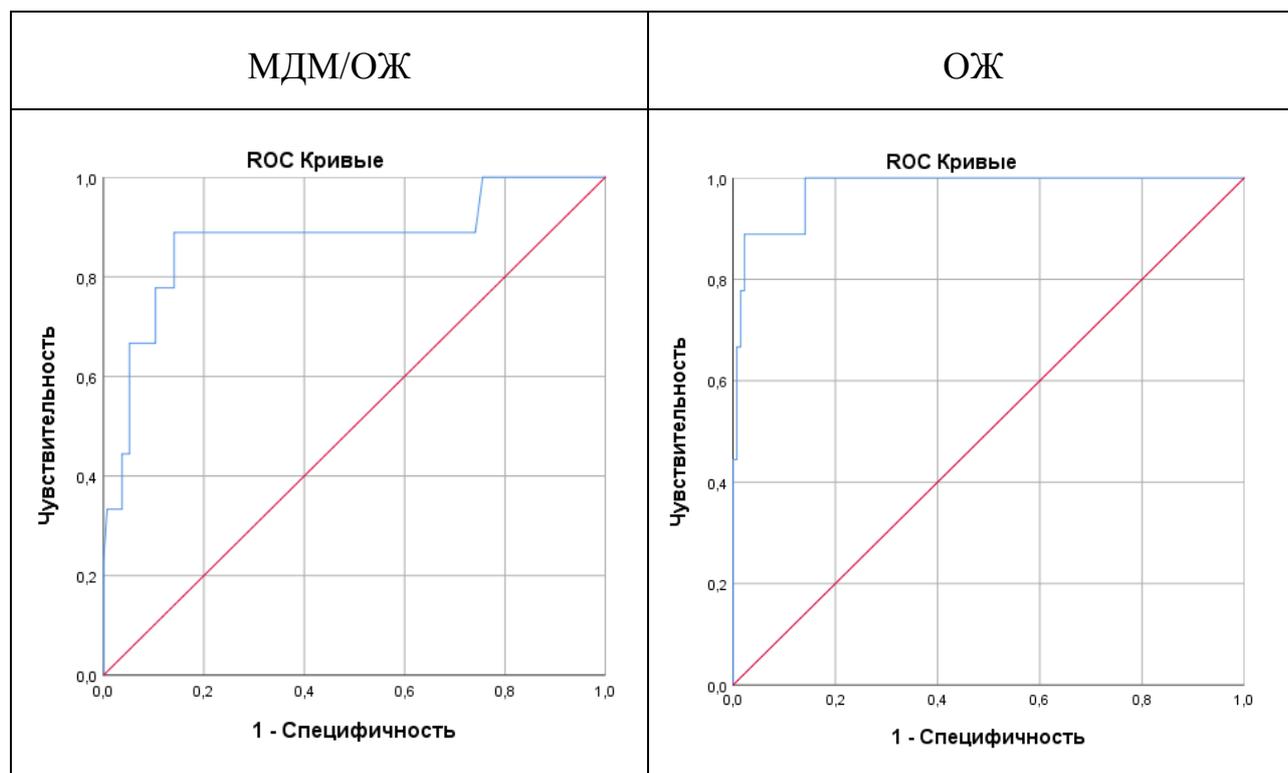


Рисунок 3.16 ROC-кривые для МДМ/ОЖ и ОЖ < 10% по Nadlock для плодов мужского пола с любым ГС при фетометрии

Таблица 3.35 ROC-анализ качества прогнозирования ЗРП по индексу МДМ/ОЖ у плодов мужского пола

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая зч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,874	,076	,000	,725	1,000

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ЗРП и индекса МДМ/ОЖ, составила $0,874 \pm 0,076$ с 95% ДИ: 0,725–1,000. Полученная модель была статистически **значимой** ($p < 0,001$).

Пороговое значение индекса МДМ/ОЖ в точке cut-off равно 1,532. При индексе МДМ/ОЖ равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск ЗРП. Чувствительность и специфичность метода составили 88,9% и 85,9% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и прогностическая ценность отрицательного теста составили 29,6% и 99,2% соответственно. Индекс точности составил 86%.

Таблица 3.36 ROC-анализ качества прогнозирования ЗРП по процентилю ОЖ (Hadlock) у плодов мужского пола

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,979	,016	,000	,948	1,000

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ЗРП и процентиля ОЖ по Hadlock, составила $0,979 \pm 0,016$ с 95% ДИ: 0,948–1,000. Полученная модель была статистически **значимой** ($p < 0,001$).

Пороговое значение в точке cut-off равно 10 процентилю. При процентиле ОЖ равном или ниже данного значения прогнозировался высокий риск ЗРП. Чувствительность и специфичность метода составили 88,9% и 96,3% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и прогностическая ценность отрицательного теста составили 61,5% и 99,2% соответственно. Индекс точности составил 95,8%.

Аналогичный анализ для плодов женского пола представлен на рисунке 3.17 и в таблицах 3.37–3.38.

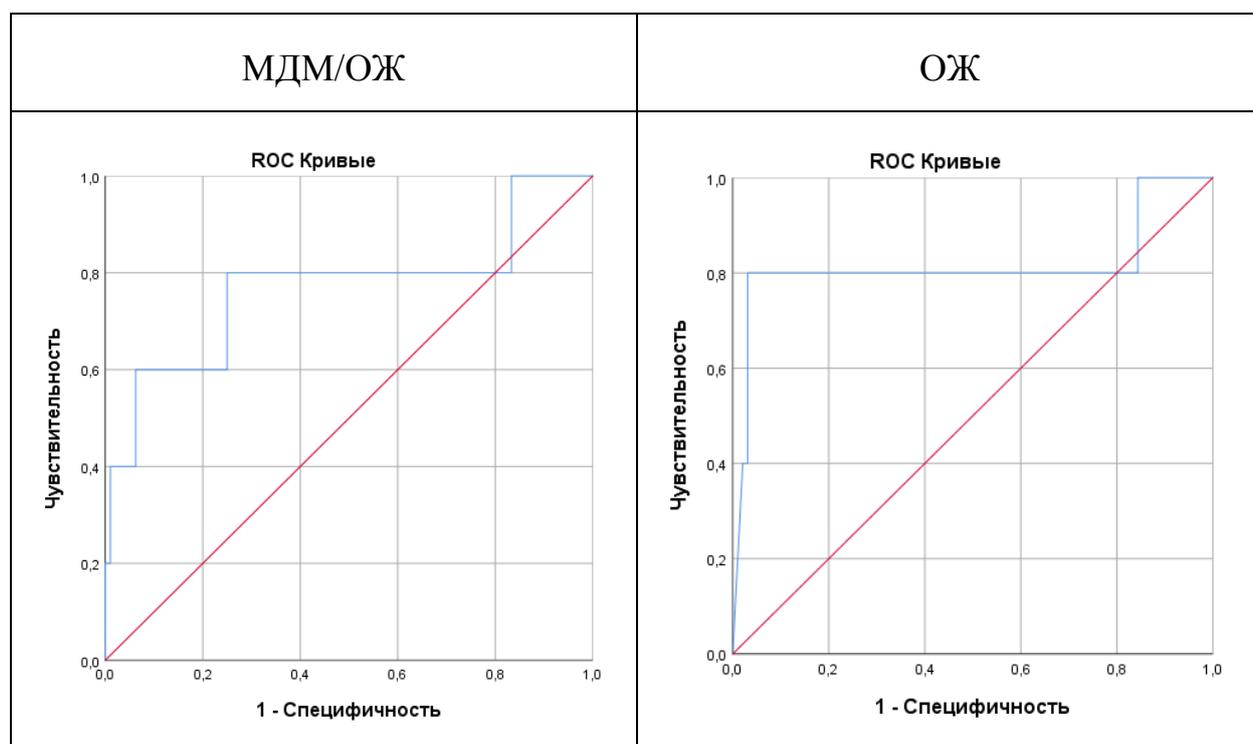


Рисунок 3.17 ROC-кривые для МДМ/ОЖ и ОЖ < 10% по Nadlock для плодов женского пола с любым ГС при фетометрии

Таблица 3.37 ROC-анализ качества прогнозирования ЗРП по индексу МДМ/ОЖ у плодов женского пола

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,769	,142	,043	,491	1,000

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ЗРП и индекса МДМ/ОЖ, составила $0,769 \pm 0,142$ с 95% ДИ: 0,491–1,000. Полученная модель была статистически **значимой** ($p=0,043$).

Учитывая малое количество наблюдений, особенно выраженное в группе плодов женского пола, нам не удалось выделить один, наиболее эффективный порог отсечки, и были определены **две точки cut-off**, дающие наилучшие результаты.

Пороговое значение индекса МДМ/ОЖ в точке cut-off равно 1,532. При индексе МДМ/ОЖ равном или превышающим данное значение прогнозировался

высокий риск ЗРП. Чувствительность и специфичность метода составили 60% и 87,5% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и прогностическая ценность отрицательного теста составили 20% и 97,7% соответственно. Индекс точности составил 86%.

Пороговое значение индекса МДМ/ОЖ в точке cut-off равно 1,475. При индексе МДМ/ОЖ равном или превышающим данное значение прогнозировался высокий риск ЗРП. Чувствительность и специфичность метода составили 80% и 75% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и прогностическая ценность отрицательного теста составили 14,3% и 98,6% соответственно. Индекс точности составил 75,2%.

Таблица 3.38 ROC-анализ качества прогнозирования ЗРП по процентилю ОЖ (Hadlock) у плодов женского пола

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,815	,148	,018	,524	1,000

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ЗРП и процентиля ОЖ по Hadlock, составила $0,815 \pm 0,148$ с 95% ДИ: 0,524–1,000. Полученная модель была статистически **значимой** ($p = 0,018$).

Пороговое значение в точке cut-off равно 10 процентилю. При процентиле ОЖ равном или ниже данного значения прогнозировался высокий риск ЗРП. Чувствительность и специфичность метода составили 80% и 93,75% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и прогностическая ценность отрицательного теста составили 40% и 98,9% соответственно. Индекс точности составил 93%.

Все вышеуказанные результаты объединены и представлены в таблице 3.39.

Таблица 3.39 Результаты анализа диагностической ценности индекса МДМ/ОЖ для выявления плодов с ЗРП при различных порогах отсечки

Показатели, %	Порог отсечки								
	>1,475			>1,532			>1,560		
	ВСЕ (n=245)	Мальчики (n=144)	Девочки (n=101)	ВСЕ	Мальчики	Девочки	ВСЕ	Мальчики	Девочки
Ч*	86	89	80	79	89	60	71	78	60
С*	72	70	75	87	86	88	90	90	91
PPV*	16	17	14	26	30	20	30	33	25
NPV*	99	99	99	99	99	98	98	98	98
Индекс точности	73	71,5	75,2	86	86	86	89	89	89

Примечания: Ч-чувствительность; С-специфичность; PPV-прогностическая ценность положительного теста; NPV-прогностическая ценность отрицательного теста. Серым фоном выделены клетки с оптимальными результатами теста.

Наилучшее соотношение показателей чувствительности и специфичности получено при пороге отсечки 1,532 для плодов мужского пола и плодов без стратификации по гендеру. Идентифицировать оптимальный порог отсечки для плодов женского пола не удалось ввиду крайне малого количества наблюдений в данной группе. Исходя из этого, двумя наиболее подходящими порогами отсечки оказались равные значению индекса МДМ/ОЖ 1,475 и 1,532.

Далее, в таблице 3.40, представлены объединенные данные диагностической точности изолированной оценки ОЖ (по Nadlock) в диагностике ЗРП.

Таблица 3.40 Результаты анализа диагностической ценности показателя ОЖ<10% для выявления плодов с ЗРП

Показатели, %	Все плоды n=245	Мальчики n=144	Девочки n=101
Чувствительность	86	89	80
Специфичность	95	96	94
PPV*	52	62	40
NPV*	99	99	99
Индекс точности	95	96	93

Примечания: PPV-прогностическая ценность положительного теста; NPV-прогностическая ценность отрицательного теста

Из представленных ROC-кривых (рисунки 3.15–3.17) и таблиц 3.33–3.40, становится очевидным, что диагностика ЗРП с применением индекса МДМ/ОЖ уступает по точности изолированной оценке процентиля ОЖ по Hadlock, как без стратификации по гендеру, так и с ней. Мы предполагаем, что при большем количестве наблюдений, особенно во втором и начале третьего триместра, диагностическая точность изучаемого метода могла бы быть выше. Однако, при выборе различных порогов отсечки МДМ/ОЖ при гендерной стратификации и дальнейшем расчете стандартных диагностических критериев (чувствительность, специфичность, PPV и NPV) на имеющемся материале удалось показать небольшое увеличение эффективности индекса МДМ/ОЖ с порогом отсечки 1,532 и 1,560 в популяции плодов мужского пола.

Аналогичное сравнение эффективности индекса МДМ/ОЖ и изолированной оценки ОЖ (по Hadlock) для диагностики макросомии представлено на рисунках 3.18–3.20 и в таблицах 3.41–3.48.

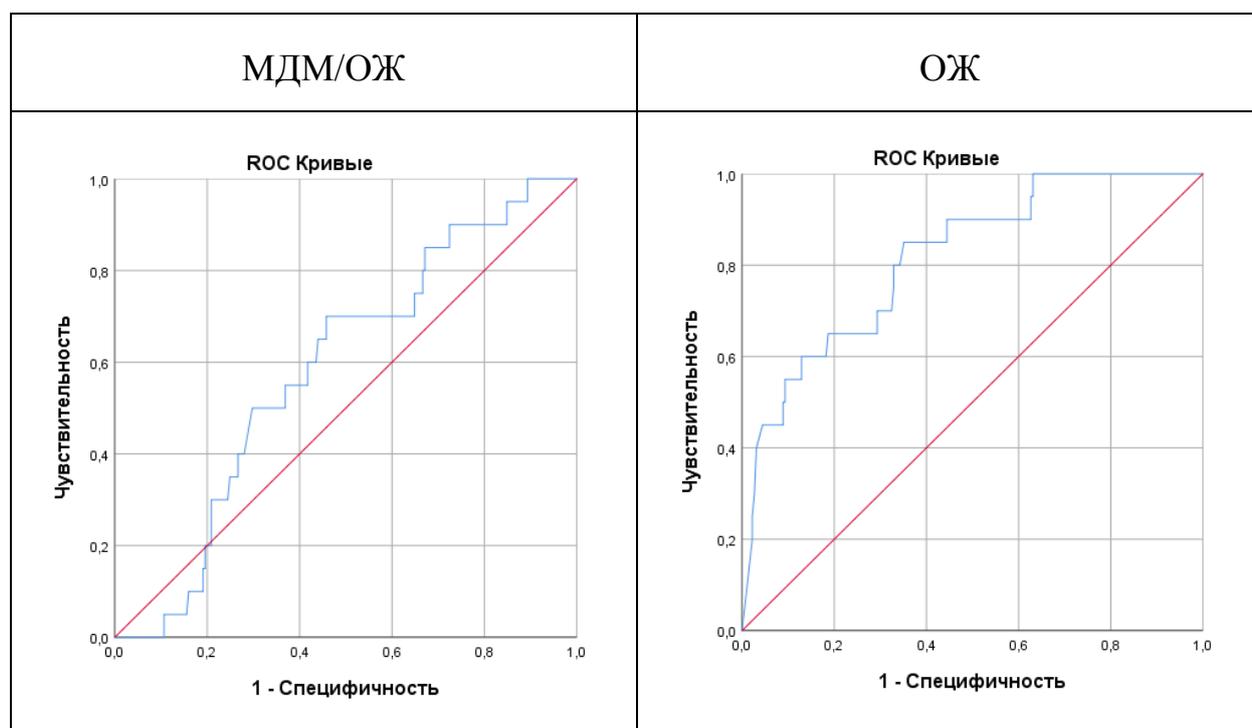


Рисунок 3.18. ROC-кривые для МДМ/ОЖ и ОЖ > 90% по Nadlock для плодов с любым ГС при фетометрии

Таблица 3.41 ROC-анализ качества прогнозирования макросомии по индексу МДМ/ОЖ у плодов без стратификации по полу

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,585	,058	,207	,472	,698

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза макросомии и индекса МДМ/ОЖ, составила $0,585 \pm 0,058$ с 95% ДИ: 0,472–0,698. Полученная модель была статистически **незначимой** ($p = 0,207$).

Пороговое значение индекса МДМ/ОЖ в точке cut-off равно 1,411. При индексе МДМ/ОЖ равном или ниже данного значения прогнозировался высокий риск макросомии. Чувствительность и специфичность метода составили 65% и 54,2% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и прогностическая ценность отрицательного теста составили 11,2% и 94,6% соответственно. Индекс точности составил 55%.

Таблица 3.42 ROC-анализ качества прогнозирования макросомии по процентилю ОЖ (Hadlock) у плодов без стратификации по полу

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,816	,047	,000	,724	,908

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза макросомии и перцентиля ОЖ по Hadlock, составила $0,816 \pm 0,047$ с 95% ДИ: 0,724–0,908. Полученная модель была статистически **значимой** ($p < 0,001$).

Пороговое значение в точке cut-off равно 90 перцентилю. При перцентиле ОЖ равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск макросомии. Чувствительность и специфичность метода составили 55% и 88% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и прогностическая ценность отрицательного теста составили 29% и 95,65% соответственно. Индекс точности составил 85%.

Аналогичный анализ для плодов мужского пола представлен на рисунке 3.19 и в таблицах 3.43–3.44.

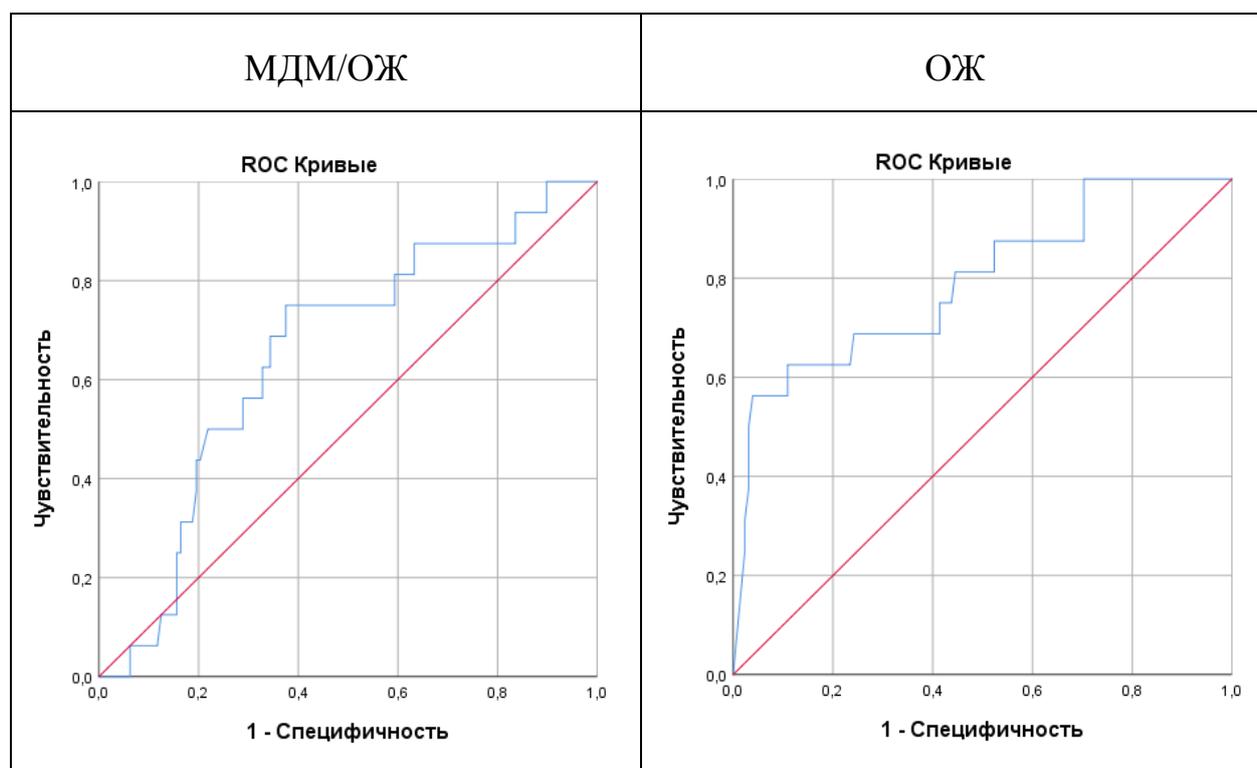


Рисунок 3.19. ROC-кривые для МДМ/ОЖ и ОЖ по Nadlock для плодов мужского пола с любым ГС при фетометрии

Таблица 3.43 ROC-анализ качества прогнозирования макросомии по индексу МДМ/ОЖ у плодов мужского пола

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,653	,068	,047	,519	,787

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза макросомии и индекса МДМ/ОЖ, составила $0,653 \pm 0,068$ с 95% ДИ: 0,519–0,787. Полученная модель была статистически **значимой** ($p = 0,047$).

Пороговое значение индекса МДМ/ОЖ в точке cut-off равно 1,411. При индексе МДМ/ОЖ равном или ниже данного значения прогнозировался высокий риск макросомии. Чувствительность и специфичность метода составили 75% и 62,5% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и прогностическая ценность отрицательного теста составили 20% и 95,2% соответственно. Индекс точности составил 64%.

Таблица 3.44 ROC-анализ качества прогнозирования макросомии по процентилю ОЖ (Hadlock) у плодов мужского пола

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,792	,065	,000	,664	,920

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза макросомии и процентиля ОЖ по Hadlock, составила $0,792 \pm 0,065$ с 95% ДИ: 0,664–0,920. Полученная модель была статистически **значимой** ($p < 0,001$).

Пороговое значение в точке cut-off равно 90 процентилю. При процентиле ОЖ равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск макросомии. Чувствительность и специфичность метода составили 62,5% и 84,4% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и прогностическая ценность отрицательного теста составили 33,3% и 94,7% соответственно. Индекс точности составил 82%.

Аналогичный анализ для плодов женского пола представлен на рисунке 3.20 и в таблицах 3.45–3.46.

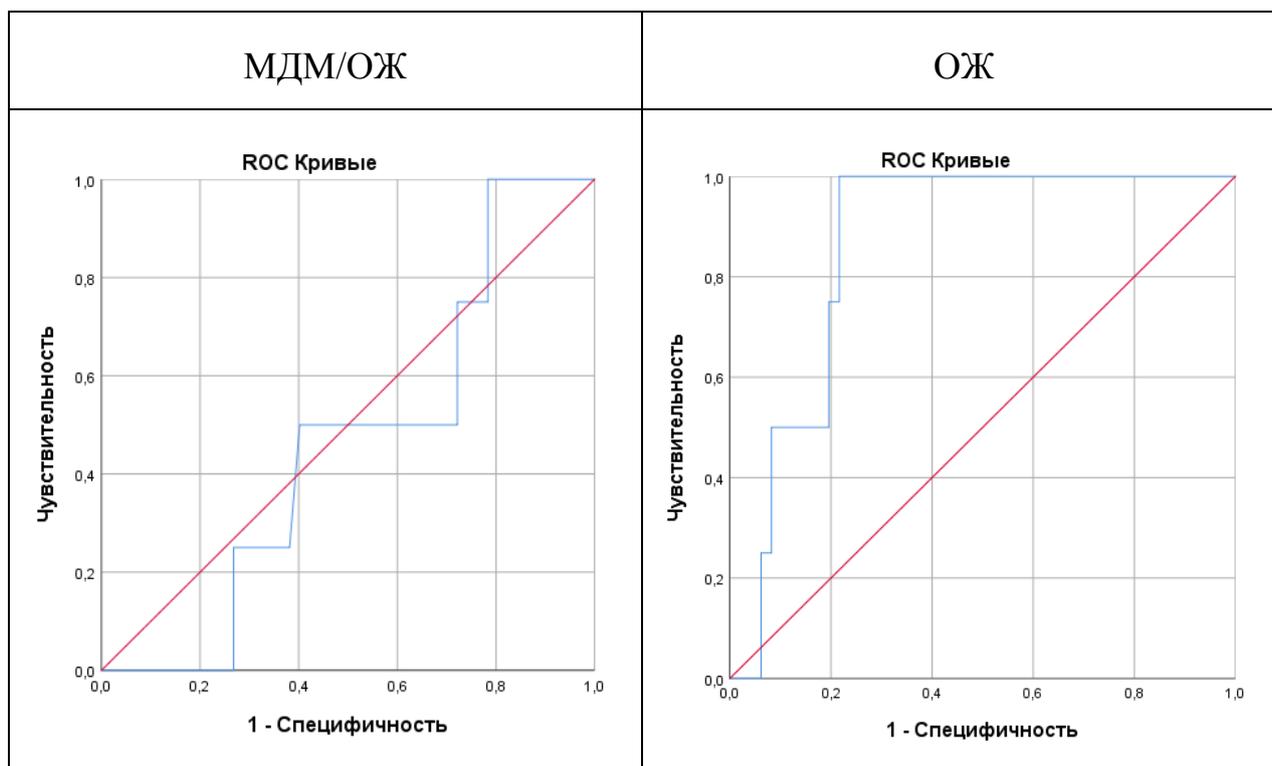


Рисунок 3.20. ROC-кривые для МДМ/ОЖ и ОЖ > 90% по Nadlock для плодов женского пола с любым ГС при фетометрии

Таблица 3.45 ROC-анализ качества прогнозирования макросомии по индексу МДМ/ОЖ у плодов женского пола

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,459	,115	,781	,233	,685

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза макросомии и индекса МДМ/ОЖ, составила $0,459 \pm 0,115$ с 95% ДИ: 0,233–0,685. Полученная модель была статистически **незначимой** ($p = 0,781$).

Пороговое значение индекса МДМ/ОЖ в точке cut-off равно 1,350. При индексе МДМ/ОЖ равном или ниже данного значения прогнозировался высокий риск макросомии. Чувствительность и специфичность метода составили 50% и 59,8% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и

прогностическая ценность отрицательного теста составили 4,9% и 96,7% соответственно. Индекс точности составил 59%.

Таблица 3.46 ROC-анализ качества прогнозирования макросомии по процентилю ОЖ (Hadlock) у плодов женского пола

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,861	,046	,015	,771	,951

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза макросомии и перцентиля ОЖ по Hadlock, составила $0,861 \pm 0,046$ с 95% ДИ: 0,771–0,951. Полученная модель была статистически **значимой** ($p = 0,015$).

Пороговое значение в точке cut-off равно 90 перцентилю. При перцентиле ОЖ равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск макросомии. Чувствительность и специфичность метода составили 25% и 92,8% соответственно. Прогностическая ценность положительного теста и прогностическая ценность отрицательного теста составили 12,5% и 96,8% соответственно. Индекс точности составил 90%.

Таблица 3.47 Результаты анализа диагностической ценности индекса МДМ/ОЖ для выявления плодов с макросомией при различных порогах отсечки

Показатели, %	Порог отсечки		
	<1,350	<1,411	
	Девочки (n=101)	Все (n=245)	Мальчики (n=144)
Чувствительность	50	65	75
Специфичность	60	54	63
PPV*	5	11	20
NPV*	97	95	95
Индекс точности	59	55	64

Примечания: PPV-прогностическая ценность положительного теста; NPV-прогностическая ценность отрицательного теста

Наилучшее соотношение показателей чувствительности и специфичности получено при пороге отсечки 1,411 для плодов мужского пола и плодов без стратификации по гендеру, и 1,350 для плодов женского пола.

Таблица 3.48 Результаты анализа диагностической ценности показателя ОЖ>90% для выявления плодов с макросомией

Показатели, %	Все (n=245)	Мальчики (n=144)	Девочки (n=101)
Чувствительность	55	63	25
Специфичность	88	84	93
PPV*	29	33	13
NPV*	96	95	97
Индекс точности	85	82	90

Примечания: PPV-прогностическая ценность положительного теста; NPV-прогностическая ценность отрицательного теста

Из представленных ROC-кривых (рисунки 3.18–3.20) и таблиц 3.41–3.48, видно, что диагностика макросомии с применением индекса МДМ/ОЖ так же, как в случае с ЗРП, уступает по точности изолированной оценке перцентиля ОЖ по Hadlock, как без стратификации по полу, так и с ней. Однако, как и в случае с ЗРП, при выборе одного и того же порога отсечки индекса МДМ/ОЖ равного 1,411, мы наблюдаем увеличение диагностической точности выявления плодов с макросомией мужского пола.

Резюме.

Отмечено явное, стабильное опережение размеров БПД у плодов мужского пола. Разница четко прослеживается во всех сроках беременности. Разница в начале II триместра составила почти 1,0 СО (5,14%), повышаясь к концу беременности до 1,91 СО (4,29%). Была выявлена статистически достоверная разница в размере БПД у плодов мужского и женского пола в сроках 17–24 и 31–38 недель. В другие сроки, несмотря на явную клинически значимую разницу, статистически значимые различия (при $p < 0,05$) доказать не удалось из-за малого количества наблюдений. Дисперсия БПД с увеличением ГС несколько возрастает.

Также отмечено стабильное опережение размеров ФОД у плодов мужского пола. Однако, применив критерий Манна-Уитни удалось доказать статистически значимые межгрупповые различия лишь в сроках 17–18, 23–24, 37–38 недель беременности, т. е. в группах с наибольшим количеством наблюдений.

Опережение размера ДЖ у плодов мужского пола также отмечено во всех сроках беременности, хотя и не столь выраженное как в случае с БПД, ФОД и МДМ. Из-за менее выраженной разницы в размерах ДЖ у плодов мужского и женского пола и большей дисперсии данного параметра применение критерия Манна-Уитни позволило выявить статистически значимые различия только в сроках 23–24 и 37–38 недель.

В отношении ДБ, до 24 недель беременности отмечалось некоторое опережение размеров у плодов мужского пола, а далее, вплоть до 39 недель, различий в размерах практически не выявлено. Применение критерия Манна-Уитни не выявило статистически значимых межгрупповых различий ни в одном сроке, за исключением срока 23–24 недели беременности.

Анализ гендерных различий по МДМ выявил явное, стабильное опережение размеров у плодов мужского пола. Разница четко прослеживалась во всех сроках беременности и при этом, наблюдалась уже с начала второго триместра и составляла 1–2 нед. (в среднем, 1,5 нед.), оставаясь стабильной и не увеличиваясь до конца беременности. Применение критерия Манна-Уитни показало статистически достоверное превышение значений МДМ у плодов мужского пола в сроках 15–26 и 29–38 недель. Практически аналогичные результаты получены при применении параметрического метода (t-критерий Стьюдента) оценки. Вполне очевидно, что при большем количестве наблюдений достоверные различия в размерах МДМ будут наблюдаться без исключения во всем диапазоне сроков от 15 до 40 недель. Дисперсия существенно снижалась при разделении плодов по гендерной принадлежности, но даже без деления оказалась самой низкой при сравнении с дисперсией всех стандартных фетометрических показателей. Также было выявлено, что тип предлежания/положения плода не влияет на размеры мозжечка.

Отмечено явное, стабильное опережение индекса МДМ/ОЖ у плодов мужского пола на протяжении всей беременности. Вместе с тем, можно отметить, что у плодов мужского пола отмечается тенденция к снижению этого индекса к концу второго триместра с последующим ростом и возвращением значений к начальным и даже некоторому их превышению в конце беременности. У плодов же женского пола этот параметр на протяжении всей беременности остается примерно на одном уровне, несколько повышаясь к концу беременности. Параметрический и непараметрический методы оценки показали статистически значимые гендерные различия индекса практически во всех сроках гестации. При этом следует отметить, что и сама дисперсия при учете гендерных различий достоверно снижается.

МДМ, измеренный при втором и третьем скрининговых исследованиях, согласно полученным коэффициентам корреляции, является не менее точным инструментом для определения срока беременности, чем являющееся “золотым стандартом” измерение КТР в первом триместре. Точность определения срока беременности по МДМ также немного возрастает при учете пола плода.

При оценке диагностической точности теста по индексу МДМ/ОЖ для выявления плодов с ЗРП наилучшее соотношение показателей чувствительности и специфичности получено при пороге отсечки $> 1,532$ для плодов мужского пола и плодов без стратификации по гендеру. Идентифицировать оптимальный порог отсечки для плодов женского пола не удалось из-за малого количества наблюдений в данной группе. Исходя из этого, двумя наиболее подходящими порогами отсечки оказались равные значению индекса МДМ/ОЖ 1,475 и 1,532. Сравнение ROC-кривых для двух исследуемых методов диагностики ЗРП показало, что индекс МДМ/ОЖ уступает по точности изолированной оценке ОЖ как без стратификации по гендеру, так и с ней. На имеющемся материале удалось показать увеличение эффективности индекса МДМ/ОЖ с порогом отсечки 1,532 и 1,560 в популяции плодов мужского пола.

При оценке диагностической точности теста по индексу МДМ/ОЖ для выявления плодов с макросомией наилучшее соотношение показателей

чувствительности и специфичности получено при пороге отсечки 1,411 для плодов мужского пола и плодов без стратификации по гендеру, и 1,350 для плодов женского пола. Диагностика макросомии с применением индекса МДМ/ОЖ так же, как в случае с ЗРП, уступает по точности изолированной оценке процентиля ОЖ по Hadlock, как без стратификации по полу, так и с ней. Однако, как и в отношении диагностики ЗРП, наблюдалось увеличение диагностической точности выявления макросомии у плодов мужского пола.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

4.1 Анализ данных фетометрии

При проведении сонофетометрии исследователь обычно пытается решить следующие задачи:

1. Определить или уточнить срок беременности при недостатке клинических и/или анамнестических данных;

2. Антенатально определить соответствие физического развития плода известному или предполагаемому гестационному возрасту или, проводя динамическое ультразвуковое наблюдение, оценить темпы роста плода с целью оптимизации дальнейшего ведения беременности;

3. Измеряя отдельные фетометрические параметры, подтвердить или исключить нарушенное развитие отдельных органов или систем (скелетные дисплазии, микроцефалия, гипоплазия мозжечка при синдроме Арнольда-Киари и т. д.).

Фетометрические нормативные таблицы, с помощью которых решаются все эти задачи, были разработаны в основном в начале 80-х годов одновременно с широким внедрением в практику ультразвуковых аппаратов, работающих в режиме “реального масштаба времени”. Поэтому и по настоящее время врачи используют в основном таблицы, разработанные еще 25–30 лет назад. Хотя, в последнее десятилетие мы наблюдаем пересмотр многих нормативов роста в рамках проекта INTERGROWTH-21st, под эгидой ISUOG, Всемирной Организации Здравоохранения и др. с целью стандартизации фетометрии [65, 79, 115]. Однако, параллельно с тенденцией к унификации, продолжается научный поиск и в другом направлении, которое подразумевает персонифицированный подход. Речь идет о кастомизации (персонализации/порсонификации) по разным параметрам при оценке темпов роста конкретного плода. Список учитываемых факторов довольно велик, однако основными (наиболее значимыми) параметрами считают вес женщины до беременности, рост, этническая принадлежность, паритет и пол плода [3, 29].

В последние годы в связи со значительным усовершенствованием ультразвуковой техники, позволяющей получать более четкие, менее “зернистые” изображения органов, появилась возможность более точно проводить измерения в аксиальном и латеральном направлениях. Кроме этого, продолжает расти контингент беременных после ЭКО, т. е. именно тех случаев, где ГС известен абсолютно точно. Также с внедрением в большинстве экономически развитых стран обязательного УЗ-скрининга в I триместре, появилась возможность более точно определять срок беременности и оценивать соответствие темпов роста во втором и третьем триместрах по заранее известному сроку. Поэтому в последние годы проведен ряд исследований, целью которых было пересмотреть нормативы темпов роста во II и III триместрах и создать новые, улучшенные референсные нормативы [7, 11, 115].

В целом, оценивая полученные результаты, следует сказать, что, во-первых, разработка новых таблиц, особенно для II и III триместров беременности не дала значительного смещения средних величин, что и естественно, так как закономерности развития и роста плода не изменились за 40 лет, впрочем, как и не изменятся заметно и за следующие 100-200 лет. Во-вторых, на наш взгляд, несколько странным явилось то, что в новых таблицах не наблюдалось уменьшения разброса значений от средних величин [7, 115].

Целью нашего исследования была попытка разработать процентильные фетометрические таблицы для МДМ преимущественно в сроки проведения второго и третьего УЗ-скринингов, и проверить диагностическую точность индекса МДМ/ОЖ для диагностики ЗРП и макросомии. Следуя при этом всем методологическим правилам отбора клинического материала и статистической обработки полученных данных. В частности, исследование было исключительно поперечным (cross-sectional), работа полностью отвечала требованиям, предъявляемым к проспективному, рандомизированному, “слепому” исследованию.

При построении процентильных таблиц были применены адекватные статистические методы с учетом того, что с ростом ГС имеет место рост

дисперсии параметров фетометрии вокруг средних величин для данного срока беременности. Проведена тщательная проверка полученных формул регрессии. При построении процентильных таблиц было учтено, что величина дисперсии (в нашем случае СО) прямо пропорциональна величине фетометрического параметра.

При сравнении наших данных для плодов без учета половой принадлежности с данными, полученными другими исследователями [41, 115] можно отметить, что графики кривых, соответствующих 50 процентилю, не совсем совпадают. Объяснение этому мы видим, в частности, в том, что в разных работах применена различная кодировка данных по сроку беременности. Например, в одних работах под сроком 25 недель авторы включали все случаи от 25⁺⁰ недель до 25⁺⁶ недель, а в других — это 25-я неделя, т. е. интервал от 24⁺⁰ недель до 24⁺⁶ недель. Мы же подразумевали под сроком 25 недель все случаи от 24,51 недели до 25,50 недели, что является более логичным. Кроме этого, в некоторых работах авторы, на наш взгляд, необоснованно исключали при окончательном статистическом анализе те случаи, где вес плода при рождении оказывался меньше 5-го перцентиля или больше 95-го перцентиля для данного ГС. Несмотря на это, интервал значений от 5 до 95 перцентиля в нашем исследовании оказался уже (!), чем у других авторов [41, 115]. Главная причина этого, на наш взгляд, кроется именно в том, что мы разрабатывали процентильные таблицы отдельно для плодов мужского и женского пола. Другая причина кроется в том, что при отборе клинических случаев, мы включали в исследование преимущественно случаи с точно известным ГС.

Итак, в результате проведенного проспективного “слепого” рандомизированного поперечного ультразвукового исследования у 472 плодов мужского пола и 393 плодов женского пола в сроке от 15 до 41 недели одноплодной неосложненной на момент проведения сонофетометрии беременности у женщин европеоидной расы и последующей статистической обработки данных были получены следующие результаты:

Выявлена статистически достоверная разница в размере БПД у плодов

мужского и женского пола в сроках 17–24 и 31–38 недель и в размере ФОД в сроках 17–18, 23–24, 37–38 недель беременности, т. е. в группах с наибольшим количеством наблюдений. В другие сроки, несмотря на явную клинически значимую разницу, статистически значимые различия (при $p < 0,05$) доказать не удалось из-за малого количества наблюдений. Наши данные не новы. Впервые о наличии гендерных различий в показателях фетометрии, в частности БПД, ФОД и ОГ, сообщалось в работах Persson P. H. et al. (1978), Wald N. et al. (1986), Гагаева Ч. Г. (1998) [3, 92, 135], что в дальнейшем было подтверждено многими другими исследователями [58, 106, 112, 114].

Опережение размера ДЖ у плодов мужского пола также отмечено во всех сроках беременности, хотя и не столь выраженное как в случае с БПД и ФОД. Из-за менее выраженной разницы в размерах ДЖ у плодов мужского и женского пола и большей дисперсии данного параметра применение критерия Манна-Уитни позволило выявить статистически значимые различия только в сроках 23–24 и 37–38 недель. Видимо, из-за столь малой разницы в размерах ДЖ, в отличие от размеров головки плода, нам не удалось найти попыток создания отдельных гендерных таблиц в предыдущие десятилетия, за исключением работы Гагаева Ч. Г. [3]. В частности, в работах, проводившихся в рамках проекта INTERGROWTH-21st ни один из авторов, оценивающих гендерные различия в размерах живота плода, не посчитал их достаточно значимыми, чтобы предлагать отдельные гендерные таблицы [115].

Наши данные, подтверждают на достаточно большом клиническом материале мнение, высказанное в свое время рядом авторов, о клинически значимых гендерных различиях в скорости роста головы и туловища плода [58, 106, 112, 114]. Т. е. вполне убедительной является мысль о том, что учет гендерных различий при проведении фетометрии перспективен и обещает более точную диагностику как гестационного срока (хотя бы во втором триместре беременности), так и оценку соответствия развития плода известному (по ЭКО, зачатию или КТР в I триместре) сроку беременности.

В отношении ДБ, до 24 недель беременности отмечалось некоторое

опережение размеров у плодов мужского пола, а далее, вплоть до 39 недель, различий в размерах практически не выявлено. Применение критерия Манна-Уитни не выявило статистически значимых межгрупповых различий ни в одном сроке, за исключением срока 23–24 недели беременности. При анализе полученных нами данных можно сделать вывод, что в целом при измерении ДБ учет гендерных различий нецелесообразен. Хотя, это может быть поводом для дискуссии пока не будут проведены более масштабные исследования по оценке гендерных различий ДБ у плодов с точно известным сроком гестации.

Анализ гендерных различий по МДМ выявил явное, стабильное опережение размеров у плодов мужского пола. Разница четко прослеживалась во всех сроках беременности. Очевидно, эта разница прослеживается и раньше, но возможность адекватной визуализации мозжечка появляется только в начале второго триместра. Единственное возможное объяснение такой разницы в том, что эволюционно природа предъявляла к самцам человека большие требования в плане физической активности и координации движений. Очевидно, что эта существенная межполовая разница (1–2 нед.), выявляемая сразу же с началом визуализации мозжечка, отмечается непосредственно после дифференцировки примитивных гонад в тестикулы или яичники, обусловленной повышенным уровнем тестостерона у плодов мужского пола, который в свою очередь зависит от экспрессии гена SRY (Sex-determining Region Y, определяющий пол регион Y-хромосомы), также называемого TDF-фактором (testis-determining factor, фактор развития семенников) [69].

Полученные нами данные показывают, что наибольшие (в сравнении с другими фетометрическими параметрами) гендерные отличия проявляются по МДМ, и уже с самого начала визуализации составляют до 1–1,5 недели, почти не изменяясь до конца беременности, т. е. траектории роста плодов обоих полов, в сущности, параллельны друг-другу. Применение критерия Манна-Уитни показало статистически достоверное превышение значений МДМ у плодов мужского пола в сроках 15–26 и 29–38 недель. Практически аналогичные результаты получены при применении параметрического метода оценки (t-критерий Стьюдента).

Вполне очевидно, что при большом количестве наблюдений достоверные различия в размерах МДМ будут наблюдаться без исключения во всем диапазоне сроков от 15 до 40 недель. Но мы не считаем это недостатком, так как нашей задачей было показать, что гендерные различия при проведении скринингового исследования во II и III триместрах (18–23 и 30–34 нед., соответственно) статистически и клинически значимы, и их следует учитывать.

Дисперсия существенно снижалась при разделении плодов по гендерной принадлежности, но даже без разделения оказалась самой низкой при сравнении с дисперсией всех стандартных фетометрических показателей, уступая только ДБ начиная с 35 недель гестации. (рисунок 3.12). Что наводит на мысль о том, что данный параметр может использоваться, как наиболее точный инструмент для определения срока беременности во втором и начале третьего триместра без привлечения других параметров фетометрии [14, 39].

Естественно, для всех учитываемых параметров, дисперсия растет с увеличением срока беременности. (рисунки 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 3.10, 3.12)

4.2 Перспективы персонифицированного подхода (с учетом гендера) к диагностике срока беременности при оценке размера мозжечка плода

При сравнении диагностической точности в определении срока беременности по КТР в первом триместре и по МДМ во втором и третьем триместрах беременности с учетом гендерных различий, выявлена аналогичная точность обоих методов (таблица 3.32). Чего нельзя сказать о БПД, ФОД и, соответственно, окружности головы, которые все же более вариабельны, чем МДМ (рисунок 3.12). Учитывая естественную вариабельность каждого из параметров, наиболее распространенный подход – оценка срока гестации по совокупной оценке нескольких параметров. Однако разброс значений МДМ (особенно со стратификацией по полу плода и во II триместре) для каждого конкретного срока гестации, значительно меньше, чем у любого из стандартных параметров (рисунок 3.12).

На наш взгляд, выводы тех авторов, которые обращали внимание на стабильность МДМ до нас, и возлагали большие надежды на применение этого параметра для более точного определения ГС были бы более убедительны, если бы при этом они предлагали учитывать гендерные различия в размерах мозжечка. Согласно полученным нами данным, именно для этого параметра отмечено наиболее выраженное влияние половой принадлежности. Иными словами, именно здесь наиболее четко видна необходимость персонифицированного (по гендеру) подхода. Кроме того, в отличие от БПД и ФОД, значения которых, как было доказано ранее, сильно зависят от типа предлежания, МДМ никак не различался у плодов в головном и тазовом предлежании (рисунок 3.11, таблица 3.24) [3, 10, 21].

Размер мозжечка не изменяется при воздействии на череп внешнего давления, так как находится в задней черепной ямке, защищенный с боков плотными гребнями каменистой части височной кости, а снизу – мощной затылочной костью. Таким образом, каменистые гребни, ориентированы перпендикулярно воздействию наибольших сил возможной компрессии извне на головку плода. Благодаря этому, мозжечок и задняя черепная ямка являются более устойчивыми к деформации, чем теменные кости и соответствующий ему БПД [10, 21]. Вероятно, такая защищенность мозжечка и всех более древних отделов мозга (средний, задний и продолговатый мозг) обусловлена большей важностью этих отделов мозга в контексте выживаемости. Какой смысл в высшей нервной деятельности, если ты не можешь передвигаться, дышать, а сердце не качает кровь? На наш взгляд, именно поэтому отделы мозга, осуществляющие контроль над этими функциями, являются наиболее защищенными от любого негативного воздействия и в антенатальном периоде. Также визуализация мозжечка не затрудняется при нахождении головки в строго переднем виде, при котором измерение БПД, ФОД и ОГ, а поэтому и точное определение ГС, затруднено.

В отличие от большинства авторов, которые указывали на стабильность индекса МДМ/ОЖ на протяжении всей беременности [67, 113, 122, 125, 126, 128,

131], Goldstein I., Reece E.A. (1996), собрав самое большое количество наблюдений (n=1749), пришли к выводу, что этот показатель в норме прогрессивно увеличивается в промежутке от 22 до 38 недель беременности (соответственно, с 1,30 до 1,71) [63].

Согласно нашим данным, у плодов мужского пола отмечается тенденция к снижению этого индекса к концу второго триместра беременности с последующим ростом и возвращением значений к начальным и даже некоторому их превышению в конце беременности. У плодов же женского пола этот параметр на протяжении всей беременности остается примерно на одном уровне, несколько повышаясь к концу беременности (табл. 3.27–3.29, рис. 3.13).

Отмечено явное, стабильное опережение как средних значений индекса МДМ/ОЖ, так и всех его стандартных процентильных кривых, у плодов мужского пола на протяжении всей беременности. Параметрический и непараметрический методы оценки показали статистически значимые различия индекса практически во всех сроках гестации. При этом следует отметить, что и сама дисперсия при учете гендерных различий достоверно снижается (табл. 3.27–3.29, рис. 3.14).

4.3 Перспективы персонифицированного подхода (с учетом гендера) в диагностике ЗРП и макросомии на основе оценки МДМ и индекса МДМ/ОЖ

До настоящего времени постановка клинического диагноза ЗРП остается непростой задачей для акушера ввиду встречающихся сложностей при попытке точно определить скорость роста плода.

Ранее было выдвинуто предположение о том, что рост мозжечка не подвержен влиянию таких отклонений роста, как ЗРП и макросомия, в отличие от стандартных фетометрических параметров [43].

Общепринятая цепочка событий, ведущая в конце концов к ЗРП, выстраивается таким образом: плацентарная недостаточность → дефицит нутриентов, требуемых для адекватного роста плода, и дефицит кислорода →

централизация питания и оксигенации в пользу “более ценных” на данном этапе фетального развития органов и систем, коими являются головной мозг, сердце и почки → как следствие, кровоток становится недостаточным в других органах, в первую очередь в печени, кишечнике и др. Именно эти органы участвуют в формировании размеров живота [43]. Этим и объясняется большая частота асимметричной формы ЗРП в сравнении с симметричной. Поэтому классическая схема диагностики ЗРП при УЗИ основывается на измерении и сопоставлении размера живота с известным ГС (по данным фетометрии в I триместре). Другой подход заключается в сопоставлении с другими, менее подверженными влиянию ЗРП органами (ДБ/ОЖ – Hadlock F. et al., 1983; ОГ/ОЖ – Campbell S. et al., 1977), особенно когда ГС определен неточно [43]. Но, предложенные в свое время (около 40 лет назад), эти индексы не нашли широкого применения и практически не используются, хотя и включены в программное обеспечение современных УЗ-аппаратов. Вполне обоснованно следует считать, что основной принцип таких индексов был в сопоставлении более лабильного параметра (ОЖ) с более стабильными [43, 50].

Соответствующие исследования у приматов подтвердили, что достаточное кровоснабжение мозжечка сохраняется даже при острой асфиксии [34]. В условиях ЗРП (хроническая гипоксия) кровоснабжение мозжечка страдает в последнюю очередь, поэтому МДМ остается одним из наиболее достоверных параметров для определения точного ГС благодаря стабильности своего роста [47].

Вероятно, мозжечок, как более эволюционно древняя структура головного мозга, нежели неокортекс, подвержен влиянию гипоксии в менее выраженной степени. Это можно объяснить большей необходимостью для выживания индивида той части мозга, которая отвечает за координацию движений, нежели за более “тонкую” высшую нервную (психическую) деятельность. Таким образом, логичным будет предположить, что “brain-sparing effect” действует не одинаково для всех отделов головного мозга и направлен преимущественно на сохранение более важных для выживания (“центральных”) структур.

Неудивительно, что уже в первых статьях, посвященных изучению роста мозжечка, начинает фигурировать и предлагаться в качестве перспективного диагностического инструмента индекс МДМ/ОЖ [63, 67, 113, 122, 125, 126, 128, 131].

Все авторы, пишущие об этом индексе, подчеркивали потенциальную пользу этого индекса именно в том, что он оценивает отношение наименее подверженной гипоксии и давлению извне структуры (мозжечок) к наиболее “страдающим” при ЗРП структурам (органы брюшной полости) [132]. Следовательно, даже гипотетически, оценка отношения МДМ/ОЖ является идеальным средством для точной диагностики ЗРП. То же самое можно сказать и в отношении диагностики макросомии, так как наиболее информативным в плане прогнозирования макросомии являются размеры живота плода. О перспективах применения отношения МДМ/ОЖ для диагностики макросомии также высказывались некоторые исследователи [67, 128].

Проведенная нами дополнительно к основному исследованию оценка диагностической точности МДМ/ОЖ в прогнозировании ЗРП и макросомии и сравнение с применяемой традиционно оценкой процентилля ОЖ по Hadlock дала следующие результаты.

Относительно диагностики ЗРП наилучшее соотношение показателей чувствительности и специфичности получено при пороге отсечки $> 1,532$ для плодов мужского пола и плодов без учета пола. Из-за малого количества наблюдений в группе плодов женского пола не удалось определить один оптимальный порог отсечки. Двумя наиболее подходящими порогами отсечки оказались равные значению индекса МДМ/ОЖ 1,475 и 1,532. Оказалось, что индекс МДМ/ОЖ уступает по точности изолированной оценке ОЖ как без стратификации по гендеру, так и с ней. На имеющемся материале удалось показать увеличение эффективности индекса МДМ/ОЖ с порогом отсечки 1,532 и 1,560 в популяции плодов мужского пола. Данное наблюдение подтверждает наше предположение о том, что для правильной оценки индекса МДМ/ОЖ необходима стратификация по полу плода.

При оценке диагностической точности теста по индексу МДМ/ОЖ для выявления плодов с макросомией был определен порог отсечки равный 1,411 для плодов мужского пола и плодов без учета пола, и 1,350 для плодов женского пола. Диагностика макросомии с применением индекса МДМ/ОЖ так же, как в случае с ЗРП, уступает по точности изолированной оценке процентиля ОЖ по Hadlock, как без стратификации по полу, так и с ней. Однако, как и в отношении диагностики ЗРП, наблюдалось увеличение диагностической точности выявления плодов с макросомией мужского пола, что в очередной раз доказывает необходимость проведения стратификации по полу плода для более качественной оценки индекса.

Таким образом, индекс МДМ/ОЖ представляется наиболее ценным в ситуации, когда срок беременности неизвестен (беременная не помнит дату ПМ, зачатия, нет раннего УЗИ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с поставленными задачами можно сделать следующие выводы и дать практические рекомендации.

Выводы:

1. опережение в темпах роста бипариетального диаметра у плодов мужского пола составляет почти 1,00 стандартное отклонение (5,14%) в начале II триместра (с 15 недель), достигая 1,91 стандартного отклонения (4,29%) к концу беременности. Значимые различия бипариетального диаметра у мальчиков и девочек выявляются в сроках 17–24 ($p < 0,05$) и 31–38 недель гестации ($p < 0,05$).

2. На протяжении всей беременности у плодов мужского пола наблюдаются стабильно опережающие темпы роста фронто-окципитального диаметра. Межгрупповые различия имеют место в сроках 17–18 недель ($p = 0,014$), 23–24 недели ($p < 0,01$) и 37–38 недель ($p < 0,05$) беременности.

3. Диаметр живота у мальчиков стабильно больше, чем у девочек, во всех сроках беременности. Эти различия не столь выражены, как для бипариетального и фронтоокципитального диаметров ($p > 0,1$), и наблюдаются только в сроках 23–24 недели ($p < 0,01$) и 37–38 недель ($p < 0,05$). Межгрупповые различия темпов роста бедренной кости отсутствуют ($p > 0,1$).

4. Межполушарный диаметр мозжечка у мальчиков стабильно на 5–6% опережает темпы роста на протяжении всей беременности (1–2 мм во II триместре и 2–3 мм - в конце III триместра). Различия у плодов мужского и женского пола отмечаются в сроках 15–26 недель ($p < 0,01$) и 29–38 недель ($p < 0,05$).

5. С учетом пола плода определение срока беременности на основании изолированного измерения межполушарного диаметра мозжечка в сроки скрининговых исследований не менее точно, чем определение срока по копчико-теменному размеру в I триместре. Корреляция со сроком беременности у межполушарного диаметра мозжечка выше, чем у копчико-теменного размера ($r_{МДМ} = 0,986$ против $r_{КТР} = 0,979$, $p < 0,0001$). При учете пола плода имеет

место некоторое усиление корреляции ($r_{\text{МДМ}} = 0,990$ и $r_{\text{МДМ}} = 0,988$ соответственно для мальчиков и девочек).

6. Отношение межполушарного диаметра мозжечка к окружности живота (индекс МДМ/ОЖ) у плодов мужского пола стабильно превышает таковой у плодов женского пола по всем стандартным процентильным кривым. На уровне, соответствующем 95 перцентилю, относительное превышение у мальчиков составляет 3,1%, 3,2% и 6,7% соответственно в 17–18, 22–24 и 31–33 недели беременности. На уровне, соответствующем 5 перцентилю, относительное превышение у мальчиков в те же сроки составляет 4,0%, 10,2% и 4,6%. Гендерные различия у плодов отмечаются на протяжении всего оцениваемого периода беременности (с 15 до 38 недель, $p < 0,05$).

7. Пороговое значение индекса МДМ/ОЖ $> 1,532$ позволяет диагностировать замедление роста плода без стратификации по полу с чувствительностью 78,6% и специфичностью 86,6%. Прогностическая ценность положительного теста составляет 26,2%, прогностическая ценность отрицательного теста - 98,5%, диагностическая точность - 86,0%. Маркером замедления роста плода мужского пола является пороговое значение индекса МДМ/ОЖ $> 1,532$ (чувствительность 88,9%, специфичность — 85,9%, прогностическая ценность положительного теста - 29,6%, отрицательного теста - 99,2%, диагностическая точность - 86,0%). Маркером замедления роста плода женского пола служит пороговое значение индекса МДМ/ОЖ $> 1,475$ (чувствительность 80,0%, специфичность — 75,0%, прогностическая ценность положительного теста - 14,3%, прогностическая ценность отрицательного теста - 98,6%, диагностическая точность - 75,2%).

8. Пороговое значение индекса МДМ/ОЖ $< 1,411$ позволяет диагностировать макросомию плода без стратификации по полу с чувствительностью 65,0% и специфичностью 54,2%. Прогностическая ценность положительного теста составляет 11,2%, отрицательного теста - 94,6%, диагностическая точность — 55,0%. Маркером макросомии плода у мальчиков является пороговое значение индекса МДМ/ОЖ $< 1,411$ (чувствительность -

75,0%, специфичность — 62,5%, прогностическая ценность положительного теста — 20,0%, отрицательного теста — 95,2%, диагностическая точность — 64,0%), маркером макросомии у девочек служит пороговое значение индекса МДМ/ОЖ < 1,350, однако его диагностическая ценность значимо ниже, нежели у мальчиков (чувствительность — 50,0%, специфичность — 59,8%, прогностическая ценность положительного теста — 4,9%, отрицательного теста — 96,7%, диагностическая точность — 59,0%).

9. Диагностика замедления роста плода по индексу МДМ/ОЖ уступает по точности изолированной оценке окружности живота по F.P. Hadlock, независимо от гендерных различий (соответственно 86,0% против 94,7%, $p < 0,01$). Для плодов мужского пола диагностическая точность составляет соответственно 86% против 95,8% ($p < 0,01$), для плодов женского пола - 75,2% против 93,0% ($p < 0,001$). Диагностика макросомии по индексу МДМ/ОЖ ещё более уступает по точности изолированной оценке окружности живота по Hadlock, независимо от пола плода (диагностическая точность – соответственно 55,0% против 85,0%, $p < 0,001$). Для мальчиков диагностическая точность равна соответственно 64,0% против 82,0% ($p < 0,001$), для девочек - 59,0% против 90,0% ($p < 0,001$).

10. Разработанные для сроков скрининговых исследований и внескринингового УЗИ в начале III триместра референсные показатели темпов роста межполушарного диаметра мозжечка плода и индекса МДМ/ОЖ отдельно для плодов мужского и женского пола позволяют повысить точность определения срока беременности и диагностики замедления роста и макросомии плода – особенно в ситуациях, когда отсутствуют данные I скрининга.

Практические рекомендации:

1. При сонофетометрии для правильной интерпретации данных следует учитывать пол плода и сравнивать полученные результаты с предложенными нормативами биометрии для данного пола.

2. При скрининговых УЗИ во II и III триместре (или внескрининговом УЗИ в начале III триместра) и отсутствии данных фетометрии в I триместре для

уточнения срока беременности достаточно изолированной оценки МДМ с учетом половых различий (<https://disk.yandex.ru/d/PJugrI4QcMlyOg>).

3. При отсутствии данных о точном сроке беременности допустимо применение индекса МДМ/ОЖ с целью диагностики отклонений роста (замедление роста плода и макросомия) с предложенными пороговыми значениями: для диагностики ЗРП $> 1,532$ для плодов мужского пола и $> 1,475$ для плодов женского пола, для диагностики макросомии - соответственно $< 1,411$ и $< 1,350$.

Перспективы дальнейшей разработки темы: В соответствии с проблематикой работы перспективными следует считать исследования, посвященные оценке клинической эффективности прогнозирования формирования замедления роста плода и макросомии с использованием индекса МДМ/ОЖ на большем клиническом материале в сроки скрининговых УЗИ. Представляют интерес прикладные исследования, направленные на уточнение границ референсных нормативов показателей фетометрии (межполушарного диаметра мозжечка, копчико-теменного размера) с учетом пола плода в когортах пациенток с ЭКО с учетом возможности «эталонных» измерений срока гестации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БПД	- бипариетальный диаметр
ВМ	- возраст матери
ГС	- гестационный срок
ГСД	- гестационный сахарный диабет
ГСР	- гестационный срок при рождении
ДБ	- длина диафиза бедренной кости
ДП	- длина плечевой кости
ДЖ	- средний диаметр живота
ЗРП	- замедление роста плода
М ср.	- средняя арифметическая
МДМ	- межполушарный диаметр мозжечка
Мед	- медиана
МТМ	- масса тела матери до беременности
МТМР	- масса тела матери при ее рождении
МТО	- масса тела отца
МТОР	- масса тела отца при его рождении
МТПДР	- масса тела предыдущих детей при рождении
МТПР	- масса тела плода при рождении
ОГ	- окружность головы
ОЖ	- окружность живота
П	- предлежание плода во время фетометрии
Пар	- число родов в анамнезе
ПМ	- последняя менструация
РГМ	- размер головы матери
РГО	- размер головы отца
РМ	- рост матери
РНМ	- размер ноги матери
РНО	- размер ноги отца

PO	- рост отца
PC	- размер стопы
C	- коэффициент вариации
CO	- стандартное отклонение
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФОД	- фронтоокципитальный диаметр
ХГЧ	- хорионический гонадотропин человека
ЭКО	- экстракорпоральное оплодотворение
NPV	- negative predictive value
PPV	- positive predictive value
SGA	- small for gestational age (малый для гестационного возраста)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерская агрессия, v. 2.0 / В.Е. Радзинский. – М.: Издательство журнала Status Praesens, 2017. – 872с.
2. Акушерство. Учебник. Под ред. В. Е. Радзинский, А. М. Фукс. ГЭОТАР-Медиа, 2016г.; 1040с.
3. Гагаев, Ч. Г. Сонофетометрия с учетом половой принадлежности плода / Ч. Г. Гагаев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2002. — № 2. — с. 151
4. Ярыгина, Т. А. Задержка (замедление) роста плода: все, что необходимо знать практикующему врачу / Т. А. Ярыгина, А. И. Гус // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 14-24.
5. A cross-sectional study to evaluate sonographic foetal humerus length for estimation of gestational age in normal singleton pregnancies at a tertiary care centre. / P. Mital, R. Ainani, N. Hooja [et al.] // Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. — 2019. — Vol. 8. — № 9. — P. 3622-3628.
6. A new customized fetal growth standard for African American women: the PRB/NICHD Detroit Study / A. L. Tarca, R. Romero, D.W. Gudicha [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. — 2018. — Vol. 218. — № 2S. — P. 679-691.
7. A novel reference chart and growth standard of fetal biometry in the Taiwanese population. / T. M. Huang, C. H. Tsai, F. Y. Hung [et al.] // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2022. — Vol. 61. — № 5. — P. 794-799.
8. Abdelgadir, E. A.M. Sonographic Estimation of Gestational Age Using Mandible Measurement in Second and Third Trimester of Pregnancy / E. A.M Abdelgadir, A. M.A. Elgyoum, A. Gareeballah // Scholars Journal of Applied Medical Sciences. — 2019. — Vol. 7. — № 6. — P. 2068-2073.
9. Accuracy of gestational age estimation from last menstrual period among women seeking abortion in South Africa, with a view to task sharing: a mixed methods

study / D. Constant, J. Harries, J. Moodley [et al.] // *Reproductive Health*. — 2017. — Vol. 14. — № 100.

10. Afshan, R. Ultrasonographic measurement of transverse cerebellar diameter (TCD) in assessment of gestational age compared to femoral length (FL) and biparietal diameter (BPD) / R. Afshan, S. Gul, M. S. Shafi // *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. — 2018. — Vol. 5. — № 4. — P. 393-398.

11. Aggarwal, N. Fetal ultrasound parameters: Reference values for a local perspective. / N. Aggarwal, G. L. Sharma // *Indian J Radiol Imaging* — 2020. — Vol. 30. — P. 149-155.

12. Ali, M. A. Transcerebellar diameter versus biparietal diameter for the measurement of gestational age in third trimester. / M. A. Ali, E. AbdElSalam NasrElDin, M. Moussa // *J Ultrason*. — 2022. — Vol. 22. — № 88. — P. 39-43.

13. Alur P. Sex Differences in Nutrition, Growth, and Metabolism in Preterm Infants. / P. Alur // *Front Pediatr*. — 2019. — Vol. 7. — p. 48.

14. Aneesh, M. M. Efficacy of fetal transcerebellar diameter in gestational age estimation in singleton gestations by ultrasonography in second and third trimester of pregnancy. / M. M. Aneesh, L. Kiran, C. Adaikkalavan // *MedPulse – International Journal of Radiology*. — 2018. — Vol. 6. — № 1. — P. 10-13.

15. Askr, A. A. Comparison between trans cerebellar diameter, biparietal diameter and femur length for gestational age measurement accuracy in the 3rd trimester / A. A. Askr, M. S. Mahmoud, A. A.M. Salloum // *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. — 2019. — Vol. 74. — № 1. — P. 87-93.

16. Assessing the accuracy of ultrasound estimation of gestational age during routine antenatal care in in vitro fertilization (IVF) pregnancies / B. Knight, A. Brereton, R.J. Powell [et al.] // *Ultrasound*. — 2018. — Vol. 26. — № 1. — P. 49-53

17. Ballew, C. Altitude differences in body composition among Bolivian newborns. / C. Ballew, J. D. Haas // *Hum Biol*. — 1986. — Vol. 58. — № 6. — P. 871-882.

18. Bavini, S. Ultrasonographic measurement of the transcerebellar diameter for gestational age estimation in the third trimester. / S. Bavini, R. Mittal, S. L. Mendiratta // *J Ultrasound*. — 2022. — Vol. 25. — № 2. — P. 281-287.
19. Baye, K. Evaluation of Linear Growth at Higher Altitudes. / K. Baye, K. Hirvonen // *JAMA Pediatr*. — 2020. — Vol. 174. — № 10. — P. 977-984.
20. Broere-Brown Z. A. Fetal sex dependency in pregnancy; fetal and maternal outcomes: The Generation R Study: дис. ... д-ра мед. наук / Broere-Brown Z. A. — Rotterdam: Erasmus University. — 2017. — 222 p.
21. Can trans-cerebellar diameter supersede other fetal biometry in measuring gestational age? A prospective study. / R. George, U. Amirthalingam, M. R. K. Hussain [et al.] // *Egypt J Radiol Nucl Med*. — 2021. — Vol. 52. — p. 197.
22. Chinese fetal biometry: reference equations and comparison with charts from other populations. / Y. Zhang, H. Meng, Y. Jiang [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2017. — Vol.32. — № 9. — P. 1507-1515.
23. Chinnappan, S. Efficacy of transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio: a gestational age independent parameter in assessing fetal growth restriction / S. Chinnappan, M. Loganathan // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. — 2018. — Vol. 7. — № 1. — P. 142-145.
24. Committee Opinion №700: Methods for Estimating the Due Date // *Obstetrics & Gynecology*. — 2017. — Vol. 129. — № 5. — P. 150-154.
25. Comparative study between Fenton and intergrowth 21 charts in a sample of Lebanese premature babies. / M. Samarani, G. Restom, J. Mardini [et al.] // *BMC Pediatr*. — 2020. — Vol. 20. — № 74
26. Connolly, K. A. Amniocentesis: A contemporary review / K. A. Connolly, K. A. Eddleman // *World Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2016. — Vol. 5. — № 1. — P. 58-65.
27. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. / I. M. Beune, F. H. Bloomfield, W. Ganzevoort [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. — 2018. — Vol. 196. — P. 71-76. —p. e1.

28. Customized Fetal Growth Charts for Parents' Characteristics, Race, and Parity by Quantile Regression Analysis / T. Ghi, L. Cariello, L. Rizzo [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. — 2016. — Vol. 35. — № 1. — P. 83-92.
29. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. / J. Gardosi, A. Francis, S. Turner [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2018. — Vol. 218. — № 2. — P. S609-S618.
30. Davies, M. W. Measurement of the transverse cerebellar diameter in preterm neonates and its use in assessment of gestational age. / M. W. Davies, M. Swaminathan, F. R. Betheras // *Australas Radiol*. — 2001. — Vol. 45. — № 3. — P. 309-312.
31. Detection of ovulation, a review of currently available methods. / H. W. Su, Y. C. Yi, T. Y. Wei [et al.] // *Bioeng Transl Med*. — 2017. — Vol. 2. — № 3. — P. 238-246.
32. Differing prevalence of microcephaly and macrocephaly in male and female fetuses. / A. M. Brawley, E. W. Schaefer, E. Lucarelli, [et al.] // *Front Glob Womens Health*. — 2023. — Vol. 24. — № 4. — P. e1080175
33. Discrepancy between pregnancy dating methods affects obstetric and neonatal outcomes: a population-based register cohort study. / M. Kullinger, M. Granfors, H. Kieler [et al.] // *Sci Rep*. — 2018. — Vol. 8. — № 1. — p. 6936.
34. Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate. / R. E. Behrman, M. H. Lees, E. N. Peterson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. — 1970. — Vol. 108. — № 6. — P. 956-969.
35. Drusty, K. M. Accuracy of Foetal Scapular Length for Ultrasonographic Estimation of Gestational Age / K. M. Drusty, V. V. Chirayu, V. Balasubramanian // *International Journal of Contemporary Medical Research*. — 2017. — Vol. 4. — № 5. — P. 977-979.
36. Dubowitz, L. An optimality score for the neurologic examination of the term newborn / L. Dubowitz, E. Mercuri, V. Dubowitz // *The Journal of Pediatrics*. — 1998. — Vol. 133. — № 3. — P. 406-416.

37. Dubowitz, L. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant / L. Dubowitz, V. Dubowitz, C. Goldberg // *The Journal of Pediatrics*. — 1970. — Vol. 77. — № 1. — P. 1-10.
38. Early pregnancy ultrasound measurements and prediction of first trimester pregnancy loss: A logistic model. / L. Detti, L. Francillon, M. E. Christiansen [et al.] // *Sci Rep*. — 2020. — Vol. 10. — № 1. — p. 1545.
39. Estimation of gestational age using trans-cerebellar diameter: a sonographic study of a cohort of healthy pregnant women of Igbo ethnic origin in a suburb of Lagos, southwest Nigeria. / C. U. Eze, I. U. Onu, A. A. Adeyomoye [et al.] // *J Ultrasound* — 2021. — Vol. 24. — № 1. — P. 41-47.
40. Evaluation of gestational age by fetal occipitofrontal diameter in second and third trimesters of pregnancy in Sudanese women. / R. Hussein, M. B. Gameraddin, B. H. A Malik [et al.] // *Trop J Obstet Gynaecol*. — 2018. — Vol. 35. — № 1. — P. 63-67.
41. Fetal biometry and growth charts: Indian population – Phase II / P. Acharya, V.M. Pandya, V. Patil [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. — 2018. — Vol. 52. — № S1. — p. 209.
42. Fetal cerebellar growth unaffected by intrauterine growth retardation: A new parameter for prenatal diagnosis. / E. A. Reece, I. Goldstein, G. Pilu [et al.] // *AJOG*. — 1987. — Vol. 157. — № 3. — P. 632-638.
43. Fetal Growth Restriction: Comparison of Biometric Parameters. / C. Marchand, J. Köppe, H. A. Köster [et al.] // *J Pers Med*. — 2022. — Vol. 12. — № 7. — p. 1125.
44. Fetal growth surveillance – Current guidelines, practices and challenges / M. Williams, S. Turner, E. Butler [et al.] // *Ultrasound*. — 2018. — Vol. 26. — № 2. — P. 69-79.
45. Fetal Sex and Intrauterine Growth Patterns. / N. Melamed, I. Meizner, R. Mashiach [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. — 2013. — Vol. 32. — № 1. — P. 35-43.

46. Fetal tibial and foot length for prediction of gestational age: An ultrasonographic study / V. D. Pandey, V. Singh, G. L. Nigam [et al.] // Santosh University Journal of Health Science. — 2018. — Vol. 4. — № 1. — P. 25-30.

47. Fetal Transcerebellar Diameter Measurement for Prediction of Gestational Age at the Extremes of Fetal Growth. / M. R. Chavez, C. V. Ananth, J. C. Smulian [et al.] // J Ultrasound Med. — 2007. — Vol. 26. — № 9. — P. 1167-1171.

48. Fetal transcerebellar diameter nomogram in singleton gestations with special emphasis in the third trimester: A comparison with previously published nomograms. / M. R. Chavez, C. V. Ananth, J. C. Smulian [et al.] // AJOG. — 2003. — Vol. 189. — № 4. — P. 1021-1025.

49. Fetal Transcerebellar Diameter to Abdominal Circumference Ratio (TCD/AC) in the Assessment of Normal Fetal Growth. / H. Dhumale, Y. V. Pujar, J. C. Shrivage [et al.] // Donald School J Ultrasound Obstets Gynecol. — 2010. — Vol. 4. — № 4. — P. 448-450.

50. Fetal transcerebellar diameter to abdominal circumference ratio (TCD/AC) and to femur length ratio (TCD/FL) in the assessment of normal fetal growth / K. A. Hussain, S. Kadiyala, A. Y. Lakshmi [et al.] // Journal of Dr. NTR University of Health Sciences. — 2019. — Vol. 8. — № 1. — P. 5-10.

51. Fetal transverse cerebellar diameter measured by ultrasound does not differ between genders. / J. A. Holanda-Filho, A. I. Souza, A. S. R. Souza [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. — 2010. — Vol. 284. — № 2. — P. 299–302.

52. Fetal weight-cerebellar diameter discordance as an indicator of asymmetrical fetal growth impairment. / M. Cabbad, A. Kofinas, N. Simon [et al.] // J Reprod Med. — 1992. — Vol. 37. — № 9. — P. 794-798.

53. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound: measurement of the ano-genital distance / A. Arfi, J. Cohen, G. Canlorbe [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. — 2016. — Vol. 203. — P. 177-181.

54. Fraccaro, M. A contribution to the study of birth weight based on an Italian sample. / M. Fraccaro // Ann Hum Genet. — 1956. — Vol 20. — № 4. — P. 282-297.

55. Francis, A. Customized vs INTERGROWTH-21st standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term. / A. Francis, O. Hugh, J. Gardosi // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2018. — Vol. 218. — № 2. — P. S692-S699.
56. Garret, W. J. *Ultrasound in clinical obstetrics*. / W. J. Garret, D. E. Robinson. Ed. by Ch.C. Thomas. // Springfield, Illinois. — 1970.
57. Gender-Specific Patterns of Second Trimester Femur and Humerus Measurements in Fetuses with Down's Syndrome. / J. C. Smulian, A. M. Vintzileos, L. Ciarleglio [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. — 1995. — Vol. 4. — № 5. — P. 225-230.
58. Gender-Specific Reference Charts of Fetal Head Circumference in a Singaporean Population. / G. S. Yeo, M. Qi, R. Du [et al.] // *Ann Acad Med Singap*. — 2017. — Vol. 46. — № 10. — P. 367-373.
59. Gender-specific second-trimester biometry / J. C. Smulian, W. A. Campbell, J. F. Rodis [et al.] // *AJOG*. — 1995. — Vol.173. — №.4. — P. 1195-1201.
60. Gestational length assignment based on last menstrual period, first trimester crown-rump length, ovulation, and implantation timing. / A. A. Mahendru, C. S. Wilhelm-Benartzi, I. B. Wilkinson [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. — 2016. — Vol. 294. — № 4. — P. 867-876.
61. Gharekhanloo, F. The ultrasound identification of fetal gender at the gestational age of 11 –12 weeks / F. Gharekhanloo // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. — 2018. — Vol. 7. — № 1. — P. 210-212.
62. Goldstein, I. Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. / I. Goldstein, E. A. Reece, G. Pilu [et al.] // *AJOG*. — 1987. — Vol. 156. — № 5. — P. 1065-1069.
63. Goldstein, I. The fetal TCD/ AC ratio can be used to assess small-for-gestational-age fetuses. / I. Goldstein, E. A. Reece // *Prenat Neonatal Med*. — 1996. — Vol. 1. — P. 50-56.

64. Gordijn, S. J. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. / S. J. Gordijn, I. M. Beune, B. Thilaganathan [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. — 2016. — Vol. 48. — № 3. — P. 333-339.
65. Grantz, K. L. Fetal Growth Curves: Is There a Universal Reference? / K. L. Grantz // *Obstet Gynecol Clin North Am*. — 2021. — Vol. 48. — № 2. — P. 281-296.
66. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. / D. J. Barker, C. Osmond, J. Golding [et al.] // *BMJ*. — 1989. — Vol. 298. — № 6673. — P. 564-567.
67. Haller, H. Fetal transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio in assessing fetal size. / H. Haller, O. Petrović, B. Rukavina // *Int J Gynecol Obstet*. — 1995. — Vol. 50. — № 2. — P.159-163.
68. Incidence of small for gestational age neonates, according to the Fenton and INTERGROWTH-21st curves in a level II maternity. / C. M. Barreto, M. A. L. Pereira, A. C. B. Rolim [et al.] // *PerRev Paul Pediatr*. — 2021. — Vol. 39. — P. e2019245.
69. Initial serum HCG levels are higher in pregnant women with a male fetus after fresh or frozen single blastocyst transfer: A retrospective cohort study. / F. Xiong, Q. Sun, G. G. Li [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol*. — 2019. — Vol. 58. — № 6 — P. 833-839.
70. INTERGROWTH21st vs customized fetal growth curves in the assessment of the neonatal nutritional status: a retrospective cohort study of gestational diabetes. / J. J. Fernández-Alba, E. Soto Pazos, R. Moreno Cortés [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. — 2020. — Vol. 20. — № 1. — p. 139.
71. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. / L. O. Lubchenco, C. Hansman, M. Dressler [et al.] // *Pediatrics*. — 1963. — Vol. 32. — P. 793-800.
72. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. / L. J. Salomon, Z. Alfirevic, V. Berghella [et al.] on behalf of the ISUOG Clinical Standards Committee. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. — 2022. — Vol. 59. — P. 840-856.

73. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. / L. J. Salomon, Z. Alfrevic, F. da Silva Costa [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2019. — Vol. 53. — P. 715-723.

74. Johnson, S. Can apps and calendar methods predict ovulation with accuracy? / S. Johnson, L. Marriott, M. Zinaman // *Current Medical Research and Opinion.* — 2018. — Vol. 34. — № 9. — P. 1587-1594.

75. Khan, N. Role of Transverse Cerebellar Diameter in Diagnosis of Asymmetrical Fetal Growth Restriction. / N. Khan, R. Chaudhri, T. Nazir // *JRMC.* — 2013. — Vol. 17. — № 2. — P. 231–33.

76. Levi, S. Fetal biometry: review and application of sex determination / S. Levi, J. Keuwez // *Ultrasound Med. Biol.* — 1984. — Vol. 10. — № 1. — P. 51-59.

77. Lindgren, R. Which fetal growth charts should be used? / R. Lindgren, A. Selbing, E. Leander // *ActaObstet.Gynecol.Scand.* — 1988. — Vol. 67. — № 8. — P. 683-687.

78. Longo, L. D. Fetal Growth and Its Restriction. / L. D. Longo // *The Rise of Fetal and Neonatal Physiology.* — 2018. — P. 365-412.

79. Patil, S. M. Transverse cerebellar diameter-an ultrasonographic parameter for estimation of gestational age and grading of fetal cerebellar growth / S. M. Patil, M. R. Patil, S. Gaikwad // *International Journal of Anatomy and Research.* — 2018. — Vol. 6. — № 1.2. — P. 4947-4950.

80. Mathur, Y. A study of ultrasonographic transcerebellar diameter in assessment of fetal gestational age / Y. Mathur, R. D. Chauhan // *International Journal of Research in Medical Sciences.* — 2018. — Vol. 6. — № 10. — P. 3390-3396.

81. McCowan, L. M. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. / L. M. McCowan, F. Figueras, N. H. Anderson // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 2018. — Vol. 218. — № 2. — P. S855-S868.

82. McLeary, R. D. Ultrasonography of the fetal cerebellum. / R. D. McLeary, L. R. Kuhns, M. Barr // *Radiology.* — 1984. — Vol. 151. — № 2. — P. 439-442.

83. Nascimento, L. F. C. Are there differences in birth weight according to sex and associations with maternal exposure to air pollutants? / L. F. C. Nascimento, B. A. Machin, D. A. A. D. Santos // *A cohort study. Sao Paulo Med J.* — 2017. — Vol. 135. — № 4. — P. 347-354
84. Nawathe, A. Early onset fetal growth restriction. / A. Nawathe, C. Lees // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* — 2017. — Vol. 38. — P. 24-37.
85. Neonatal transverse cerebellar diameter in normal and growth-restricted infants. / I. R. Makhoul, I. Goldstein, M. Epelman [et al.] // *J Matern Fetal Med.* — 2000. — Vol. 9. — № 3. — P. 155-160.
86. Nery, L. Predição da restrição do crescimento fetal pela biometria do diâmetro transversal do cerebelo. / L. Nery, A. F. Moron, J. L. Kulay // *Rev Bras Ginecol Obstet.* — 2004. — Vol. 26. — № 5. — P. 349-354.
87. New birthweight percentiles by sex and gestational age in Southern China and its comparison with the INTERGROWTH-21st Standard. / F. Yao, H. Miao, B. Li [et al.] // *Sci Rep.* — 2018. — Vol. 8. — № 7567
88. Normal value of cephalic index and craniotypes: a pilot sonographic cephalometric survey of pregnant women of Yoruba ethnic origin in Lagos, southwest Nigeria / C. U. Eze, D. C. Ene, L.C. Abonyi [et al.] // *The South African Radiographer.* — 2018. — Vol. 56. — № 2. — P. 26-31.
89. Okeke, C. A. F. Diagnostic Accuracy of Ultrasound Scanning In In-Utero Prediction of Fetal Gender. / C. A. F. Okeke, G. U. Eleje, J. I. Ikechebelu // *International Journal of Women's Health Care.* — 2017. — Vol.2. — №2. — P. 1-5.
90. Ounsted, C. Effect of Y chromosome on fetal growth-rate / C. Ounsted, M. Ounsted // *Lancet.* — 1970. — № 4. — p. 857.
91. Pedersen, J. F. Ultrasound evidence of sexual difference in fetal size in first trimester. / J. F. Pedersen // *BMJ.* — 1980. — Vol. 281. — p. 1253.
92. Persson, P. H. Impact of fetal and maternal factors on the normal growth of the biparietal diameter. / P. H. Persson, L. Grennert, G. Gennser // *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* — 1978. — Vol. 78. — P. 21-27.

93. Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction / C. C. Lees, T. Stampalija, A. Baschat [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. — 2020. — Vol. 56. — № 2. — P. 298-312.

94. Predictive Accuracy of Fetal Transcerebellar Diameter in Gestational Age Estimation with Fetal Cerebellar Grading / M. P. Narayana, B. S. Biradar, N. P. Chakenahalli [et al.] // *International Journal of Anatomy, Radiology and Surgery*. — 2018. — Vol. 7. — № 3. — P. 41-46.

95. Predictive possibility of the transverse cerebellar diameter to abdominal circumference ratio for small-for-gestational-age fetus suspected as a cause of maternal placental syndromes: a retrospective cohort study. / S. Shinohara, Y. Okuda, S. Hirata [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. — 2020. — Vol. 39. — № 2. — P. 145-151.

96. Prenatal gender-customized head circumference nomograms result in reclassification of microcephaly and macrocephaly. / R. Sukenik-Halevy, E. Golbary Kinory, T. Laron Kenet [et al.] // *AJOG Glob Rep*. — 2023. — Vol. 3. — № 1. — R. e100171

97. Prenatal measurement of the fetal cerebellum and cisterna cerebellomedullaris by ultrasound / P. A. Smith, D. Johansson, C. Tzannatos [et al.] // *Prenat Diagn*. — 1986. — Vol. 6. — № 2. — P. 133-141.

98. Radiological Investigation and Clinical Evaluation of the Morphometric Development of the Forearm in Human Fetuses / R. Desdicioglu, C. Uguz, K. Desdicioglu [et al.] // *Int. J. Morphol*. — 2017. — Vol. 35. — № 2. — P. 629-636.

99. Real-world menstrual cycle characteristics of more than 600,000 menstrual cycles / J. R. Bull, S. P. Rowland, E. B. Scherwitzl [et al.] // *npj Digital Medicine*. — 2019. — Vol. 2. — № 83.

100. Reduction of stillbirths in England according to uptake of the Growth Assessment Protocol, 2008- 2017: 10 year population based cohort study. / O. Hugh, M. Williams, S. Turner [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. — 2020. — Vol. 57. — № 3. — P. 401-408.

101. Reference ranges and Z-scores for fetal cardiac measurements from two-dimensional echocardiography in Asian population / E. C. Lussier, S.Y. Yeh, W.L. Chih [et al.] // PLoS ONE. — 2020. — Vol. 15. — № 6. — P. e0233179.

102. Reference ranges of anti-Müllerian hormone and interaction with placental biomarkers in early pregnancy: the Generation R Study, a population-based prospective cohort study. / R. H. M. Dykgraaf, S. Schalekamp-Timmermans, M. C. Adank [et al.] // Endocr Connect. — 2023. — Vol. 12. — № 3. — P. e220320.

103. Reliability and validity of last menstrual period for gestational age estimation in a low-to-middle-income setting. / S. Macaulay, E. J. Buchmann, D. B. Dunger [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. — 2019. — Vol. 45. — № 1. — P. 217-225.

104. Selbing, A. Ultrasound in first trimester shows no difference in fetal size between the sexes / A. Selbing, K. McKay // Brit. Med. Journ. — 1985. — Vol.290. — № 6470. — p. 750.

105. Sersam, L. W. Fetal Transcerebellar Diameter in Estimating Gestational Age in Third Trimester of Pregnancy / L. W. Sersam, S. B. Findakly, N. H. Fleeh // Journal of Research in Medical and Dental Science. — 2019. — Vol. 7. — № 5. — P. 60-66.

106. Sex differences in fetal growth and immediate birth outcomes in a low-risk Caucasian population / S. Galjaard, L. Ameye, C. C. Lees [et al.] // Biol Sex Differ. — 2019. — Vol. 10. — № 1. — p. 48.

107. Shalev, E. Ultrasound determination of fetal sex / E. Shalev, E. Weiner, H. Zuckerman // Amer. Journ. Obstet. Gynecol. — 1981. — Vol.141. — p. 483.

108. Sharma, R. Comparative Accuracy of Trans Cerebellar Diameter and Crown Rump Length for Estimation of Gestational Age / R. Sharma, N. Gupta // International Journal of Medical Imaging. — 2017. — Vol. 5, № 3. — P. 38-41.

109. Snijders, R. J. M. Intrauterine growth retardation and fetal transverse cerebellar diameter. / R. J. M. Snijders, R. H. B. De Courcy-Wheeler, K. H. Nicolaides // Prenat Diagn. — 1994. — Vol. 14. — № 12. — P. 1101-1105.

110. Sonographic determination of fetal gender / T. A. Scholly, J. H. Sutphen, D. A. Hitchcock [et al.] // Amer. Journ. Roentgenol. — 1980. — Vol.135. — №.6. —

P. 1161-1165.

111. Successful early fetal sex determination using cell-free fetal DNA isolated from maternal capillary blood: A pilot study / N. Kazachkova, J. Gontar, O. Verlinsky [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*: X. — 2019. — Vol. 3. — № 100038

112. The effect of fetal sex on customized fetal growth charts. / G. Rizzo, F. Prefumo, E. Ferrazzi [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2016. — Vol. 29. — № 23. — P. 3768-3775.

113. The fetal transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio: a gestational age-independent method of assessing fetal size. / W. J. Meyer, D. W. Gauthier, B. Goldenberg [et al.] // *J Ultrasound Med*. — 1993. — Vol. 12. — № 7. — P. 379–382.

114. The influence of fetal sex on the antenatal diagnosis of small for gestational age. / G. Volpe, C. Ioannou, A. Cavallaro [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2019. — Vol. 32. — № 11. — P. 1832-1837.

115. The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. / A. T. Papageorgiou, S. H. Kennedy, L. J. Salomon [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2018. — Vol. 218. — № 2. — P. S630-S640.

116. The transverse Cerebellar Diameter Cannot be used to assess gestational age in the small for gestational age fetus. / L. M. Hill, D. Guzick, D. Rivello [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. — 1990. — Vol. 75. — № 3(Pt 1). — P. 329-333.

117. The transverse cerebellar diameter in estimating gestational age in the large for gestational age fetus. / L. M. Hill, D. Guzick, J. Fries [et al.] // *Obstet Gynecol*. — 1990. — Vol. 75. — № 6. — P. 981-985.

118. The ultrasound estimation of sex-related variations of intrauterine growth. / A. J. Parker, P. Davies, A. M. Mayho [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. — 1984. — Vol. 149. — № 6. — P. 665-669.

119. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application / T. Kiserud, A. Benachi, K. Hecher [et al.] // *AJOG*. — 2018. — Vol. 218. — № 2. — P. 619-629.

120. Thompson, A. M. The assessment of fetal growth / A. M. Thompson, W. Z. Billewicz, F. E. Hytten // *Journ. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonw.* — 1968. — Vol.75. — P. 903-916.

121. Timing of Gestational Weight Gain on Fetal Growth and Infant Size at Birth in Vietnam / M. F. Young, P. Hong Nguyen, O. Y. Addo [et al.] // *PLoS ONE*. — 2017. — Vol. 12. — № 1. — P. e0170192

122. Tongsong, T. Sonographic diagnosis of intrauterine growth restriction (IUGR) by fetal transverse cerebellar diameter (TCD)/abdominal circumference (AC) ratio. / T. Tongsong, C. Wanapirak, T. Thongpadungroj // *Int J Gynecol Obstet.* — 1999. — Vol. 66. — № 1. — P. 1-5.

123. Transcerebellar Diameter/Abdominal Circumference Ratio in Normal and Asymmetric Growth Restricted Fetuses: A Cross-sectional Analysis in a Tertiary Care Hospital / K. P. Vadera, C. M. Mehta, K. S. Morjaria [et al.] // *Journal of Fetal Medicine*. — 2017. — Vol. 4. — № 1. — P. 93-96.

124. Transcerebellar diameter: an effective tool in predicting gestational age in normal and IUGR pregnancy / S. Dashottar, K. P. S. Senger, Y. Shukla [et al.] // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. — 2018. — Vol. 7. — № 10. — P. 4190-4196.

125. Transverse Cerebellar Diameter and Transverse Cerebellar Diameter/Abdominal Circumference Index for Assessing Fetal Growth. / G. Dilmen, M. F. Toppare, N. Ö. Turhan [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* — 1996. — Vol. 11. — № 1. — P. 50-56.

126. Transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio throughout pregnancy: a gestational age-independent method to assess fetal growth. / W. A. Campbell, D. Nardi, A. M. Vintzileos [et al.] // *Obstet Gynecol.* — 1991. — Vol. 77. — № 6. — P. 893-896.

127. Transverse cerebellar diameter: A useful predictor of gestational age for fetuses with asymmetric growth retardation. / W. Lee, S. Barton, C. H. Comstock [et al.] // *AJOG*. — 1991. — Vol. 165. — № 4. — P. 1044-1050.

128. Ultrasonographic detection of abnormal fetal growth with the gestational age-independent, transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio. / W. J. Meyer, D. Gauthier, V. Ramakrishnan [et al.] // *AJOG*. — 1994. — Vol. 171. — № 4. — P. 1057-1063.

129. Ultrasonographic evaluation of fetal sacral length and correlation with gestational age. / S. A. Quader, M. S. Islam, M. M. Islam [et al.] // *Update Dental College Journal*. — 2016. — Vol. 6. — № 1. — P. 8-14.

130. Ultrasonographic Evaluation of Foetal Binocular Distance in Second & Third Trimester of Pregnancy and correlation with Gestation Age. / M. M. Islam, A. Taslima, S. Islam [et al.] // *Journal of Current and Advance Medical Research*. — 2016. — Vol. 3. — № 1. — P. 10-15.

131. Use of the transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio in pregnancies at risk for intrauterine growth retardation. / W. A. Campbell, A. M. Vintzileos, J. F. Rodis [et al.] // *J Clin Ultrasound*. — 1994. — Vol. 22. — № 8. — P. 497–502.

132. Utility of sonographic transcerebellar diameter in the assessment of gestational age in normal and intrauterine growth-retarded fetuses. / J. Singh, C. L. Thukral, P. Singh [et al.] // *Niger J Clin Pract*. — 2022. — Vol. 25. — № 2. — P. 167-172.

133. Validation of Reference Charts for Mid-Trimester Fetal Biometry / K. van de Kamp, E. Pajkrt, A. H. Zwinderman [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2019. — Vol. 45. — № 1. — P. 42-49.

134. Vinkesteyjn, A. S. M. Fetal transverse cerebellar diameter measurements in normal and reduced fetal growth. / A. S. M. Vinkesteyjn, P. G. H. Mulder, J. W. Wladimiroff // *Ultrasound Obstet Gynecol*. — 2000. — Vol. 15. — № 1. — P. 47-51.

135. Wald, N. Sex difference in fetal size early in pregnancy. / N. Wald, H. Cuckle, K. Nanchahal // *BMJ*. — 1986. — Vol. 292. — P. 137.

136. Wilsterman, K. Fetal growth, high altitude, and evolutionary adaptation: a new perspective. / K. Wilsterman, Z. A. Cheviron // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* — 2021. — Vol. 321. — № 3. — P. R279-R294.

137. Zakaria, A. M. Comparison between transcerebellar diameter, biparietal diameter and femur length for gestational age measurement accuracy in third trimester of pregnancy. / A. M. Zakaria, A. S. Mohamed, A. K. Eldarder // *Egypt J Hosp Med.* — 2019. — Vol. 74. — P. 17-22.

138. Žaliūnas, B. Reference values of fetal ultrasound biometry: results of a prospective cohort study in Lithuania. / B. Žaliūnas. V. Jakaitė, J. Kurmanavičius [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* — 2022. — Vol. 306. — № 5. — P. 1503-1517.