

Патрина Екатерина Васильевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института.

**Научный руководитель:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии  
с курсом перинатологии МИ РУДН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Оразмурадов  
Агамурад Акмамедович**

**Официальные оппоненты:**

проректор по медицинской деятельности и  
развитию регионального здравоохранения,  
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии  
ФГБОУ ВО «Курский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

**Иванова  
Оксана Юрьевна**

заместитель главного врача  
по акушерско-гинекологической помощи  
ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр»,  
профессор кафедры акушерства и гинекологии №1  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент

**Фаткуллина  
Ирина Борисовна**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20).

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ПДС 0300.017  
кандидат медицинских наук, доцент

**Орехов  
Роман Евгеньевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Антенатальная гибель плода (АГП) остаётся одной из ведущих проблем мирового здравоохранения: ежегодно число мертворождений достигает 2 миллионов, при этом официальная статистика ВОЗ учитывает лишь случаи с 28 недель гестации, что занижает реальный показатель приблизительно на 40% (UNICEF, 2025). В Российской Федерации мертворождаемость составляет 80% от общей структуры перинатальных потерь с частотой 4,5 на 1000 родившихся (6,5 тысяч случаев в 2023 году) без устойчивой тенденции к снижению на протяжении последнего десятилетия. Россия занимает промежуточное положение среди стран с высоким уровнем дохода, уступая государствам Скандинавии (1,8-2,5 на 1000), что свидетельствует о наличии резервов для снижения антенатальных потерь (Денисова Ю.В. и соавт., 2022).

Этиология АГП многофакторна и включает материнские, плодовые и плацентарные причины, однако в 25-60% случаев причина остаётся неустановленной, что свидетельствует о недостаточной диагностической эффективности существующих протоколов обследования (McClure E.M. et al., 2022; Patel O. et al., 2023; Chebet M. et al., 2025). Современные методы антенатальной диагностики – ультразвуковое исследование с доплерометрией, кардиотокография, биохимический скрининг – характеризуют уже сформировавшиеся патологические процессы и не позволяют выявить доклинические нарушения в фетоплацентарной системе (Wolfson C. et al., 2024). Применение отдельных биомаркеров ограничено недостаточной прогностической точностью, что обосновывает необходимость создания многофакторных прогностических моделей, интегрирующих клинические и лабораторные данные.

АГП влечёт за собой значительные прямые и косвенные экономические потери, включая расходы на госпитализацию, родоразрешение, психологическую реабилитацию, а также демографические потери. Проблема приобретает особую остроту в контексте демографической ситуации в России: коэффициент суммарной рождаемости в 2025 году упал до 1,37, что значительно ниже уровня необходимого для воспроизводства населения, а естественная убыль стабильно фиксируется на протяжении уже нескольких десятилетий (Росстат, 2025). В этих условиях каждый случай перинатальной потери приобретает особое государственное значение, а снижение показателей перинатальной смертности является приоритетной задачей демографической политики.

**Степень разработанности темы.** Проблема АГП находится в фокусе научного внимания на протяжении нескольких десятилетий, однако интенсивность научного поиска в данной области существенно возросла в последние годы в связи с развитием современных

диагностических технологий и накоплением новых данных о патогенезе перинатальных потерь. К настоящему времени накоплен значительный массив отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых различным аспектам данной проблемы, однако вопросы раннего прогнозирования АГП и профилактики данного осложнения беременности остаются недостаточно изученными (Стеценко Н.А. и соавт., 2024; Иванова О.Ю. и соавт., 2025; Han T.T. et al., 2024; Hookham L. et al., 2025).

Значительное место в научной литературе занимают исследования, посвящённые диагностическим методам антенатальной оценки состояния плода. Установлено, что компьютерный анализ кардиотокограммы обладает более высокой прогностической ценностью по сравнению с визуальной оценкой, однако его чувствительность в отношении АГП остаётся недостаточной (Townsend R. et al., 2021). Применение доплерометрии маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока позволяет выявить нарушение диастолического компонента и появление реверсного кровотока в артерии пуповины, однако эти признаки отражают уже состоявшуюся декомпенсацию плода, а не угрозу её развития, что принципиально ограничивает их прогностическую ценность (Ashoor G. et al., 2022; Al-Fattah A.N. et al., 2024).

Активно разрабатывается направление биохимического прогнозирования антенатальных потерь. Однако большинство опубликованных работ ориентировано на прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода, тогда как специализированные модели прогнозирования АГП представлены на выборках ограниченного объёма, что снижает их статистическую мощность и возможность экстраполяции на популяционный уровень (Chen X. et al., 2021; Khatibi T. et al., 2021).

Таким образом, несмотря на накопленный массив научных данных, имеющиеся патогенетические концепции не обеспечивают достаточной теоретической базы для построения надёжных предиктивных моделей. Опубликованные прогностические модели, как правило, включают ограниченный набор предикторов, валидированы на выборках недостаточного объёма, не адаптированы к условиям российского здравоохранения и не внедрены в клиническую практику. Комплексные многофакторные инструменты, объединяющие клинические и лабораторные параметры в единую систему стратификации риска, пригодную для применения на различных уровнях оказания акушерской помощи, в отечественной и зарубежной литературе к настоящему времени не представлены.

Все вышеизложенное обусловило актуальность и выбор темы настоящего исследования.

**Цель исследования:** снизить кумулятивные риски антенатальной гибели плода путем улучшения её прогнозирования.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Выявить клинико-anamнестические факторы риска антенатальной гибели плода.
2. Выявить особенности течения беременности у женщин с антенатальной гибелью плода.
3. Исследовать протеомный профиль женщин с антенатальной гибелью плода с помощью масс-спектрометрического анализа.
4. Установить гистологические особенности последа у женщин с антенатальной гибелью плода.
5. Разработать математические модели прогнозирования риска антенатальной гибели плода в зависимости от срока беременности.
6. Разработать алгоритм персонифицированного прогноза риска антенатальной гибели плода и оценить его эффективность.

**Научная новизна.** Дополнены сведения о клинико-anamнестических и лабораторных факторах риска АГП. Предложена оригинальная научная гипотеза о роли серологических маркеров в патогенезе антенатальных потерь. На основании разработанных математических моделей сформирован алгоритм персонифицированного прогноза риска АГП в зависимости от срока беременности.

**Теоретическая и практическая значимость.** Расширены и углублены имеющиеся представления о патогенезе АГП. Результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования, включая масс-спектрометрию. Выявлены клинико-anamнестические факторы риска антенатальных потерь. Доказана патогенетическая роль белков  $\alpha$ 2-гликопротеина, связанного с беременностью; орозомукоидов 1 и 2; компонента С4-А; гаптоглобина;  $\alpha$ - и  $\beta$ - субъединиц гемоглобина; ингибитора интер- $\alpha$ -трипсина тяжелой цепи Н4 в генезе АГП.

Практическому здравоохранению предложен научно обоснованный персонифицированный алгоритм прогноза риска АГП с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов.

**Методология и методы исследования.** Исследование проводилось на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, акад. РАН, проф. В.Е. Радзинский); родильный дом ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана; ГКБ № 29 имени Н.Э. Баумана женская консультация №12; (гл. врач – к.м.н. В.А. Бражник, зам. главного врача по акушерству и гинекологии – Л.Н. Есипова, зав. женской консультацией – к.м.н. Л.Д. Оразмурадова), родильный дом ГКБ им. А.К. Ерамишанцева (гл. врач – к.м.н. А.Р. Габриелян, зам. главного врача по акушерству и гинекологии – д.м.н. С.В. Апресян); родильный дом ММКЦ «Коммунарка» (гл. врач – д.м.н. Д.Н. Проценко, зам. главного врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. С.Ж. Данелян).

Исследование одобрено Комитетом по этике медицинского института РУДН (протокол №4 от 14 апреля 2026 г.).

С ноября 2023 г. по январь 2026 г. были обследованы 500 пациенток, 37 из которых выбыли из исследования (7,4%) по следующим причинам: у 6 женщин выявлены врожденные пороки развития плода, 31 пациентка отказалась участвовать в исследовании.

В основную группу включались пациентки с подтвержденной по данным УЗИ и УЗИ с доплерометрией АГП при одноплодной беременности сроком от 22<sup>0</sup> до 41<sup>6</sup> недель, давшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В группу не включались женщины с многоплодной беременностью, сроком гестации 42 недели и более, а также имевшие в анамнезе кесарево сечение. Критериями исключения служили выявленные врожденные пороки развития плода и отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

В контрольную группу включались пациентки с подтвержденной по данным УЗИ прогрессирующей одноплодной беременностью сроком от 22<sup>0</sup> до 41<sup>6</sup> недель при наличии информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критериями невключения являлись многоплодная беременность и кесарево сечение в анамнезе. Из исследования исключались пациентки с врожденными пороками развития плода, интранатальной или ранней неонатальной смертью в данную беременность, а также не давшие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

В случае если у пациентки контрольной группы за время наблюдения происходила АГП, ее переводили в основную группу.

Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 1. Исследование включало 2 этапа.

На первом этапе были сформированы группы исследования: основная (пациентки с АГП, стратифицированные на 3 подгруппы по сроку беременности: 22<sup>0</sup>–27<sup>6</sup>, 28<sup>0</sup>–36<sup>6</sup> и 37<sup>0</sup>–41<sup>6</sup> недель) и контрольная (прогрессирующая беременность). Все беременные были обследованы согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2023). Дополнительно были проведены анкетирование, масс-спектрометрический анализ протеома сыворотки крови методом нано-жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (nanoLC-MS/MS, UltiMate 3000 и Orbitrap Fusion Lumos, Thermo Scientific, США) и гистологическое исследование 200 последов с оценкой результатов по Амстердамским критериям (Amsterdam Placenta Workshop Group, 2014). Полуколичественный анализ белков проводили по алгоритму NSAF.

На втором этапе выполнено аналитическое обсервационное исследование «случай –

контроль» с соблюдением репрезентативности по числу «случаев» к «контролю» 1:1.

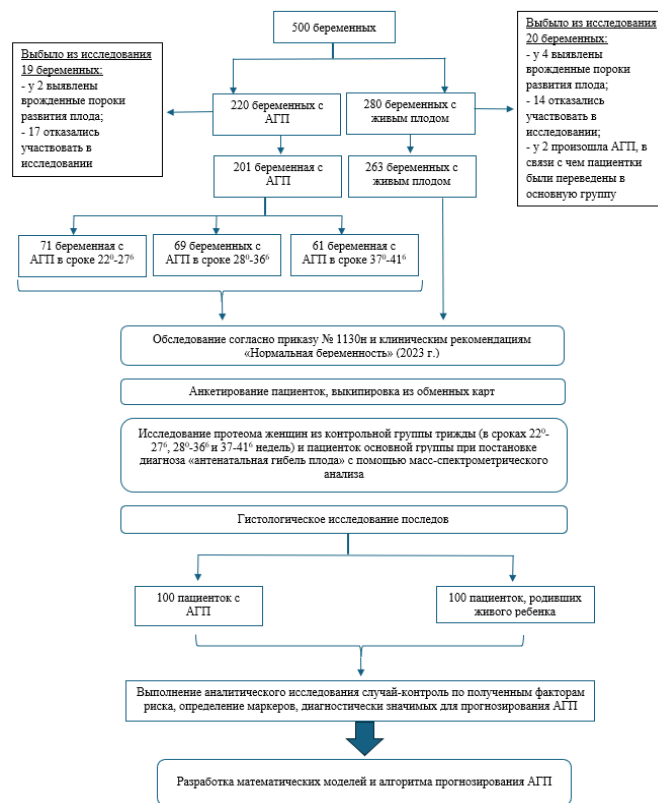


Рисунок 1 – Дизайн исследования

### Положения, выносимые на защиту:

1. Группу высокого риска антенатальной гибели плода ( $p < 0,001$ ) формируют женщины, курившие до (ОШ=4,85; 95% ДИ: 2,74–8,61) и во время беременности (ОШ=5,37; 95% ДИ: 3,04–9,47) с анемией (ОШ=6,54; 95% ДИ: 3,31–9,29), хронической артериальной гипертензией (ОШ=5,30; 95% ДИ: 2,81–10,11), прегестационным инсулинозависимым сахарным диабетом (ОШ=5,15; 95% ДИ: 1,27–23,59) и ожирением (ОШ=4,14; 95% ДИ: 2,32–7,39) на прегравидарном этапе, имеющие в анамнезе хронический пиелонефрит (ОШ=7,98; 95% ДИ: 3,01–21,11), искусственные аборты (ОШ=3,06; 95% ДИ: 1,69–5,53), ранние репродуктивные потери (ОШ=5,18; 95% ДИ: 2,64–10,16), преждевременные роды (ОШ=22,80; 95% ДИ: 4,83–107,73) и работающие в условиях вредного производства (ОШ=11,76; 95% ДИ: 4,08–33,92).

2. Наличие у пациенток в первом триместре ( $p < 0,005$ ) острой респираторной вирусной инфекции с подъемом температуры выше 37,5 (ОШ=5,29; 95% ДИ: 1,91–14,75), анемии (ОШ=5,32; 95% ДИ: 3,24–8,75), инфекции мочеполовых путей (ОШ=4,20; 95% ДИ: 1,73–10,11) и субклинического гипотиреоза (ОШ=3,71; 95% ДИ: 2,13–6,44); во втором триместре – полимикробной флоры в цервикальном канале (ОШ=8,80; 95% ДИ: 2,99–25,12), анемии (ОШ=7,98; 95% ДИ: 3,01–21,11), инфекции мочеполовых путей (ОШ=2,95; 95% ДИ: 1,11–7,91); в третьем триместре – задержки роста плода (ОШ=9,56; 95% ДИ: 4,85–20,44),

олигогидрамниона (ОШ=6,29; 95% ДИ: 2,97–13,34), анемии (ОШ=4,10; 95% ДИ: 2,21–7,62) и преэклампсии (ОШ=3,6; 95% ДИ: 2,23–5,81) позволяют выделять группы высокого риска антенатальной гибели плода в зависимости от срока беременности и обосновать персонализированный подход к ее профилактике.

3. В основе патогенеза антенатальной гибели плода в сроках 22<sup>0</sup>–27<sup>6</sup> недель беременности лежат воспалительные изменения плаценты (децидуит, интервиллузит, хориоамнионит), ассоциированные с повышением сывороточных концентраций орозомукоидов 1 и 2, комплемента С4-А и гаптоглобина; в сроках 28<sup>0</sup>–36<sup>6</sup> недель – сосудисто-ишемические изменения плаценты (множественные инфаркты, преждевременное созревание ворсин), ассоциированные со снижением уровней белка зоны беременности и субъединиц гемоглобина в сыворотке крови; в сроках 37<sup>0</sup>–41<sup>6</sup> недель – нарушения созревания и васкуляризации плаценты (патологическая незрелость ворсин, мальформация сосудов матери и плода), ассоциированные с прогрессирующим снижением уровней  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц гемоглобина, инверсией динамики концентрации белка зоны беременности и снижением уровня ингибитора интер- $\alpha$ -трипсина тяжелой цепи Н4.

4. Для персонализированного расчета риска антенатальной гибели плода могут быть использованы четыре разработанные математические модели: первая – на основании клинико-анамнестических предикторов (чувствительность – 82,6%, специфичность – 88,5%), остальные три – на основании клинических и серологических предикторов с учетом срока беременности: в 22<sup>0</sup>–27<sup>6</sup> недель (чувствительность – 91,7%, специфичность – 96,7%), в 28<sup>0</sup>–36<sup>6</sup> недель (чувствительность – 96,7%, специфичность – 96,7%) и в 37<sup>0</sup>–41<sup>6</sup> недель (чувствительность – 96,7%, специфичность – 98,3%).

**Степень достоверности и апробация результатов.** Для статистической обработки данных была выбрана компьютерная программа IBM SPSS Statistics компании International Business Machines (IBM), США.

Количественные показатели указывали в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни, а более двух групп – с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Для всех качественных признаков указывали абсолютные и относительные частоты (%). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности при значениях ожидаемого явления менее 10 выполняли с помощью точного критерия Фишера, при значениях ожидаемого явления более 10 – с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался параметр отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ).

Сравнение группы «случай – контроль» проводили методом matched casecontrol study или псевдорандомизацией по методу PSM (сопоставление оценок склонности).

Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Построение прогностических моделей риска АГП выполняли при помощи метода бинарной логистической регрессии.

Отбор независимых переменных производили методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическую значимость полученной модели определяли с помощью критерия  $\chi^2$ . Оценку диагностической значимости разработанной модели проводили методом анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off рассчитывали по наивысшему значению индекса Юдена.

Оценку прогностической значимости моделей основывали на определении их чувствительности, специфичности и диагностической эффективности.

Для внутренней валидации моделей использовался бутстреп-анализ.

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на Международной научно-практической конференции «Инновационные подходы и мультидисциплинарная интеграция в акушерстве и гинекологии» (Бухара, 2026).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН 20 апреля 2026 г., протокол № 11.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу женских консультаций при ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Участие автора в сборе первичного материала составило 95%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Автор участвовала в курации всех беременных, включенных в исследование, проводила их анкетирование, осуществляла выкопировку данных из первичной медицинской документации, лично выполнила статистическую обработку массива данных и подготовку научных статей к публикации. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, сформулированы автором лично.

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ в отечественной и зарубежной печати, в том числе 5 статей – в журналах, рекомендуемых ВАК РФ и РУДН, 2 – в изданиях, цитируемых в базе Scopus.

Диссертация изложена на 165 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной методологии и дизайну исследования, четырех глав результатов собственных

исследований, обсуждения, заключения, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 53 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 226 источников (из них 17 на русском и 209 – на английском языках).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования было установлено, что статистически значимых различий по возрасту между пациентками с АГП и контрольной группой выявлено не было ( $p = 0,313$ ). Группы также были сопоставимы по росту ( $p = 0,452$ ), национальной принадлежности ( $p = 0,560$ ), уровню образования ( $p = 0,107$ ), характеристикам менструальной функции, возрасту начала половой жизни ( $p = 0,566$ ), паритету беременностей ( $p = 0,186$ ) и родов ( $p = 0,744$ ).

Анализ факторов риска АГП показал многофакторную природу данного осложнения. Масса тела и ИМТ были статистически значимо выше во всех подгруппах основной группы ( $p < 0,001$ ). Ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) увеличивало риск АГП более чем в 4 раза (ОШ=4,14; 95% ДИ: 2,32–7,39;  $p < 0,001$ ), причём наибольшая ассоциация выявлена для АГП в доношенном сроке беременности (ОШ=4,80; 95% ДИ: 2,29–10,15;  $p < 0,001$ ). Полученные данные соответствуют результатам зарубежных авторов (Bligard K. et al., 2023; Johansson K. et al., 2024). Однако в нашей работе ожирение сохраняло самостоятельную значимость в многофакторном анализе после учёта коморбидности, что свидетельствует о его прямом влиянии на фетоплацентарный комплекс.

Статистический анализ позволил выявить широкий спектр клинико-anamнестических факторов риска АГП (Рисунок 2).

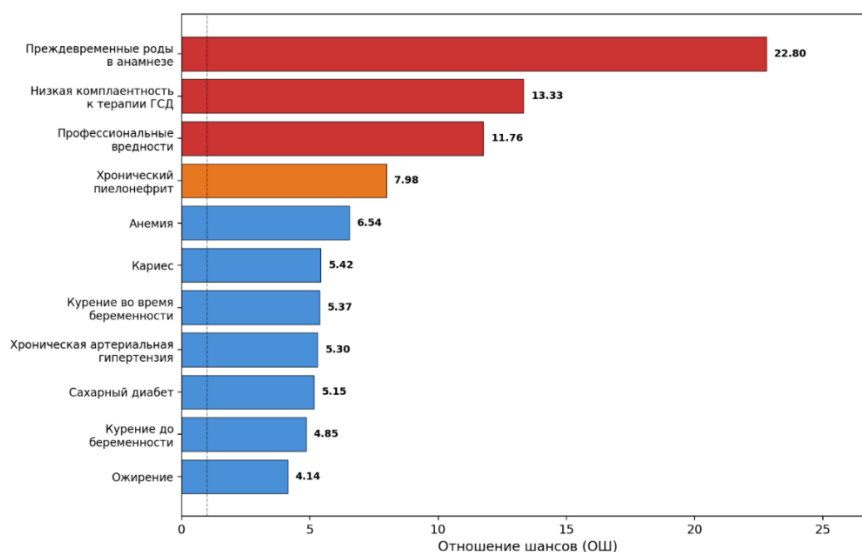


Рисунок 2 – Клинико-anamнестические факторы риска АГП

Наиболее значимыми факторами явились: профессиональные вредности (ОШ=11,76; 95% ДИ: 4,08–33,92;  $p < 0,001$ ), хронический пиелонефрит (ОШ=7,98; 95% ДИ: 3,01–21,11;  $p < 0,001$ ), анемия (ОШ=6,54; 95% ДИ: 3,31–9,29;  $p < 0,001$ ), кариес (ОШ=5,42; 95% ДИ: 1,82–16,18;  $p = 0,005$ ), курение во время беременности (ОШ=5,37; 95% ДИ: 3,04–9,47;  $p < 0,001$ ), физический труд (ОШ=5,37; 95% ДИ: 1,97–14,63;  $p = 0,001$ ), хроническая артериальная гипертензия (ОШ=5,30; 95% ДИ: 2,81–10,11;  $p < 0,001$ ), сахарный диабет (ОШ=5,15; 95% ДИ: 1,27–23,59;  $p < 0,001$ ) и ожирение (ОШ=4,14; 95% ДИ: 2,32–7,39;  $p < 0,001$ ). Хронический пиелонефрит и кариес как факторы риска АГП в литературе последних пяти лет практически не исследовались.

Нами проведена дифференцированная оценка вклада различных форм никотинового воздействия: курение сигарет увеличивало риск АГП в 18,1 раза (95% ДИ: 2,34–139,16), электронных сигарет – в 5,2 раза (95% ДИ: 2,18–12,29), пассивное курение – в 3,9 раза (95% ДИ: 1,87–7,91). Механизм реализуется через вазоконстрикцию маточно-плацентарных сосудов, образование карбоксигемоглобина и прямое токсическое воздействие на трофобласт (Chen X. et al., 2026).

Употребление кофеина более 300 мг/сут являлось фактором риска АГП в сроке 28<sup>0</sup>–36<sup>6</sup> недель (ОШ=10,20; 95% ДИ: 1,26–82,88;  $p < 0,05$ ) и в доношенном сроке гестации (ОШ=10,90; 95% ДИ: 4,16–28,34;  $p < 0,001$ ). Данные результаты контраверсионны данным, полученными Brito Nunes C. et al. (2021), не обнаруживших связи употребления кофеина с риском. Хронический стресс был ассоциирован с АГП в любом гестационном сроке (ОШ=2,94; 95% ДИ: 1,73–5,12;  $p = 0,001$ ), при этом сила ассоциации снижалась с увеличением срока: от ОШ=3,12 (95% ДИ: 1,57–6,21) при АГП в 22<sup>0</sup>–27<sup>6</sup> недель до ОШ=2,43 (95% ДИ: 1,12–5,19) в доношенном сроке. Пациентки с АГП в два раза реже проходили прегравидарную подготовку (ОШ=1,95; 95% ДИ: 1,57–2,48;  $p = 0,001$ ) и позже вставали на учёт по беременности (Me=9,0; Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 8,0–14,0 против Me=9,0; Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 8,0–10,0;  $p = 0,003$ ). Тип ГСД не влиял на риск мертворождения ( $p = 0,827$ ), однако низкая комплаентность к терапии ГСД в доношенном сроке увеличивала риск более чем в 13 раз (ОШ=13,33; 95% ДИ: 3,05–58,31;  $p < 0,001$ ), что подтверждает критическую роль приверженности к лечению (Andrade C. et al., 2021).

При анализе акушерского анамнеза были выявлены значимые факторы риска АГП. Преждевременные роды в анамнезе повышали риск АГП во втором триместре более чем в 22 раза (ОШ=22,80; 95% ДИ: 4,83–107,73;  $p < 0,001$ ). Артифициальный аборт увеличивал риск у первородящих в доношенном сроке более чем в 6 раз (ОШ=6,21; 95% ДИ: 2,71–14,26;  $p = 0,015$ ), у повторнородящих – в 3 раза (ОШ=3,06; 95% ДИ: 1,69–5,53;  $p < 0,001$ ). Ранние репродуктивные потери увеличивали риск у первородящих в 5,2 раза (ОШ=5,18; 95% ДИ: 2,64–10,16;  $p < 0,001$ ). АГП в анамнезе встречалась исключительно у пациенток основной группы (5,0%;  $p < 0,001$ ). Срочные роды в анамнезе, напротив, являлись протективным фактором (ОШ=6,43 в пользу

живорождения;  $p < 0,001$ ). Полученные результаты подтверждаются данными ряда авторов (Girma D. et al., 2021; Feleke B. et al., 2021), однако противоречат исследованию, согласно которому мертворождение в анамнезе не было связано с АГП в последующую беременность (Gwako G. et al., 2022). Пациентки с АГП набирали в 2–2,5 раза больше баллов по шкале перинатального риска ( $Me=12,0$ ;  $Q_1-Q_3$ : 9,5–14,0 против  $Me=5,0$ ;  $Q_1-Q_3$ : 3,0–8,0;  $p < 0,001$ ).

Анализ осложнений беременности выявил триместр-специфичные закономерности. В первом триместре значимыми были анемия (ОШ=5,32; 95% ДИ: 3,24–8,75;  $p < 0,001$ ), острая респираторная вирусная инфекция с подъемом температуры (ОШ=5,29; 95% ДИ: 1,91–14,75;  $p = 0,003$ ), инфекции мочеполовых путей (ОШ=4,20; 95% ДИ: 1,73–10,11;  $p = 0,004$ ) и субклинический гипотиреоз (ОШ=3,71; 95% ДИ: 2,13–6,44;  $p = 0,002$ ). Во втором триместре на первый план выходили полимикробная флора цервикального канала (ОШ=8,80; 95% ДИ: 2,99–25,12;  $p < 0,001$ ), анемия (ОШ=7,98; 95% ДИ: 3,01–21,11;  $p < 0,001$ ) и инфекции мочеполовых путей (ОШ=5,42; 95% ДИ: 1,82–16,18;  $p = 0,005$ ). В третьем триместре – задержка роста плода (ОШ=9,56; 95% ДИ: 4,85–20,44;  $p < 0,001$ ), маловодие (ОШ=6,29; 95% ДИ: 2,97–13,34;  $p < 0,001$ ), анемия (ОШ=4,10; 95% ДИ: 2,21–7,62;  $p = 0,001$ ) и преэклампсия (ОШ=3,60; 95% ДИ: 2,23–5,81;  $p < 0,001$ ). Результаты согласуются с данными McClure E.M. et al. (2022) и Woo Y.Y. et al. (2023) о задержке роста плода в 50% случаев АГП. Доля полимикробной флоры снижалась с увеличением срока беременности: 88,5% при АГП в 22<sup>0</sup>–27<sup>6</sup> недель, 68,4% в 28<sup>0</sup>–36<sup>6</sup> и 33,3% в 37<sup>0</sup>–41<sup>6</sup> недель, что отражает смену ведущего патогенетического механизма от инфекционно-воспалительного к сосудисто-ишемическому.

При исследовании клинического анализа крови уровень гемоглобина был значимо ниже у пациенток с АГП в сроках 28<sup>0</sup>–36<sup>6</sup> и 37<sup>0</sup>–41<sup>6</sup> недель уже с первого триместра ( $p = 0,045$  и  $p = 0,010$ , соответственно), и эти различия прогрессивно нарастали ко второму ( $p = 0,016$  и  $p < 0,001$ ) и третьему ( $p = 0,014$  и  $p < 0,001$ ) триместрам. Данные согласуются с метаанализом Young M. et al (2023), продемонстрировавшим пятикратное увеличение риска АГП при снижении гемоглобина ниже 90 г/л. При бактериологическом исследовании у пациенток с АГП значимо чаще выявлялись *Streptococcus agalactiae* ( $p = 0,026$ ) и *Escherichia coli* ( $p = 0,004$ ), что согласуется с данными Gonçalves V.P. et al. (2022).

Масс-спектрометрический анализ протеома сыворотки крови позволил идентифицировать 49 белков, из которых 8 статистически значимо различались между группами с установлением триместр-специфичных паттернов (Таблица 1).

Для группы с АГП в сроках 22<sup>0</sup>–27<sup>6</sup> недель значимыми оказались пять маркеров: белок зоны беременности (PZP) – иммуносупрессивный гликопротеин, подавляющий выработку интерлейкина-2 и деградирующий провоспалительные цитокины; орозомукоиды 1 и 2 (ORM1, ORM2) – белки острой фазы воспаления с иммуномодулирующими свойствами; комплемент C4-

А – компонент классического и лектинового путей активации врождённого иммунитета, опосредующий формирование мембраноатакующего комплекса и повреждение трофобласта; гаптоглобин (НР) – белок, связывающий свободный гемоглобин при гемолизе и предотвращающий окислительное повреждение тканей.

Для группы с АГП в сроках 28<sup>0</sup>–36<sup>6</sup> недель значимыми оказались пять маркеров: ORM1; С4-А;  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы гемоглобина (НвА1, НвВ) – полипептиды, обеспечивающие транспорт кислорода в составе молекулы гемоглобина.

Для группы с АГП в сроках 37<sup>0</sup>–41<sup>6</sup> недель значимыми оказались четыре маркера: PZP; НвА1; НвВ; ингибитор интер-альфа-трипсина тяжёлой цепи Н4 (ИТН4) – гликопротеин, стабилизирующий внеклеточный матрикс и обладающий противовоспалительными свойствами.

В литературе биомаркеры для прогнозирования АГП ограничиваются преимущественно ангиогенными факторами, в частности плацентарным фактором роста (PlGF). Al-Fattah A. et al. (2024) показали, что при АГП, ассоциированной с плацентарной дисфункцией, уровень PlGF снижался ниже 5-го перцентиля для соответствующего гестационного срока: менее 30–40 пг/мл в первом триместре и менее 100 пг/мл во втором.

Таблица 1 – Протеомные маркеры при АГП: триместр-специфичные изменения

| Белок            | Патогенетическая роль         | АГП 22 <sup>0</sup> –27 <sup>6</sup> нед. | АГП 28 <sup>0</sup> –36 <sup>6</sup> нед. | АГП 37 <sup>0</sup> –41 <sup>6</sup> нед. |
|------------------|-------------------------------|---|---|---|
| PZP              | Иммunosupрессия               | ↓ в 3,6 раза<br>(p<0,001)                 | ↓ в 1,7 раза<br>(p<0,001)                 | ↑ в 2,0 раза<br>(p<0,001)                 |
| ORM1             | Воспаление                    | ↑ в 1,5 раза<br>(p<0,001)                 | ↑ в 1,4 раза<br>(p=0,001)                 | н/з                                       |
| ORM2             | Воспаление                    | ↑ в 1,3 раза<br>(p=0,042)                 | н/з                                       | н/з                                       |
| С4-А             | Активация системы комплемента | ↑ в 3,4 раза<br>(p<0,001)                 | ↑ в 1,2 раза<br>(p=0,049)                 | н/з                                       |
| НР               | Связывание гемоглобина        | ↑ в 1,6 раза<br>(p<0,001)                 | н/з                                       | н/з                                       |
| НвА ( $\alpha$ ) | Гипоксия                      | н/з                                       | ↓ в 3,6 раза<br>(p=0,021)                 | ↓ в 3,8 раза<br>(p<0,001)                 |
| НвВ ( $\beta$ )  | Гипоксия                      | н/з                                       | ↓ в 1,9 раза<br>(p<0,001)                 | ↓ в 5,9 раза<br>(p<0,001)                 |
| ИТН4             | Стабилизация матрикса         | н/з                                       | н/з                                       | ↓ в 2,48 раза<br>(p=0,017)                |

Примечание: PZP – белок зоны беременности; ORM1 – орозомукоид 1; ORM2 – орозомукоид 2; С4-А – комплемент С4-А; НР – гаптоглобин; НвА, НвВ –  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы гемоглобина; ИТН4 – ингибитор интер- $\alpha$ -трипсина Н4; ↑ – повышение; ↓ – снижение; н/з – различия незначимы.

Таким образом, совокупность выявленных протеомных изменений отражает три ключевых патогенетических механизма антенатальной гибели плода: ORM1 и ORM2 являются маркерами системного воспаления, комплемент C4-A и HP – активации врождённого иммунитета и гемолиза, PZP – иммунной дисрегуляции, HBA1 и HBV – хронической тканевой гипоксии, а ITIN4 – дестабилизации внеклеточного матрикса плаценты.

Морфологическое исследование последов по Амстердамским критериям показало, что воспалительные изменения любой локализации встречались при АГП почти в 5 раз чаще (ОШ=4,90; 95% ДИ: 2,01–11,85;  $p < 0,001$ ). Гистологические изменения представлены двумя морфологическими паттернами – воспалительным и сосудисто-ишемическим – с установленной триместр-специфичностью их соотношения (Таблица 2).

Таблица 2 – Триместр-специфичные гистологические паттерны при АГП

| Срок АГП                                  | Изменение                         | Ведущий паттерн       | ОШ    | 95% ДИ      | p      |
|---|-----------------------------------|-----------------------|-------|-------------|--------|
| АГП 22 <sup>0</sup> –27 <sup>6</sup> нед. | Децидуит                          | Воспалительный        | 6,60  | 1,97–21,91  | 0,002  |
|   | Интервиллузит/виллузит            | Воспалительный        | 13,00 | 1,61–103,93 | 0,015  |
|   | Хориоамнионит                     | Воспалительный        | 7,90  | 1,71–36,81  | 0,014  |
| АГП 28 <sup>0</sup> –36 <sup>6</sup> нед. | Множественные инфаркты            | Сосудисто-ишемический | 25,50 | 3,29–197,51 | <0,001 |
|   | Преждевременное созревание ворсин | Сосудисто-ишемический | 27,50 | 3,56–212,65 | <0,001 |
| АГП 37 <sup>0</sup> –41 <sup>6</sup> нед. | Незрелость ворсин                 | Сосудисто-ишемический | 37,26 | 8,39–165,46 | <0,001 |
|   | Мальформация сосудов матери       | Сосудисто-ишемический | 28,60 | 6,43–127,24 | <0,001 |
|   | Мальперфузия сосудов плода        | Сосудисто-ишемический | 7,90  | 2,49–24,70  | <0,001 |

Полученные данные согласуются с результатами ряда авторов. Stanek J. (2022) показал,

что фетальная сосудистая мальперфузия выявляется в 66% случаев АГП. Cersonsky T. et al. (2023) установили, что наиболее частыми гистологическими находками при АГП являлись материнская и фетальная сосудистая мальперфузия и хориоамнионит, причём их сочетание значимо увеличивало риск по сравнению с каждым паттерном в отдельности. Ни одно из опубликованных исследований не продемонстрировало столь чёткой стратификации гистологических паттернов по гестационному сроку.

На основании полученных данных была разработана схема патогенеза АГП (Рисунок 3). Патогенез АГП развивается по трём основным сценариям: инфекционно-воспалительный каскад (повышение ORM1, ORM2, инфекции мочеполовых путей, полимикробная флора цервикального канала, воспалительные изменения последа), активация системы комплемента (повышение С4-А), сосудисто-ишемические нарушения (снижение субъединиц гемоглобина, мальперфузия сосудов, инфаркты плаценты). Эти процессы формируют порочный круг, приводящий к необратимому повреждению плаценты.

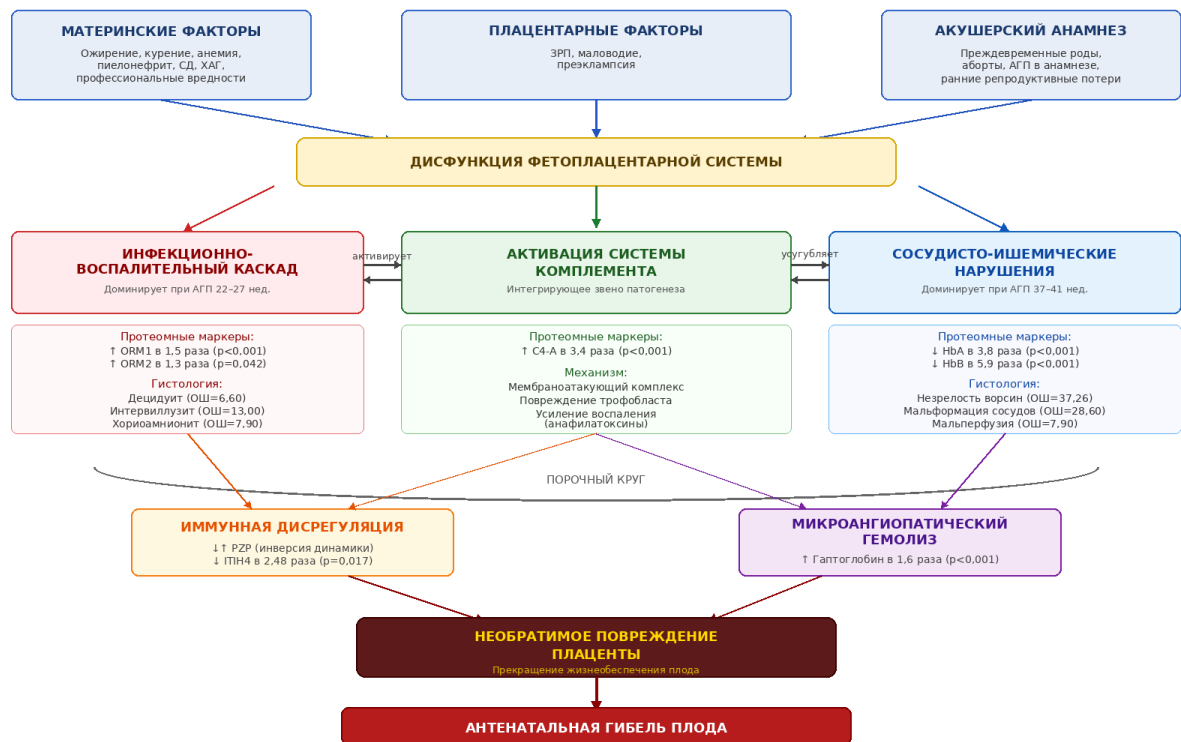


Рисунок 3 – Схема патогенеза АГП

На основе результатов исследования с помощью метода бинарной логистической регрессии были разработаны четыре математические модели прогнозирования АГП.

С использованием метода пошагового обратного отбора были определены 12 клинико-анамнестических предикторов АГП (Модель 1): баллы перинатального риска, АГП в анамнезе, срок постановки на учёт по беременности, преждевременные роды в анамнезе, ИМТ, прегравидарная подготовка, уровень гемоглобина, курение, хронический пиелонефрит,

профессиональные вредности, искусственный аборт и ранние репродуктивные потери. Полученная зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,936 + 0,38 \cdot X_{\text{БПР}} + 0,184 \cdot X_{\text{УЧЕТ}} + 0,12 \cdot X_{\text{ИМТ}} - 0,32 \cdot X_{\text{НЬ}} + 1,94 \cdot X_{\text{ХП}} + 1,37 \cdot X_{\text{АБОРТ}} + \\ 21,685 \cdot X_{\text{АГП}} + 2,34 \cdot X_{\text{ПР}} - 0,58 \cdot X_{\text{ПП}} + 1,22 \cdot X_{\text{КУР}} + 2,61 \cdot X_{\text{ПВ}} + 0,64 \cdot X_{\text{РРП}},$$

где P – вероятность АГП (%);  $X_{\text{БПР}}$  – баллы перинатального риска на момент постановки на учет по беременности;  $X_{\text{УЧЕТ}}$  – срок постановки на учет по беременности (недель);  $X_{\text{ИМТ}}$  – индекс массы тела на момент наступления беременности (кг/м<sup>2</sup>);  $X_{\text{НЬ}}$  – уровень гемоглобина при постановке на учет по беременности (г/л);  $X_{\text{ХП}}$  – хронический пиелонефрит (0 – нет, 1 – есть);  $X_{\text{АБОРТ}}$  – искусственный аборт в анамнезе (0 – нет, 1 – есть);  $X_{\text{АГП}}$  – антенатальная гибель плода в анамнезе (0 – нет, 1 – есть);  $X_{\text{ПР}}$  – преждевременные роды в анамнезе (0 – нет, 1 – есть);  $X_{\text{ПП}}$  – прегравидарная подготовка (0 – не проходила, 1 – проходила);  $X_{\text{КУР}}$  – курение до и/или во время беременности (0 – некурящие, 1 – курящие);  $X_{\text{ПВ}}$  – профессиональные вредности (0 – нет, 1 – есть);  $X_{\text{РРП}}$  – ранние репродуктивные потери в анамнезе (0 – нет, 1 – есть).

Установлено, что регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Принципиальная особенность модели состоит в том, что все предикторы доступны при первом визите и модель применима в учреждениях любого уровня.

Для оценки персонального риска АГП в зависимости от срока беременности у пациенток высокого риска по результатам первого скрининга (Модель 1) на основании клинических и протеомных данных методом бинарной логистической регрессии были разработаны три прогностические модели.

Методом пошагового отбора были отобраны 3 предиктора АГП в 22<sup>0</sup>–27<sup>6</sup> недель (Модель 2): нормированный коэффициент комплемента C4-A, НР и преждевременные роды в анамнезе. Полученная зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -7,45 + 21,71 \cdot X_{\text{C4A}} + 0,82 \cdot X_{\text{НР}} + 2,78 \cdot X_{\text{ПР}},$$

где P – вероятность АГП в сроке 22<sup>0</sup>–27<sup>6</sup> недель (%);  $X_{\text{C4A}}$  – нормированный коэффициент спектральной распространенности комплемента C4-A;  $X_{\text{НР}}$  – нормированный коэффициент спектральной распространенности гаптоглобина;  $X_{\text{ПР}}$  – преждевременные роды в анамнезе (0 – нет, 1 – есть).

Регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Модель 3 для определения риска АГП в 28<sup>0</sup>–36<sup>6</sup> недель включает 4 предиктора: баллы перинатального риска, нормированный коэффициент PZP, концентрацию белка в моче и статус курения. Полученная зависимость описывается уравнением:

$$P=1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 2,35 + 0,53 * X_{\text{БПР}} - 16,35 * X_{\text{PZP}} + 6,79 * X_{\text{БЕЛОК}} + 2,25 * X_{\text{КУР}},$$

где P – вероятность АГП в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель (%); X<sub>БПР</sub> – количество баллов по шкале перинатального риска; X<sub>PZP</sub> – нормированный коэффициент спектральной распространенности белка зоны беременности; X<sub>БЕЛОК</sub> – концентрация белка в моче (г/л); X<sub>КУР</sub> – курение во время беременности с учетом курения табака, электронных сигарет и пассивного курения (0 – нет, 1 – есть).

Регрессионная модель является статистически значимой (p < 0,001).

Модель 4 для определения риска АГП в 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель включает 6 предикторов: баллы перинатального риска, нормированные коэффициенты PZP, ORM2, HbA, HbB и анемию в третьем триместре.

Полученная зависимость описывается уравнением:

$$P=1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -15,95 + 0,87 * X_{\text{БПР}} + 8,87 * X_{\text{PZP}} + 10,02 * X_{\text{ORM2}} - 2,78 * X_{\text{HbA}} - 11,9 * X_{\text{HbB}} + 7,77 * X_{\text{АИШ}},$$

где P – вероятность АГП в сроке 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель (%); X<sub>БПР</sub> – количество баллов по шкале перинатального риска; X<sub>PZP</sub> – нормированный коэффициент спектральной распространенности белка зоны беременности; X<sub>ORM2</sub> – нормированный коэффициент спектральной распространенности орозомукоида 2; X<sub>HbA</sub> – нормированный коэффициент спектральной распространенности α-субъединицы гемоглобина; X<sub>HbB</sub> – нормированный коэффициент спектральной распространенности β-субъединицы гемоглобина; X<sub>АИШ</sub> – анемия в третьем триместре беременности (0 – нет, 1 – есть).

Характеристики разработанных моделей представлены в Таблице 3, а ROC-кривые – на Рисунке 4.

Таблица 3 – Характеристики математических моделей прогнозирования риска АГП

| Параметр          | Модель 1               | Модель 2                              | Модель 3                              | Модель 4                              |
|-------------------|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Срок применения   | Постановка на учёт     | 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> нед. | 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> нед. | 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> нед. |
| Число предикторов | 12                     | 3                                     | 4                                     | 6                                     |
| Тип предикторов   | Клинические            | Клинические, протеомные               | Клинические, протеомные               | Клинические, протеомные               |
| AUC (95% ДИ)      | 0,935<br>(0,913-0,956) | 0,958<br>(0,921-0,995)                | 0,991<br>(0,980-1,000)                | 0,994<br>(0,983-1,000)                |

## Продолжение таблицы 3

| Параметр   | Модель 1 | Модель 2 | Модель 3 | Модель 4 |
|--|----------|----------|----------|----------|
| Чувствительность, %  | 83,0     | 93,3     | 96,7     | 96,7     |
| Специфичность, %   | 88,0     | 95,0     | 96,7     | 100      |
| Диагностическая<br>эффективность, %  | 86,0     | 94,2     | 96,7     | 97,5     |
| R <sup>2</sup> Найджелкерка  | 0,694    | 0,796    | 0,907    | 0,931    |
| Порог P (cut-off)  | ≥0,47    | ≥0,52    | ≥0,50    | ≥0,65    |
| Бутстреп-смещение  | -0,003   | -0,001   | -0,004   | -0,001   |
| Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой. Бутстреп-анализ выполнен на 1000 выборках. |          |          |          |          |

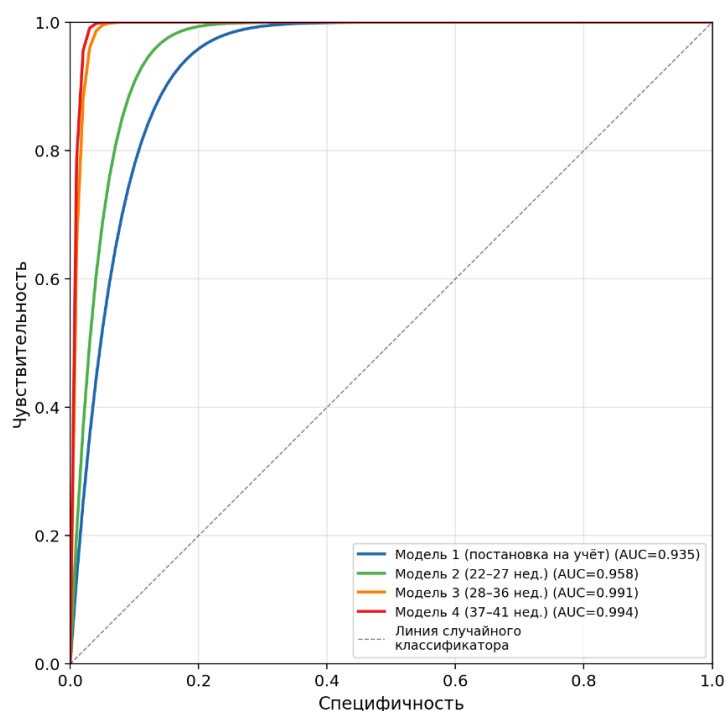


Рисунок 4 – ROC-кривые прогностических моделей риска АГП

Сравнительный анализ с литературой показал, что разработанные модели существенно превосходят существующие. Метаанализ Townsend R. et al. (2024) продемонстрировал, что AUC опубликованных моделей варьирует от 0,66 до 0,87. На национальном иранском регистре получен AUC=0,905, однако модель включала параметры родов, недоступные антенатально (Khatibi T. et al., 2021). В китайском исследовании получен AUC=0,807 со снижением до 0,749 при валидации (Chen X. et al., 2026). Модель Ashoor G. et al. (2022) выявляла 59–71% мертворождений при 10% ложноположительных результатов. При использовании PIGF достигнут AUC=0,879, но специфичность составила лишь 38,5% (Al-Fattah A. et al., 2024).

На основании разработанных моделей предложен персонафицированный алгоритм прогнозирования риска АГП (Рисунок 5).

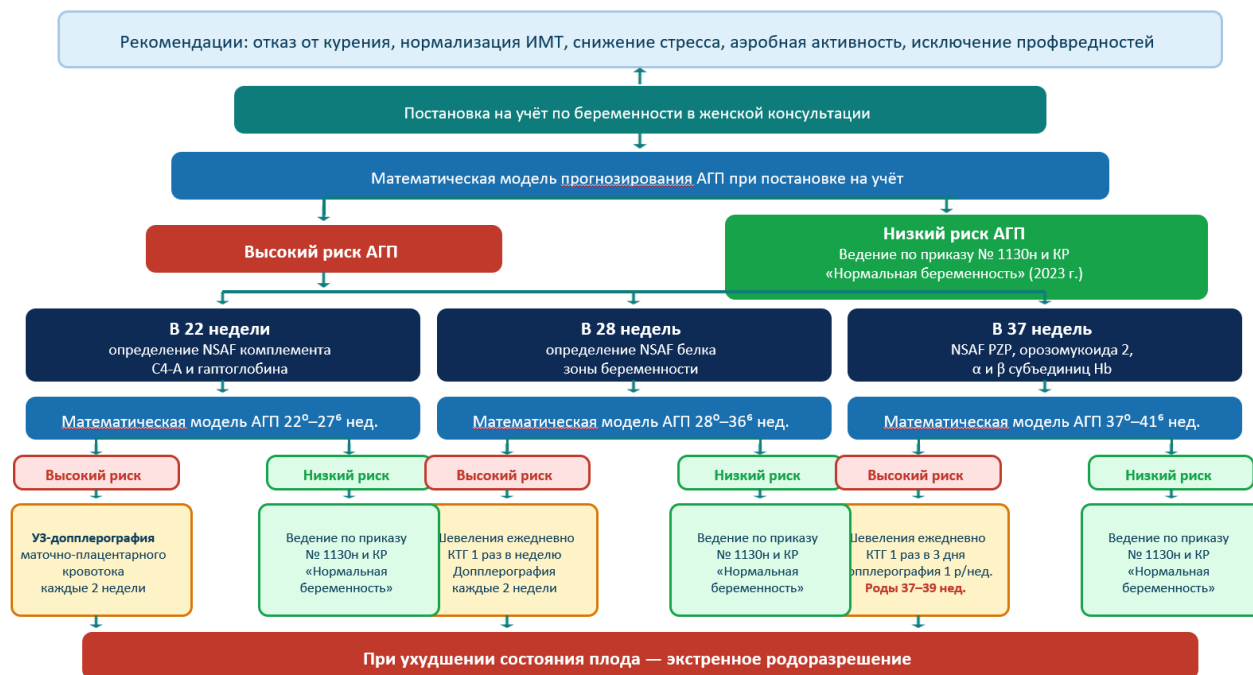


Рисунок 5 – Алгоритм персонафицированного прогнозирования риска АГП

При постановке на учёт применяется Модель 1; при высоком риске выполняется пересчёт с определением протеомных маркеров: в 22 недели – С4-А и НР (Модель 2), в 28 недель – PZP (Модель 3), в 37 недель – PZP, ORM2, НbА, НbВ (Модель 4). При высоком риске на каждом этапе назначается усиленное наблюдение: доплерография каждые 2 недели во втором и еженедельно в третьем триместре, кардиотография с 32 недель, ежедневный подсчёт шевелений. В доношенном сроке при высоком риске рекомендовано плановое родоразрешение в 37–39 недель.

Принципиальными отличиями предложенного подхода от существующих являются: многоэтапность – четыре последовательные модели с пересчётом риска; использование протеомных маркеров, охватывающих все три компонента патогенеза (воспаление, иммунная дисрегуляция, гипоксия); триместр-специфичность, учитывающая различия в механизмах АГП на разных сроках беременности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведённого исследования, можно заключить, что в основе патогенеза АГП лежит дисфункция фетоплацентарной системы, развивающаяся вследствие синергического взаимодействия инфекционно-воспалительного каскада, активации системы комплемента и сосудисто-ишемических нарушений, с закономерной сменой ведущего механизма от

воспалительного к сосудисто-ишемическому по мере увеличения гестационного срока.

Выявлены значимые клинико-anamnestические факторы риска, триместр-специфичные осложнения беременности, протеомные маркеры и гистологические паттерны АГП. Разработанные четыре математические модели прогнозирования с высокой чувствительностью (83,0–96,7%) и специфичностью (88,0–100%) продемонстрировали существенное превосходство над существующими моделями (AUC 0,935–0,994 vs 0,66–0,87). Предложенный персонализированный алгоритм прогнозирования риска АГП с четырьмя точками принятия решения, обеспечивает многоэтапное прогнозирование с нарастающей точностью.

На основании полученных результатов можно сделать следующие **выводы**:

1. Клинико-anamnestическими факторами риска АГП в порядке статистической значимости являются: преждевременные роды в анамнезе (ОШ=22,80; 95% ДИ: 4,83–107,73;  $p < 0,001$ ), профессиональные вредности (ОШ=11,76; 95% ДИ: 4,08–33,92;  $p < 0,001$ ), хронический пиелонефрит (ОШ=7,98; 95% ДИ: 3,01–21,11;  $p < 0,001$ ), анемия (ОШ=6,54; 95% ДИ: 3,31–9,29;  $p < 0,001$ ), искусственный аборт в анамнезе (ОШ=3,06; 95% ДИ: 1,69–5,53;  $p < 0,015$ ), курение во время беременности (ОШ=5,37; 95% ДИ: 3,04–9,47;  $p < 0,001$ ), физический труд (ОШ=5,37; 95% ДИ: 1,97–14,63;  $p = 0,001$ ), ХАГ (ОШ=5,30; 95% ДИ: 2,81–10,11;  $p < 0,001$ ), ранние репродуктивные потери в анамнезе (ОШ=5,18; 95% ДИ: 2,64–10,16;  $p < 0,001$ ), сахарный диабет (ОШ=5,15; 95% ДИ: 1,27–23,59;  $p < 0,001$ ), курение до беременности (ОШ=4,85; 95% ДИ: 2,74–8,61;  $p < 0,001$ ), ожирение (ОШ=4,14; 95% ДИ: 2,32–7,39;  $p < 0,001$ ) и мертворождение в анамнезе ( $p < 0,001$ ).

2. Течение беременности у пациенток с АГП характеризовалось более частой встречаемостью: в первом триместре – анемии (ОШ=5,32; 95% ДИ: 3,24–8,75;  $p < 0,001$ ), острой респираторной вирусной инфекции с подъемом температуры (ОШ=5,29; 95% ДИ: 1,91–14,75;  $p = 0,003$ ), инфекций мочеполовых путей (ОШ=4,20; 95% ДИ: 1,73–10,11;  $p = 0,004$ ) и субклинического гипотиреоза (ОШ=3,71; 95% ДИ: 2,13–6,44;  $p = 0,002$ ); во втором триместре – полимикробной флоры цервикального канала (ОШ=8,80; 95% ДИ: 2,99–25,12;  $p < 0,001$ ), анемии (ОШ=7,98; 95% ДИ: 3,01–21,11;  $p < 0,001$ ), инфекций мочевыводящих путей (ОШ=2,95; 95% ДИ: 1,11–7,91;  $p = 0,032$ ); в III триместре – задержки роста плода (ОШ=9,56; 95% ДИ: 4,85–20,44;  $p < 0,001$ ), маловодия (ОШ=6,29; 95% ДИ: 2,97–13,34;  $p < 0,001$ ), анемии (ОШ=4,10; 95% ДИ: 2,21–7,62;  $p = 0,001$ ) и преэклампсии (ОШ=3,60; 95% ДИ: 2,23–5,81;  $p < 0,001$ ).

3. Протеомный профиль пациенток с АГП отличается от протеома женщин с прогрессирующей беременностью по восьми белковым молекулам: PZP снижен в 3,6 раза во втором триместре и в 1,7 раза в 28<sup>0</sup>–36<sup>6</sup> недель ( $p < 0,001$ ), но повышен в 2 раза в доношенном сроке ( $p < 0,001$ ); ORM1 и ORM2 повышены в 1,3–1,5 раза ( $p < 0,001$ –0,042); комплемент C4-A повышен в 3,4 раза во втором триместре ( $p < 0,001$ ); НР повышен в 1,6 раза ( $p < 0,001$ );

субъединицы гемоглобина  $\alpha$  и  $\beta$  прогрессивно снижались начиная с 28 недель – в 3,6-5,9 раза ( $p < 0,001$ ); ITН4 снижен в 2,5 раза в доношенном сроке ( $p = 0,017$ ).

4. Гистологические изменения плаценты при АГП представлены двумя морфологическими паттернами – воспалительным и сосудисто-ишемическим – с установленной триместр-специфичностью их соотношения. При АГП в 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель доминировал инфекционно-воспалительный паттерн с полимикробной флорой в 88,5% случаев: децидуит (ОШ=6,60; 95% ДИ: 1,97–21,91;  $p = 0,002$ ), интервиллузит/виллузит (ОШ=13,00; 95% ДИ: 1,61–103,93;  $p = 0,015$ ) и хориоамнионит (ОШ=7,90; 95% ДИ: 1,71–36,81;  $p = 0,014$ ). При АГП в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель преобладал сосудисто-ишемический паттерн: множественные инфаркты (ОШ=25,50; 95% ДИ: 3,29–197,51;  $p < 0,001$ ) и преждевременное созревание ворсинчатого хориона (ОШ=27,50; 95% ДИ: 3,56–212,65;  $p < 0,001$ ). При АГП в доношенном сроке сосудисто-ишемический паттерн был максимально выражен: патологическая незрелость ворсинчатого хориона (ОШ=37,26; 95% ДИ: 8,39–165,46;  $p < 0,001$ ), мальформация сосудов матери (ОШ=28,60; 95% ДИ: 6,43–127,24;  $p < 0,001$ ) и мальформация сосудов плода (ОШ=7,90; 95% ДИ: 2,49–24,70;  $p < 0,001$ ).

5. Прогнозирование риска АГП эффективно при использовании разработанных четырех математических моделей: первая – на основании клинико-анамнестических факторов риска (чувствительность – 86,5%, специфичность – 88,0%), остальные – на основании серологических маркеров прогноза АГП с учетом срока беременности: в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель (чувствительность – 91,7%, специфичность – 96,7%); в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель (чувствительность – 96,7%, специфичность – 96,7%); в сроке 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель (чувствительность – 96,7%, специфичность – 100%).

6. Разработанный алгоритм персонифицированного прогноза, основанный на определении клинико-анамнестических и серологических предикторов и использовании предложенных прогностических моделей, позволяет выделить группу высокого риска АГП на прегравидарном этапе и во втором и третьем триместрах гестации.

Полученные данные позволяют сформулировать **практические рекомендации**:

1. На прегравидарном этапе необходимо рекомендовать всем пациентками: отказ от курения, употребление кофеина до 300 мг/день, нормализацию ИМТ, умеренную аэробную активность (150 минут в неделю), исключение профессиональных вредностей и стресса.

2. На этапе прегравидарной подготовки рекомендуется направлять пациенток к терапевту (при необходимости к другим смежным специалистам) с целью ранней диагностики и своевременного лечения экстрагенитальных заболеваний, санации очагов хронической инфекции.

3. При постановке на учет по беременности всем женщинам необходим скрининг с

использованием первой прогностической модели. При высоком риске антенатальной гибели плода по результатам скрининга при постановке на учет необходим пересчет риска в каждом триместре беременности. Для удобства практикующего врача следует использовать QR-код.



4. В 22 недели беременности производить плановый забор крови для масс-спектрометрического анализа сыворотки крови на определение комплемента C4-А и гаптоглобин с последующим использованием второй прогностической модели. При выявлении высокого риска мертворождения рекомендована УЗ-доплерография маточно-плацентарного кровотока 1 раз в 2 недели. Для удобства практикующего врача следует использовать QR-код.



5. В 28 недель беременности производить второй плановый забор крови для масс-спектрометрического анализа сыворотки крови на определение белка зоны беременности и определение белка в моче с последующим использованием третьей прогностической модели. При выявлении высокого риска мертворождения рекомендовано подсчет шевелений плода ежедневно, кардиотокография 1 раз в неделю, УЗ-доплерография маточно-плацентарного кровотока 1 раз в 2 недели. Для удобства практикующего врача следует использовать QR-код.



6. В 37 недель беременности производить третий плановый забор крови для масс-спектрометрического анализа сыворотки крови на определение белка зоны беременности, орозомукоида 2,  $\alpha$ - и  $\beta$ - субъединиц гемоглобина с последующим использованием четвертой прогностической модели. При выявлении высокого риска мертворождения рекомендовано подсчет шевелений плода ежедневно, кардиотокография 1 раз в 3 дня, УЗ-доплерография маточно-плацентарного кровотока 1 раз в неделю и плановое родоразрешение в 37–39 недель. Для удобства практикующего врача следует использовать QR-код.



**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные расширению представлений о патогенезе АГП и поиску новых методов профилактики.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Современный взгляд на причины антенатальной гибели плода / Е.В. Муковникова, А.А. Оразмурадов, М.Т. Хубецова [и соавт.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73, № 5. – С. 139-146. (перечень РУДН)

2. Риск антенатальной гибели плода в различные сроки гестации / Е.В. Муковникова, А.А. Оразмурадов, М.Т. Хубецова [и соавт.] // Доктор.Ру. – 2025. – Т. 24, № 5. – С. 12-17. (перечень РУДН)

3. Модель прогнозирования антенатальной гибели плода на сроках до 28 нед гестации / Е.В. Муковникова, А.А. Оразмурадов, О.К. Доронина [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2025. – Т. 13, № 5 – С. 49-54. (перечень РУДН)

4. Прогнозирование антенатальной гибели плода в доношенном сроке / Е.В. Муковникова, А.А. Оразмурадов, И.Н. Костин [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2025. – Т. 13, № 3. – С. 15-21. (перечень РУДН)

5. Морфологические изменения плаценты при антенатальной гибели доношенного плода / Е.В. Муковникова, А.А. Оразмурадов, М.Т. Хубецова [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2026. – Т. 14, № 5. – С. 15-21. (перечень РУДН)

6. Воспалительные изменения последа при антенатальной гибели плода до 28 недель гестации: исследование случай–контроль / Е.В. Муковникова, А.А. Оразмурадов, И.Н. Костин [и соавт.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2026. – Т. 75, № 1. – С. 56-63. (перечень РУДН)

7. Современный взгляд на патогенез поздних репродуктивных потерь / Д.М. Хусаинова, А.А. Оразмурадов, Е.В. Муковникова [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2026. – Т. 14, № 5. – С. 126-131. (перечень РУДН)

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА**

Патрина Екатерина Васильевна

(РОССИЯ)

Диссертация посвящена проблеме прогнозирования антенатальной гибели плода. В результате исследования существенно дополнены современные представления о патогенезе антенатальной гибели плода как триады синергически взаимодействующих компонентов – инфекционно-воспалительного каскада, активации системы комплемента и сосудисто-ишемических нарушений – с закономерной сменой ведущего механизма в зависимости от гестационного срока. Установлена триместр-специфичность факторов риска, осложнений беременности и гистологических паттернов повреждения плаценты. Получены приоритетные данные о патогенетической роли протеомных маркеров сыворотки крови матери (PZP, ORM1, ORM2, C4-A, гаптоглобин, субъединицы гемоглобина, ITIH4) в формировании дисфункции фетоплацентарного комплекса при мертворождении. Разработан персонифицированный алгоритм прогнозирования, включающий четыре последовательные математические модели с нарастающей точностью и доказана перспективность его использования для стратификации беременных высокого риска и оптимизации тактики наблюдения.

## **PREDICTION OF ANTENATAL FETAL DEATH**

Patrina Ekaterina Vasilievna

(RUSSIA)

The dissertation is dedicated to the problem of predicting antenatal fetal death. The study has substantially expanded current understanding of the pathogenesis of stillbirth as a triad of synergistically interacting components – the infectious-inflammatory cascade, complement system activation, and vascular-ischemic disturbances – with a consistent shift in the predominant mechanism depending on gestational age. Trimester-specific patterns of risk factors, pregnancy complications, and histological placental lesions have been established. Novel data have been obtained on the pathogenetic role of maternal serum proteomic markers (PZP, ORM1, ORM2, C4-A, haptoglobin, hemoglobin subunits, ITIH4) in the development of fetoplacental complex dysfunction in stillbirth. A personalized prediction algorithm comprising four sequential mathematical models with progressively increasing accuracy has been developed, and its potential for risk stratification of pregnant women and optimization of surveillance strategies has been demonstrated.