

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы»

*На правах рукописи*

**Патрина Екатерина Васильевна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

**Оразмурад Агамурад Акмамедович,**  
доктор медицинских наук, профессор

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГИБЕЛЬ ПЛОДА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Проблема оценки факторов риска и причин антенатальной гибели плода .....	14
1.2 Социальные факторы риска антенатальной гибели плода .....	17
1.3 Экстрагенитальные заболевания, ассоциированные с антенатальной гибелью плода .....	19
1.4 Инфекционные факторы риска антенатальной гибели плода .....	23
1.5 Акушерские факторы риска антенатальной гибели плода .....	28
1.6 Роль плаценты в антенатальной гибели плода.....	32
1.7 Современные возможности прогнозирования антенатальной гибели плода ...	35
Глава 2 ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, БАЗА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Дизайн, программа, материалы исследования .....	40
2.2 Методы исследования.....	42
2.2.1 Анкетирование и выкопировка из обменных карт .....	42
2.2.2 Лабораторные методы исследования .....	44
2.2.3 Гистологическое исследование.....	46
2.3 Статистическая обработка полученных результатов .....	46
Глава 3 КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.....	48
3.1 Возраст и антропометрические данные обследованных женщин .....	48
3.2 Социально-экономический статус обследованных женщин .....	50
3.3 Структура соматических заболеваний обследованных женщин .....	58
3.4 Репродуктивная функция и структура гинекологических заболеваний.....	64
3.5 Особенности течения беременности .....	70
Глава 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	79
4.1 Результаты лабораторных исследований.....	79
4.2 Масс-спектрометрический анализ.....	85
4.3 Результаты морфологического исследования последов .....	95
Глава 5 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА.....	106
5.1 Факторы риска антенатальной гибели плода .....	106

5.2 Прогнозирование риска антенатальной гибели плода .....	110
Глава 6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	131
Практические рекомендации.....	134
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137
Приложение А (справочное) .....	165
Приложение Б (справочное).....	167
Приложение В (справочное) .....	172

## ВВЕДЕНИЕ

**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 ее профилактики данного осложнения беременности остаются недостаточно изученными (Стеценко Н.А. и соавт., 2024; Han T.T. et al., 2024; Иванова О.Ю. и соавт., 2025; 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**:

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-анамнестических 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 работы.** Расширены и углублены имеющиеся представления о патогенезе АГП. Результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования, включая масс-спектрометрию. Выявлены клинико-анамнестические факторы риска антенатальных потерь. Доказана патогенетическая роль белков  $\alpha 2$ -гликопротеина, связанного с беременностью; орозомукоидов 1 и 2; комплемента 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 (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, акад. РАН, проф. В.Е. Радзинский) медицинского института (МИ) РУДН: родильный дом ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана; ГКБ № 29 имени Н.Э. Баумана женская консультация №12; (гл. врач – к.м.н. Бражник В.А., зам. главного врача по акушерству и гинекологии – Есипова Л. Н., зав. филиалом «Женская консультация» - к.м.н. Оразмурадова Л.Д.), родильный дом ГКБ им. А.К. Ерамишанцева (гл. врач – к.м.н. Габриелян А.Р., зам. главного врача по акушерству и гинекологии – д.м.н. Апресян С.В.); родильный дом ММКЦ «Коммунарка» (гл. врач – д.м.н. Проценко Д.Н., зам. главного врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. Данелян С.Ж.). 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 выявлены врожденные пороки развития плода, 31 отказалась участвовать в исследовании.

В основную группу включались пациентки с подтвержденной по данным УЗИ и УЗ-доплерографии 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 исследования включал 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.

### **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%-й ДИ: 3,01–21,11), искусственные аборты (ОШ=3,06; 95%-й 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%-й ДИ: 3,01–21,11), инфекции мочеполовых путей (ОШ=2,95; 95%-й ДИ: 1,11–7,91); в третьем триместре – задержки роста плода (ОШ=9,56; 95%-й 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 клиничко-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 (O1-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 (Odds ratio) с 95%-м доверительным интервалом (ОШ; 95%-й ДИ).

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

Для всех показателей статистически значимым различиями считался уровень  $p < 0,05$ .

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 полученной 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» (г. 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 180 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной методологии и дизайну исследования, четырех глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения и списка литературы. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 14 рисунками. Список литературы включает 226 источников, в том числе 209 иностранных.

## **Глава 1 АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГИБЕЛЬ ПЛОДА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Аntenатальная гибель плода (АГП) – это глобальный кризис в области здравоохранения, затрагивающий миллионы семей. Ежегодно в мире 1 из 72 младенцев рождается мертвым, что составляет около 2 миллионов мертворождений [209]. Частота мертворождаемости (определяемая как смерть плода на сроке 22 недель беременности и более) в России составляет 4,5 на 1000 рождений или 6,5 тысяч случаев АГП на 2023 год [209]. Среди стран с высоким уровнем дохода Россия занимает промежуточное положение по показателям мертворождаемости, уступая государствам Скандинавии (1,8-2,5 на 1000 рождений), но превышая показатели ряда стран Западной Европы [209].

Точные данные о статистике АГП трудно получить из-за занижения данных и различий в определениях в разных странах. Кроме того, уровень мертворождаемости трудно оценить, поскольку этот показатель не был включен Организацией Объединённых Наций в Цели развития тысячелетия и, следовательно, не был зарегистрирован в ряде стран, оставаясь невидимым аспектом неблагоприятных исходов беременности [105]. Несмотря на снижение числа мертворождений в мире примерно на 35% за последние два десятилетия, сохраняется выраженная глобальная асимметрия: свыше 80% всех случаев АГП приходится на государства с низким и средним уровнем дохода [81, 105]. Показатели варьируются от 22,8 на 1000 рождений в Западной и Центральной Африке до 2,9 в Западной Европе [105].

В настоящее время отсутствует единая классификация причин антенатальной гибели плода, что затрудняет анализ случаев мертворождаемости и возможных резервов ее снижения. Доля случаев с неустановленной причиной перинатальной смертности растет: в 2019 г. она составила 3,1%, в 2020 г. – 4,7% [11]. Несмотря на то, что показатель необъяснимых причин антенатальной гибели плода в Российской Федерации почти в три раза ниже по сравнению с зарубежными,

большая доля причин, связанных с асфиксией плода, лишает эти данные конкретики [2, 5].

За последние 20 лет коэффициент мертворождаемости в мире снижался на 2,3% в год по сравнению с ежегодным снижением неонатальной смертности на 2,9%, и младенческой – на 4,3% [209]. Тенденция к стагнации привела к увеличению инвестиций на глобальном и национальном уровнях, появилось несколько инициатив, призванных ускорить прогресс в сокращении мертворождений [208]. План действий «Каждый новорожденный» призывает каждую страну достичь к 2030 году показателя 12 мертворождений и менее на 1000 родов [208]. Если все страны достигнут целевой показатель ENAP, то до 2030 года можно предотвратить 2,6 миллиона мертворождений [208]. Кроме того, если к 2030 году уровень мертворождаемости достигнет или упадет ниже текущего среднего показателя в странах с высоким уровнем дохода (3 мертворождения на 1000 родов), можно спасти 8,4 миллиона жизней [208].

Существует ряд возможностей для сокращения мертворождений даже в странах с высоким экономическим развитием, а в условиях демографического кризиса в России, поиск путей прогнозирования АГП является особенно актуальным.

### **1.1 Проблема оценки факторов риска и причин антенатальной гибели плода**

Факторы риска АГП можно разделить на три основные категории: материнские, плодовые и плацентарные. Материнские факторы включают инфекционные причины, демографические факторы (возраст матери старше 35 лет) и неинфекционные заболевания [ожирение, сахарный диабет (СД), хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), преэклампсия (ПЭ), эклампсия, курение, употребление психоактивных веществ и алкоголя] [171]. Плодовые факторы, такие как гемолитическая болезнь плода, переносенная беременность, хромосомные аномалии (трисомия по 13, 18 и 21 парам хромосом) также ассоциированы с АГП

[52]. Плацентарные причины мертворождения включают в себя задержку роста плода (ЗРП) и аномалии пуповины (мальперфузия сосудов, истинный узел) [143].

Еще одна классификация факторов риска АГП основана на возможности их устранения: модифицируемые и не модифицируемые [188].

Учитывая, что причины АГП различаются в зависимости от срока беременности, можно предположить, что факторы риска также варьируют. Оценка факторов риска в широком гестационном диапазоне может затруднить понимание относительного вклада факторов риска в развитие АГП в определенные сроки беременности [221]. По данным Wolfson C. et al., частота инфекционных осложнений при АГП существенно варьировала в зависимости от гестационного срока: в группе мертворождений до 28 недель она составила 16,9%, тогда как после 28 недель – вдвое меньше (8,7%) [221]. Плацентарные причины, напротив, демонстрировали обратную закономерность: их удельный вес при АГП в недоношенном сроке достигал 20,9%, возрастая до 25,7% при доношенной беременности [221].

Существуют факторы, связанные с мертворождением, которые не были учтены ни в одном исследовании, например, прием пищевых добавок во время беременности. Пищевые добавки показали свое положительное влияние на здоровье новорожденных и детей, но ни в одном популяционном исследовании не изучалась потенциальная связь между нутритивной поддержкой и снижением частоты мертворождаемости [13, 56].

Факторы риска АГП довольно распространены, что затрудняет стратификацию риска мертворождения и его профилактику. Отчасти это связано с большим количеством мертворождений по необъяснимым причинам [100]. В исследовании Hosier H. et al. примерно 24% мертворождений остались необъяснимыми после стандартизированной оценки [100]. Другие имеющиеся данные свидетельствуют о том, что необъяснимые причины мертворождений составляют 41% в странах с низким уровнем дохода, 43,7% – со средним уровнем дохода и 32,1% – с высоким [23, 97]. Непонимание основных причин АГП

затрудняет достижение дальнейшего снижения коэффициента мертворождаемости.

Определение причины гибели плода является сложной задачей, особенно учитывая неоднородность данных и многофакторные процессы, связанные с мертворождением. Алгоритм оценки первоначальной причины смерти плода (INCODE) был разработан в качестве стандартизированной системы классификации для определения вероятных и возможных причин мертворождения на основе информации, собираемой во время родового наблюдения и клинической оценки АГП [181].

Заболевание считается вероятной причиной мертворождения, если оно с высокой долей вероятности может вызвать смерть плода. Если какое-либо состояние не было непосредственной причиной мертворождения, но, возможно, было вовлечено в патофизиологическую цепочку, которая привела к смерти плода, оно считается возможной причиной [140]. Однако алгоритм INCODE неточен для определения конкретной причины АГП из многих потенциальных.

Почти четверть АГП в странах с высоким уровнем дохода считаются потенциально предотвратимыми [145]. Наиболее распространенными причинами потенциально предотвратимых мертворождений является плацентарная недостаточность, проявляющаяся ЗРП и маловодием, гипертонические состояния во время беременности [145].

Надлежащая оценка для определения потенциальной причины мертворождения является одним из наиболее важных компонентов для дальнейшей профилактики [185]. Также понимание причин и патофизиологических путей АГП является обязательным условием для профилактики и снижения риска мертворождения в последующие беременности [185].

Оценка причины АГП является сложным процессом из-за полиэтиологичности данного заболевания и эмоциональных трудностей. Тем не менее, тщательная клиническая оценка АГП может выявить вероятную причину смерти в более чем 60% и возможную причину в более чем 80% [21]. Несмотря на эти данные, многие случаи мертворождения остаются необъяснимыми. Иногда это

связано с отсутствием надлежащей клинической оценки или присутствуют факторы, которые современные технологии пока не могут определить.

## 1.2 Социальные факторы риска антенатальной гибели плода

В современной литературе риск мертворождения и возраст матери соответствует бимодальному распределению. Mabweiru L. R. et al. продемонстрировали, что показатели мертворождаемости были самыми высокими среди лиц в возрасте до 15 лет (13,14 на 1000 рождений) и в возрасте 45 лет и старше (11,36 на 1000 рождений) [152]. Результаты Mforteh A. A. et al. показали другие результаты. Авторы выявили, что беременные младше 15 лет имели меньший риск АГП, чем женщины старше 35 лет после учета социально-демографических факторов [149]. Возраст матери 35 лет и выше был статистически значимым фактором риска АГП и в других исследованиях [7, 14, 136, 162, 186].

Данные о семейном положении могут быть полезны для выявления женщин с высоким риском мертворождения. Результаты исследований Kurpusamy P. et al. показали, что пациентки, которые не состояли в браке и/или не проживали с партнером, имели в 1,62 раз выше риск АГП по сравнению с замужними женщинами, проживающими с партнером [123].

С точки зрения образовательного статуса, исследование, проведенное Purbey A. et al. не продемонстрировало увеличения риска мертворождения в группах с более низким уровнем образования по сравнению с теми, кто учился в колледже и высших учебных заведениях. Авторы также сообщили, что не было статистически значимых различий в показателях АГП в зависимости от страхового статуса и дохода семей [175]. В исследовании Swain P. K. et al. сообщалось о высоком образовательном статусе среди женщин с АГП в анамнезе [198]. Сходные данные получены в работе McClure E. M. et al.: среди пациенток с АГП среднее образование имели 39%, высшее – 27% [144]. В исследовании Christou A. et al. низкий уровень образования был идентифицирован как самостоятельный фактор риска мертворождения; при этом отсутствие какого-либо образования

зафиксировано у 51,6% женщин с АГП, начальное образование — у 38,1%, среднее — у 8,2%, высшее — лишь у 2,2% [58]. Однако авторы также сообщили, что улучшение образовательного статуса не оказало влияния на здоровье матери и плода [58].

Курение считается одним из предотвратимых факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов. За последние 5 лет в мире было проведено множество исследований, большинство из которых показали, что курение представляет серьезную угрозу для здоровья, и эту проблему необходимо решать на уровне системы здравоохранения [55, 57, 95, 106, 187, 200]. В 2021 году уровень мертворождаемости в развитых странах среди женщин, куривших во время беременности (9,62 на 1000 рождений), был более чем в 1,5 раза выше, чем у некурящих (5,08) [95]. Ряд исследований показали, что как активное, так и пассивное курение является ведущим фактором риска АГП [15, 57, 95, 106, 187, 200]. В исследовании Christensen G. M. et al. риск мертворождения был выше при выкуривании  $\geq 10$  сигарет в день, в то время как в других исследованиях АГП было ассоциировано с курением уже одной и более сигарет в день [57, 106, 187, 200].

Как курение, так и употребление алкоголя во время беременности связано с плацентарной недостаточностью, возникающей из-за поражения спиральных артерий, плацентарной ишемии и эндотелиальной дисфункции [154]. Употребление алкоголя увеличивало риск врожденных пороков сердца, и эта связь была более выражена в сочетании с курением матери [167]. Исследование Odendaal H. et al. было сосредоточено на оценке связи между употреблением алкоголя, курением, их двойным воздействием на плод и риском мертворождения. Результаты показали, что риск АГП был в 3 раза выше при курении и употреблении алкоголя. Аналогичные результаты были получены в исследовании Godfrey V. et al. [86].

Результаты исследования Brink L. T. et al. показали, что беременные, употребляющие психоактивные вещества, имели в 2 раза выше риск мертворождения [45]. Odendaal H. et al. продемонстрировали, что в когорте пациенток с АГП 61% курили, 55% употребляли алкоголь, а 9% и 5% употребляли

марихуану и метамфетамин, соответственно [167]. Кроме того, Oni H. T. et al. обнаружили, что курящие беременные в 7 раз чаще, чем некурящие, употребляли алкоголь и/или наркотики [168].

Современные данные свидетельствуют о том, что увеличение концентрации загрязнителей воздуха и воздействие тепла, связанное с изменением климата, ассоциированы с неблагоприятными исходами беременности, включая мертворождение [44]. Márquez-Lázaro J. et al. сообщали о связи мелкодисперсных твердых частиц диаметром менее 2,5 мкм, озона и теплового воздействия с АГП [138]. Механизм неблагоприятного воздействия загрязнителей воздуха могут включать изменения в транспорте кислорода, повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты и плаценты и прямое токсическое воздействие на плод, при этом неблагоприятные эффекты могут одновременно реализовываться [138]. Анализ мертворождений, проведенный Quraishi S. M. et al., подтверждает воздействие загрязнителей воздуха на фето-плацентарную систему по сравнению с другими возможными причинами [138]. Chen C. et al., изучавшие эпидемиологию АГП, выявили, что после закрытия угольных электростанций произошло снижение частоты мертворождаемости на 27% [178]. Авторы также отметили, что беременные с астмой могут быть особенно восприимчивы к неблагоприятному воздействию мелкодисперсных твердых частиц [178].

### **1.3 Экстрагенитальные заболевания, ассоциированные с антенатальной гибелью плода**

Сахарный диабет увеличивает частоту неблагоприятных исходов беременности и родов [31, 196]. Краткосрочные осложнения включают макросомию, респираторный дистресс-синдром, неонатальную гипогликемию, госпитализацию в отделение интенсивной терапии новорожденных, мертворождение, ЗРП, врожденные аномалии плода, преждевременные роды (ПР), ПЭ и кесарево сечение (КС). В долгосрочной перспективе как матери, так и их дети имеют повышенный риск метаболических заболеваний [196].

Результаты большинства исследований показывают, что неблагоприятные исходы чаще встречались у женщин с прегестационным диабетом, чем с гестационным [92, 196]. Поскольку неблагоприятные исходы беременности тесно связаны с неадекватным гликемическим контролем, а первый триместр является критическим периодом для органогенеза, предполагалось, что гипергликемия до зачатия и длительное воздействия гипергликемии на эмбрион и плод могут способствовать внутриутробной гибели [92].

Гипергликемия стимулирует продукции активных форм кислорода, что способствует повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты и мембран клеток с последующей индукции апоптоза, вызывая пороки развития в органах развивающегося плода [120]. Аномалии плаценты и врожденные пороки развития являются явными факторами риска мертворождения, которые представляют собой часть спектра осложнений при диабетической беременности [120]. Необъяснимые мертворождения в доношенном сроке при наличии у матери диабета были связаны с гипергликемией, гиперинсулинемией, ацидемией плода, гипоксией, а также кардиомиопатией из-за отложения гликогена в миокарде [189, 207].

В исследовании Tsai H. J. et al. СД во время беременности считался вероятной причиной смерти в 4,1% мертворождений. Авторы сделали вывод, что строгий гликемический контроль до беременности с HgbA1c <7% и поддержание эугликемии может снизить риск мертворождения [207].

Распространенность гипертонических состояний среди беременных и женщин репродуктивного возраста неуклонно растет с каждым годом, как и смертность от их осложнений [30]. Акушерские осложнения могут включать ПЭ, эклампсию, острое нарушение мозгового кровообращения, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), острую почечную недостаточность, отек легких и послеродовое кровотечение [90, 124]. Пациентки с ХАГ имели более высокий риск осложнений у плода и новорожденных, включая АГП, ЗРП, врожденные аномалии и ПР [90]. Результаты исследования Sanusi A. A. et al. показали, что поддержание артериального давления ниже 140/90 у пациентов с ХАГ снижало частоту неблагоприятных исходов беременности, включая АГП

[180]. Atkinson J. A. et al. продемонстрировали, что ХАГ являлась причиной 5-22% тяжелой ПЭ, эклампсии и экстремально ранних ПР [37]. Стоит отметить, что относительный риск осложнений, ассоциированных с ХАГ во время беременности, был схожим во всех расово-этнических группах [37]. Более высокая доля других тяжелых акушерских осложнений – цереброваскулярных нарушений и отека легких – также была связана с ХАГ [127]. Кроме того, ХАГ являлась фактором риска осложнений со стороны плода и новорожденных, включая мертворождение [37,127]. Важно отметить, что ХАГ может быть не диагностирована во время планового дородового наблюдения из-за физиологического снижения артериального давления в течение первого и второго триместров беременности [180].

Ожирение – это неинфекционная пандемия, затронувшая более миллиарда людей во всем мире, в том числе и в России (36%) [3, 164]. Число россиян, страдающих ожирением, утроилось с 2000 года [3]. Женщины репродуктивного возраста не обошли стороной эту драматическую тенденцию – 20% страдают ожирением [3].

Материнское ожирение – фактор риска АГП, причем риск прямо пропорционально возрастает с увеличением индекса массы тела (ИМТ) [41]. В исследовании Maskeen A. D. et al. сообщалось, что снижение веса на 10% до зачатия снижает риск развития гестационного сахарного диабета (ГСД), ПЭ, ПР, макросомии и мертворождения в том числе [132]. Исследование Navaee M. et al. показало, что женщины, перенесшие бариатрическую хирургию до зачатия, имели более низкий риск АГП по сравнению с пациентками с ожирением [161]. Кроме того, повышенная физическая активность до зачатия была связана с низким риском развития ГСД и ПЭ [34]. Несколько зарубежных исследований также показали, что ожирение было ассоциировано с более чем двукратным увеличением риска мертворождения по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ [19, 132].

Избыточный гестационный прирост массы тела также ассоциировался с повышенным риском мертворождения – преимущественно у пациенток с ожирением и морбидным ожирением [81]. Вместе с тем Johansson et al. установили

противоположную закономерность: нежелательные последствия чрезмерной прибавки массы тела в отношении риска АГП проявлялись исключительно у женщин с исходно нормальным ИМТ [111]. Eberle A. et al. продемонстрировали, что аналогичное превышение рекомендованных весовых прибавок у пациенток с ожирением вдвое увеличивало вероятность внутриутробной гибели плода [74]. Помимо этого, авторами была установлена отчетливая гестационная зависимость: риск АГП, ассоциированный с ожирением, существенно возрастал после достижения 39 недель беременности [74].

Неясно, играет ли ожирение роль в АГП при отсутствии сопутствующих заболеваний, таких как ХАГ, ПЭ или СД. Vats H. et al. показали, что не было различий в частоте мертворождения у пациенток с и без ожирения на фоне ПЭ и СД [212]. Авторы также предположили, что двукратное повышение риска АГП у беременных с ожирением объясняется наличием сопутствующих заболеваний [212].

Связь между ожирением и мертворождаемостью подтверждена в литературе, но независимая роль ожирения в развитии АГП остается неизвестной [190, 212]. Сопутствующие состояния при ожирении, такие как ПЭ и СД, являются факторами, осложняющими определение взаимосвязи между ожирением и мертворождаемостью [190].

Анемия занимает лидирующее положение в структуре микронутриентной недостаточности у беременных женщин. [39]. Достигнутый к 2025 году прогресс отстает в достижении целевого показателя, поставленного на 65-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения, который направлен на сокращение распространенности анемии у женщин репродуктивного возраста на 50% [222, 223]. Рекомендации о пороговом значении гемоглобина 110 г/л для определения анемии во время беременности по-прежнему не имеют доказательств, и для их подтверждения необходимы многоцентровые исследования. Pavord S. et al, выявили высокий риск анемии у беременных в возрасте от 15 до 28 лет [173]. Также авторы обнаружили связь между анемией во время беременности и неблагоприятными исходами беременности, которые различались в зависимости от

степени тяжести анемии [173]. В отношении мертворождения повышенный риск был обнаружен у пациенток с умеренной и тяжелой анемией [173].

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи анемии и АГП, пока не ясны. Анемия во время беременности является результатом снижения синтеза гемоглобина из-за недостаточной биодоступности питательных веществ и гемодилюции [125, 165]. Снижение до относительно низкого уровня гемоглобина во время беременности отражает увеличение объема плазмы, что снижает вязкость крови, увеличивает маточно-плацентарный кровоток и перфузию в матке и сопровождается увеличением сердечного выброса и снижением периферического сопротивления [125]. Surekha M. V. et al. было обнаружено, что железодефицитная анемия была связана с гиперплазией плаценты, усилением ангиогенеза и усилением регуляции плацентарных транспортных систем, для лучшего снабжения плода кислородом и питательными веществами [197]. Несмотря на вышеописанные адаптации, чрезмерно низкие концентрации гемоглобина могут превышать способность физиологической компенсации и приводить к неблагоприятным исходами беременности, включая АГП [197].

Другие экстрагенитальные заболевания также были связаны с мертворождением и описаны в единичных исследованиях. К ним относятся системная красная волчанка, хронический пиелонефрит и гипотиреоз [83]. Серповидноклеточная анемия, характеризующаяся хронической гемолитической анемией и вазоокклюзионными осложнениями, была ассоциирована с повышенным риском мертворождения с относительным риском 3,99 [204].

#### **1.4 Инфекционные факторы риска антенатальной гибели плода**

Влияние широко распространенных, но часто не диагностированных инфекций, недооценено [3, 16, 17, 53, 142]. Существуют значительные пробелы в понимании роли инфекции в акушерских осложнениях, в частности, в развитии АГП. Есть несколько современных работ, оценивающих влияние инфекционных

факторов на мертворождаемость с использованием оценки широкого спектра патогенов [3, 70, 104, 127, 179, 183, 184, 191].

Цитомегаловирус является распространенной внутриутробной инфекцией (50-95% беременных женщин имеют антитела к цитомегаловирусу) [191]. Около одной трети первичных цитомегаловирусных инфекций у матери передаются плоду и являются одной из самых частых причин врожденных аномалий [191]. Исследование Song X. et al. показало, что 8% мертворождений, вызванных инфекцией, вероятно, были связаны с инфицированием этим вирусом [191]. Тем не менее, систематическая документация цитомегаловирусной инфекции и ее связи с АГП не проводилась.

Патогенные флавивirusы, включая вирусы Зика и Денге, были связаны с мертворождением в отчетах о серии случаев [127, 179, 184, 191]. До 2015 года вирус Зика проявлялся как легкое, самокупируемое заболевание [127]. Однако в Бразилии в 2015 году вспышка вируса Зика и его связь с фетальной микроцефалией вызвали обеспокоенность о его влиянии на исходы беременности, в частности предполагалось, что вирус мог вызвать АГП [127]. Заболеваемость вирусом Денге, которая увеличивается по всему миру, также имеет причинно-следственную связь с антенатальными потерями [179, 184]. В исследовании Rathore S. S. et al. было обнаружено, что при лихорадке Денге риск АГП увеличивается в 5 раз [179].

Течение гепатита, в зависимости от штамма и тяжести болезни, варьируется от доброкачественного до приводящего к материнской и перинатальной смертности [104]. Вирусы гепатита В (HBV), С (HCV) и Е (HEV) могут передаваться вертикально, что создает риск неблагоприятных исходов беременности [54, 96, 176, 217]. Вирус гепатита Е (HEV) является причиной острого гепатита во всем мире и вызывает ежегодно более 3000 мертворождений [176]. HEV является эндемичным во многих странах с низким и средним уровнем дохода, однако передается во время эпидемий по всему миру [176]. В зоне Субсахарной Африки распространенность антител к HEV у матерей достигает до 85% [57]. HEV также распространен во многих странах Азии [176]. В исследовании, включающим почти 2000 женщин в Китае, антитела к HEV были

обнаружены у 20% беременных [176]. Qian Z. et al. продемонстрировали, что если острый вирусный гепатит возникал во время беременности, то почти у половины (46%) женщин беременность заканчивалась выкидышем или АГП [176]. В отличие от HEV, HBV и HCV не были связаны с повышенным риском мертворождения, однако были ассоциированы с другими неблагоприятными исходами беременности, включая самопроизвольный выкидыш [54, 96, 217].

Увеличение охвата антиретровирусной терапии повысило продолжительность жизни женщин, зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [104]. В мире около 37 миллионов человек имеют ВИЧ-инфекцию. Ежегодно регистрируется два миллиона новых случаев инфицирования, а половина из них происходит у женщин репродуктивного возраста [104]. ВИЧ-инфекция, особенно при высоких вирусных нагрузках, может увеличить риск мертворождения [104, 139]. Результаты исследования Maswime S. et al. показали, что риск мертворождения увеличивался в 2,7 раза при носительстве ВИЧ инфекции, по сравнению со здоровыми беременными [139]. Наивысшие риски наблюдаются у женщин с тяжелой формой заболевания, не получающих антиретровирусную терапию и с сопутствующими инфекциями, включая цитомегаловирус, HCV, малярию и активный туберкулез [139].

Ряд авторов связывают неблагоприятные исходы беременности с новыми штаммами гриппа, ассоциированными с пандемиями. В странах с высоким уровнем дохода тяжелое течение гриппа А (H1N1) во время беременности было связано с мертворождением [51, 215, 216]. В исследовании Wang R. et al. было выявлено, что риск АГП увеличивался в 5 раз при инфицировании H1N1 во время беременности [216].

Среди вирусных патогенов, негативно влияющих на исходы беременности, особого внимания заслуживают коронавирусы: возбудители ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), а также SARS-CoV-2 – возбудитель COVID-19, – все три ассоциированы с развитием АГП и иных акушерских осложнений [71, 77].

Поскольку SARS-CoV продолжает циркулировать, существует ограниченное количество данных, описывающих вертикальную передачу вируса [71].

Известно, что краснуха в первом триместре связана с врожденными аномалиями плода и, впоследствии, с мертворождением [146]. В большинстве регионов эта вирусная инфекция была устранена с помощью вакцинации женщин [169]. Однако отчеты из стран Африки к югу от Сахары указывают на то, что краснуха не сдает позиций [36, 114, 138 226]. Например, в Нигерии, где вакцинация не является рутинной, 5% беременных оказались восприимчивыми к этому вирусу [226]. Вспышки краснухи могут происходить в регионах с низким уровнем вакцинации, а также в условиях распространения антипрививочных движений в странах с высоким уровнем дохода. Во время вспышки краснухи в Намибии в 2009-2010 годах, у заболевших женщин риск мертворождения увеличился в 65 раз [138].

Инфицирование парвовирусом B19 может быть связано с мертворождением во II триместре беременности [107, 112, 163]. Основываясь на исследованиях, проведенных в странах с высоким уровнем дохода, женщины, подвергшиеся воздействию парвовируса B19 во II триместре беременности, имели 30% риск вертикальной передачи и гибели плода [107, 163].

Стрептококк группы В (СГВ) может инфицировать плод как во втором, так и в третьем триместре, что приводит к АГП или неонатальной инфекции [88]. В 2023 году в мире было зарегистрировано около 57000 мертворождений, связанных с СГВ [88]. В исследовании Gonçalves V. P. et al. было показано, что колонизация СГВ матери была связана с увеличением риска мертворождения в 7,6 [88].

От 1 до 5% всех беременных женщин инфицированы сифилисом, при этом в некоторых странах с низким и средним уровнем дохода сообщается о показателях до 25% [73, 131]. Несмотря на эффективные методы диагностики и лечения, нелеченный сифилис остается одной из причин АГП [131]. Сифилис является причиной около 8% всех мертворождаемостей в мире [73]. Скрининг на сифилис – первый шаг к лечению, часто имеет низкий показатель охвата беременных в странах с низким и средним уровнем дохода. ВОЗ подчеркивает необходимость

устранения передачи сифилиса от матери к плоду через простые методы диагностики и лечение пенициллином [131].

Другие бактериальные инфекции, такие как *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* также были связаны с мертворождением в ряде исследований [60, 80, 99]. В исследовании Hookham L. et al. тестировались необъяснимые случаи мертворождения на ряд бактериальных патогенов [99]. Авторами были обнаружены *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* и *Enterococcus faecalis* как причины АГП [99]. Поскольку беременные женщины не проходят систематическое тестирование на эти инфекции, степень их связи с мертворождением неизвестна.

Неблагоприятные исходы беременности, включая низкую массу при рождении, чаще встречались у женщин с активной формой малярии [150]. Большинство исследований включали женщин в интранатальном периоде или в доношенном сроке беременности, вследствие чего данные по мертворождениям в сроке до 37 недель ограничены. Однако в метаанализе Das J. K. et al. был выявлен почти двукратный риск мертворождения при инфицировании малярией во время беременности [63]. Воспаление плаценты являлось причиной большинства мертворождений, вызванных этим простейшим [63]. Поскольку в малярийных регионах женщины, как правило, поздно обращаются за дородовым наблюдением, истинный показатель инфицирования и мертворождений неизвестен.

Первичное инфицирование *Toxoplasma gondii* во время беременности ассоциировалось с единичными случаями мертворождения [67]. Частота встречаемости данной инфекции во время беременности варьирует от 5% до более 90% [67].

Учитывая широкий спектр патогенов, влияющих на исходы беременности, существует ряд факторов, влияющих на то, будет ли материнская инфекция передана плоду, приведя к его гибели [26]. Путь микроорганизмов к плоду может проходить либо через плаценту при вертикальной передаче, либо восходящим путем из влагалища через мембраны в амниотическую жидкость [26]. Некоторые инфекции, такие как малярия, могут вызвать гибель плода путем повреждения

плаценты [150]. Другим фактором является вирусная или бактериальная нагрузка, которая достигает плод [26]. Также важен гестационный возраст плода на момент инфицирования [26]. Например, *Toxoplasma gondii* вызывает врожденные аномалии в первом триместре, в то время как инфекция парвовирусом В19 наиболее опасна во втором, так как объем циркулирующей крови в этом сроке быстро увеличивается [112, 138]. Наконец, наличие более чем одной инфекции во время беременности может увеличить риск неблагоприятных исходов, как это наблюдается при ВИЧ [139].

Стратегии снижения мертворождений, вызванных инфекцией, включают как профилактику, так и лечение. Меры профилактики могут включать методы снижения контакта с инфекционным агентом, соблюдение гигиены и вакцинацию женщин. Идентификация инфекции по клиническим симптомам или с помощью специфических тестов и эффективное лечение являются еще одной стратегией снижения АГП [26].

### **1.5 Акушерские факторы риска антенатальной гибели плода**

Сами по себе первые роды, а также репродуктивные потери в анамнезе независимо друг от друга увеличивают риск АГП [87]. Согласно исследованию McClure E. M. et al. анамнез о предыдущих беременностях считался самым сильным фактором риска антенатальных потерь [143]. Риск мертворождения у первородящих был в 1,98 раз выше, чем у повторнородящих без предыдущих антенатальных потерь, а у первородящих с предыдущими ранними репродуктивными потерями риск АГП увеличивался в 3,1 раза. Результаты исследования Woo Y. Y. et al., напротив, показали более высокую распространенность мертворождений к повторнобеременным женщин [117]. Авторы также продемонстрировали, что аборт в анамнезе наблюдались у каждой пятой пациентки с АГП [42].

ВОЗ объявила о важности дородового ухода и рекомендовала не менее 8 антенатальных визитов во время беременности [219]. В исследовании Enns J. E. et

al. первая явка во втором триместре была связана с увеличением риска мертворождения на 5% [76]. Mustafa A. et al. сообщили, что только 10,6% пациенток посещали женскую консультацию 8 и более раз, а 68,4% менее 4 раз за беременность [158].

Частота ПЭ составляет в среднем 5% во всем мире и осложняет течение беременности, родов и послеродового периода [66]. ПЭ классифицируется как ранняя и поздняя, в зависимости от того, развивается она до или после 34 недель гестации [6, 133]. Несмотря на то, что признаки этих двух состояний схожи, они оказывают разное влияние на беременную и плод, а также имеют разные биохимические маркеры и клинические особенности [133]. Еще одно различие между ними заключается в том, что ранняя ПЭ в отличие от поздней осложняется ЗРП [133]. В исследовании Magee L. A. et al. ПЭ была наиболее частым осложнением беременности у пациенток с АГП, за ним следовали холестаза (10,52%) и ГСД (3,94%). Распространенность ПЭ среди женщин с мертворождением (19%) соответствовала результатам исследования Vera-Ronce V. J. et al., в котором сообщалось о 16,5%, но была значительно ниже, чем сообщалось по данным исследования McClure et al. (37%) [143].

Инвазия трофобласта в эндометрий имеет важное значение для адекватного кровоснабжения плода во время беременности. Трофобласт способствует ремоделированию спиральных артерий матки в сосуды с низким сопротивлением. Вегетативная иннервация гладкомышечных клеток также исчезает, что еще больше снижает сосудистое сопротивление [194, 213]. При ПЭ инвазия вневорсинчатого трофобласта в миометрий недостаточна, что приводит к образованию сосудов меньшего диаметра, с высокой резистентностью по сравнению с нормальной беременностью. Кроме того, маточно-плацентарные артерии при ПЭ не могут поддерживать адекватную перфузию самой плаценты для поддержания жизнеспособности плода, что приводит к её прогрессирующему повреждению из-за ишемии и гипоксии [47]. Плацента в условиях гипоксии высвобождает вазоактивные факторы, такие как фактор некроза опухоли, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (также известная как плацентарный фактор роста

(PIGF)) и растворимый эндоглин. Эти субстанции способствуют эндотелиальной дисфункции и повышению сосудистого сопротивления [47,194].

Одним из ключевых патогенетических механизмов ПЭ является избыточная генерация активных форм кислорода (АФК) в плацентарной ткани [93]. В условиях физиологически протекающей беременности нарастающий кислородный запрос со стороны материнского организма и плода интенсифицирует митохондриальное дыхание, закономерным следствием чего служит образование АФК, в частности супероксид-аниона [93]. В норме эти молекулы выполняют регуляторные функции: участвуют в поддержании клеточного энергообмена, управляют циклами пролиферации и апоптоза, модулируют внутри- и межклеточную сигнализацию через редокс-зависимые механизмы [93, 155, 177]. Плацентарные АФК физиологически присутствуют на всём протяжении гестации, обеспечивая реплицирование, дифференцировку и созревание клеток, необходимые для нормального эмбрионального развития [155]. При ПЭ, однако, редукция маточно-плацентарного кровотока нарушает равновесие между продукцией АФК и антиоксидантной защитой: возникающий окислительный стресс запускает воспалительный каскад и апоптоз синцитиотрофобласта [33]. Помимо этого, избыток АФК оказывает прямое повреждающее действие на сосудистое русло — подавляет ремоделирование спиральных артерий плацентарной площадки, индуцирует гипертрофию гладкомышечного слоя и усиливает гибель эндотелиальных клеток [33].

Эндотелий сосудов матери является важной мишенью для факторов, индуцирующих ПЭ, а эндотелиальная дисфункция связана с АГП, сердечно-сосудистыми заболеваниями, кардиометаболическими и церебральными нарушениями как у матери, так и у плода [101].

Эклампсия является жизнеугрожающим осложнением беременности, которое развивается у 0,8% беременных с ПЭ и сопровождается судорожным синдромом [131]. HELLP синдром является тяжелым осложнением ПЭ или эклампсии, вызывающим гемолиз, дисфункцию печени и тромбоцитопению [79]. Его частота составляет 0,1-0,6% от всех беременностей и развивается у 4-12%

пациенток с ПЭ [131]. McClure et al. показали, что распространенность тяжелой ПЭ/эклампсии и ПОНРП составляли 29% и 17,17% у женщин с АГП [143]. Кроме того, авторы сообщили о ЗРП в 50% всех мертворождений [143]. Полученные данные были значительно выше по сравнению с результатами Das R. et al. (4.16%) [64]. Результаты исследования Woo Y. Y. et al. показали, что ПЭ, эклампсия, ПОНРП, ПР и ЗРП были основными факторами риска мертворождения [42].

Результаты, полученные Gwako G. N. et al. показали, что ПР в анамнезе увеличивали риск мертворождения в последующие беременности [94]. Напротив, Agena A. G. et al. указали на более низкий риск мертворождения у женщин с ПР в анамнезе [94]. Вероятно, связь между ПР и АГП можно объяснить отсутствием квалифицированной акушерской помощи. Кроме того, положительная корреляция между ПР и АГП в первом исследовании может быть связана с ограниченными ресурсами и нехваткой специалистов в регионе.

ГСД является одним из распространенных осложнений беременности, затрагивающим 6-25% беременных женщин в зависимости от диагностических критериев. По оценкам экспертов, в 2021 г. во всем мире 21,1 миллионов (16,7%) живорождений были связаны с диабетом, из которых 80,3% с ГСД [108]. Нормальная беременность характеризуется инсулинорезистентностью и требует повышенной секреции инсулина для поддержания нормогликемии [20, 108]. ГСД возникает при отсутствии способности к компенсаторному ответу  $\beta$ -клеток. [135].

ГСД увеличивает риск неблагоприятных неонатальных и материнских исходов примерно в 1,5-3 раза несмотря на то, что такие осложнения как гипертензивные расстройства беременности и макросомия могут быть снижены на 50% при соответствующем лечении [135]. Потенциальный риск мертворождения при ГСД может быть снижен за счет адекватного гликемического контроля, а также программированных родов [135]. Несмотря на противоречивые данные и гетерогенность существующих исследований, женщинам с ГСД рекомендуют индукцию родов в 38-40 недель беременности с целью потенциального снижения риска АГП [92,117, 135].

Известно, что предсуществующий СД пятикратно повышает риск АГП [192]. Однако литературные исследования, касающиеся частоты мертворождений у женщин с ГСД, показали неоднозначные результаты. Многие из ранее опубликованных исследований, которые предполагали связь между ГСД и мертворождением, были проведены в то время, когда женщины с подозреваемым ранее существующим СД не исключались из определения ГСД. Основываясь на противоречивых данных, в настоящее время неясно, повышает ли ГСД риск АГП. Несколько исследований показали, что ГСД повышает риск мертворождений, хотя этот риск не столь высок, как при беременности с СД [118, 192]. Такая непоследовательность в проведенных исследованиях могла быть обусловлена изменчивостью в сроках гестации, выбранных для определения АГП и разнообразием диагностических критериев, используемых для диагностики ГСД. Кроме того, некоторые факторы риска АГП, такие как ожирение, возраст матери старше 35 лет, чрезмерная прибавка массы тела во время беременности являются независимыми и могли потенциально привести к переоценке связи между ГСД и АГП [118]. Мета-анализ Ye W. et al., включающий более 69 миллионов женщин показал, что ГСД не был связан с повышенным риском мертворождения. Однако авторы обнаружили повышенный риск АГП при ГСД в исследованиях, которые ограничили своё определение мертворождения только теми случаями, которые происходили в срок  $\geq 28$  недель беременности и в исследованиях низкого качества [224]. Однако Voriboonhirunsarn D. et al. выявили, что женщины с ГСД, манифестирующим до 24 недель гестации имеют повышенный риск АГП по сравнению с женщинами с ГСД, развившемся в 24-26 недель [43]. Это подчеркивает актуальность диагностики гликемии на ранних сроках беременности.

### **1.6 Роль плаценты в антенатальной гибели плода**

Плацентарные нарушения считаются второй по распространенности категорией вероятных причин АГП, на долю которых приходится почти 24% всех мертворождений. Нарушения плаценты включают в себя аномалии

кровообращения, плацентарную недостаточность и аномальное созревание плаценты [82].

Ряд авторов описывали несколько грубых аномалий плаценты, которые были связаны с мертворождением, включая ПОНРП, хориоангиому, аномалии пуповины.

ПОНРП ассоциировалась со значительным риском АГП (3,4-51,8%) и диагностировалась в 5-10% мертворождений [121]. Риск мертворождения из-за ПОНРП увеличивался при центральной отслойке и при отслойке более 45% [121, 214]. В исследовании Stabile G. et al. описывалась АГП на фоне хориоангиомы из-за значительных гемодинамических нарушений и кровотечения [193].

Аномалии пуповины выявляются в 10-19% всех мертворождений и 28% на сроке 32 недели и позже [16, 137]. Окклюзия пуповины может произойти при обвитии, истинном узле и выпадении петли пуповины [137]. Тем не менее, Cersonsky T. E. K. et al. показали, что мертворождение составляло 0,7 % от общего числа рождений, а обвитие пуповины вокруг шеи плода не увеличивало риск АГП. Кроме того, обвитие пуповины было распространено в 27,3 % нормальных родов [49].

Плацента включает в себя две отдельные системы кровообращения: маточную и фетоплацентарную. Эти кровеносные системы работают параллельно, так как в плаценте не происходит смешивания материнской и плодной крови, а обмен происходит в межворсинчатом пространстве [59]. Kulkarni V. G. et al. обнаружили фетоплацентарную мальперфузию плаценты в 19,0% и материнскую мальперфузию в 58,4 % плацент при АГП [122]. Cersonsky T. E. K. et al. в нескольких последовательных исследованиях обнаружили, что плаценты женщин с АГП характеризовались ускоренным созреванием или незрелостью ворсин, наличием аваскулярных ворсин, тромбозами сосудов плода, стромально-сосудистым кариорексисом, децидуальной артериопатией и диффузными паренхиматозными инфарктами по сравнению с плацентами при живорождении [49, 50]. Авторы также показали, что ускоренное созревание ворсинок чаще встречалось в группе АГП позже 34 недель гестации, что было связано с

хронической гипоксией плода и мальперфузией сосудов плаценты, в то время как мертворождение до 34 недель не связано с гипоксической этиологией [50]. Tiwari P. et al. также сообщили, что вышеописанные микроскопические поражения присутствовали более чем в 30% плацент при АГП [202].

Воспалительные и молекулярные изменения в плаценте также были обнаружены при АГП [24, 202]. Нарушение иммунной регуляции является вторичным по отношению к нарушенной инвазии трофобласта и ремоделированию спиральных артерий [24]. Тучные клетки считаются противовоспалительными, так как они способны расщеплять провоспалительные цитокины и хемокины [202]. Schoots M. H. et al. было обнаружено значительное снижение децидуальных тучных клеток в плацентах при АГП по сравнению с контрольной группой (0,51 на мм<sup>2</sup> против 1,04 на мм<sup>2</sup>). Кроме того, была выявлена большая распространенность виллита и интервиллита при АГП. Также был отмечен фунисит, однако он встречался чаще у мертворожденных с массой тела при рождении >2500 г (13,8%) по сравнению с массой тела при рождении 1000-2499 г и менее 1000 г (4,8% и 1,0% соответственно) [202]. Ahmed I. et al. отметили, что фунисит при АГП в доношенном сроке встречался чаще по сравнению с мертворождениями до 37 недель гестации [182].

Секвенирование все чаще используется при анализе плацент мертворожденных. Nardi E. et al. обнаружили, что 92% плацент при АГП имели одну или несколько соматических мутаций по сравнению с абсолютным отсутствием мутаций в группе живорожденных. Наиболее частыми мутациями были в генах *cKIT* (85%), *PIK3CA* (12%) и *KRAS* (8%) [160]. Несмотря на малый размер выборки в исследовании, у 32 из 37 мертворожденных была обнаружена мутация *cKIT* – ген кодирует рецептор тирозинкиназы III, отвечающий за поддержание и дифференцировку стволовых клеток [160].

## 1.7 Современные возможности прогнозирования антенатальной гибели плода

Прогнозирование АГП является ключом к индивидуальному мониторингу и тактике ведения для предотвращения мертворождения.

Было описано несколько новых ультразвуковых методов для оценки функции плаценты на предмет потенциальной роли выявления неблагоприятных исходов беременности, таких как ПЭ, ЗРП и АГП. Эти методы включали доплерографию маточно-плацентарных артерий, межворсинчатых артериол плода, а также эластографию сдвиговой волны плаценты [22, 29, 35, 129]. Эластография сдвиговой волны количественно оценивает эластичность плацентарной ткани путем применения акустических импульсов и наблюдения за реакцией ткани (скоростью распространения) на приложенное давление [32]. Изменения плаценты (инфаркт, уплотнение ворсинок, фиброз и т. д.), создают повышенную эластичность плацентарной ткани, что может быть количественно оценено с помощью эластографии [32, 69].

Кариотипирование, доступное с конца 1950-х годов, использовалось для определения количества и структуры хромосом [72]. Метод ограничен тем, что видно под микроскопом (например, анеуплоидия, большие делеции/дупликации и структурные перестройки) [72]. При стандартном пренатальном кариотипировании хромосомные делеции и дупликации размером менее 7-10 миллионов пар оснований не визуализируются [161]. Кариотипические аномалии обнаруживаются в 6-13% случаев мертворождений [72].

Хромосомный микрочип используется с целью выявления микроделеций и дупликации, что позволило обнаруживать хромосомные мутации с гораздо более высоким разрешением [62]. Dalton S. E. et al. изучали применение данного метода в когорте пациенток с АГП и сделали вывод, что он является чувствительнее, чем кариотипирование (87,4% против 70,5%) и улучшает диагностическую эффективность [62]. Авторы подчеркнули, что преимущества использования хромосомного микрочипа при АГП заключается не только в лучшей визуализации,

но и в том, что генетическое тестирование стало возможным на некультивируемых клетках [62].

К 2011 году перспективы различных методов секвенирования стали более очевидными. Крупнейшее исследование секвенирования экзона при мертворождении было опубликовано в 2020 году Stanley K. E. et al., в котором 246 необъяснимых случаев мертворождения с нормальным кариотипом и хромосомным микрочипом имели мутационные варианты в гене *JMML*, связанном с АГП [195]. Примечательно, что 44% генов-кандидатов, обнаруженных в этом исследовании, вызывали летальный фенотип у мышей, что еще больше подтверждает их прогностическую ценность [195]. Интерпретация данных секвенирования ограничена тем, что многие гены могут быть еще не идентифицированы как связанные с мертворождением [195]. Работа Oddsson A. et al. также поддерживала теорию о том, что существуют еще не изученные гены внутриутробной летальности [166].

Гены с материнским эффектом (ГМЭ) могут привести к неблагоприятным исходам беременности, включая АГП. ГМЭ кодируют белки, которые присутствуют в ооците и необходимы для раннего эмбрионального развития. Несмотря на то, что эти гены имеют материнское происхождение, их фенотипические проявления приходится на оцит, оплодотворенную яйцеклетку и эмбрион [151]. ГМЭ контролируют геномный импринтинг и метилирование, и были зарегистрированы при привычном невынашивании, самопроизвольных абортах и АГП [151]. Дальнейшее изучение этого явления имеет первостепенное значение, поскольку женщины с патогенными генотипами ГМЭ могут иметь 100% риск рецидива репродуктивных потерь [151]. В таких случаях тактика ведения будет заключаться в донорстве ооцитов.

Плацентарный мозаицизм при анеуплоидии может привести к ЗРП и АГП [61, 75]. Результаты мета-анализа Eggenhuizen G. M. et al. показали, что 3,6% (12 из 328) плацентарного мозаицизма привели к мертворождению, а также был отмечен высокий риск ЗРП (в 71,7%) [75].

Соматические мутации в плаценте могут быть обнаружены с помощью секвенирования нового поколения. В исследовании Nardi E. et al. 37 плацентарных тканей мертворожденных были секвенированы с использованием панели из 56 генов и идентифицированы рецидивирующие соматические варианты: 86% с p.MET451Leu в гене *cKIT*, 16% с вариантами в *PIK3CA* и 11% в *KRAS* [160]. С биологической точки зрения можно ожидать, что такие изменения могут привести к АГП, учитывая, что мутация в гене *cKIT* нарушала васкуляризацию, структуру и функцию плаценты [98].

Стратификация риска и персонафикация тактики ведения для предотвращения АГП являются научным приоритетом для минимизирования ятрогенных осложнений и эффективного предотвращения мертворождения. Поскольку клиницисты все чаще применяют модели прогнозирования, критическая оценка качества модели имеет решающее значение [109].

В некоторых исследованиях полный набор предикторов не был ясен [119, 134]. Наиболее часто включаемым предиктором была этническая принадлежность, которая была определена как предиктор мертворождения. Однако классификация сильно варьировала даже среди данных из одной и той же страны [119, 134]. Одна группа авторов разделила население по стране рождения, другая – по этническим группам, специфичным для региона, которые были бы классифицированы как одна этническая принадлежность в других моделях. Авторы из США классифицировали этнические группы как «черные, белые или другие», в то время как авторы из Великобритании включали несколько категорий для женщин-азиаток [25, 144]. Хотя этничность, вероятно, пересекается с социальным неблагополучием как фактором риска мертворождения, только два исследования включали его как предиктор [27, 201].

ИМТ и индекс пульсации маточных артерий также включались в модели прогнозирования [27, 201]. Другие предикторы, используемые в моделях, включали курение, употребление алкоголя, образование матери, АГП в анамнезе и место жительства [27, 116, 201]. Одна модель включала «сопутствующие медицинские заболевания матери» в качестве предиктора, в то время как другие

модели включали отдельные заболевания, такие как СД, системная красная волчанка и ПЭ [25, 27, 116, 144, 201]. Также в модели включались биомаркеры, такие как ассоциированный с беременностью плазменный белок А (PAPP-A) и PlGF [27, 201]. При сравнении этих предикторов по отдельности, PlGF внес большой вклад в диагностическую эффективность [27].

Для прогнозирования мертворождения были разработаны стандартизированные модели, однако само определение АГП варьировалось, так как авторы полагались на национальные критерии. Наиболее распространенный гестационный порог составлял >24 недель (диапазон от 20 до 34) [109].

В большом количестве моделей такие предикторы, как ИМТ, возраст и пульсационный индекс были переведены в номинальные данные, в то время как их следовало бы оставить непрерывными количественными [25, 119, 134, 144, 201].

Только в четырех исследованиях использовали внутреннюю валидацию, включающую бутстреп [25, 134, 144, 201]. Единственная модель с низким риском систематической ошибки была разработана для использования в странах с ограниченными ресурсами с использованием только клинической информации, и, как следствие, диагностическая эффективность модели была ниже, чем в моделях, включающих ультразвуковое исследование и биомаркеры [116].

Таким образом, эффективную, универсально применимую модель еще предстоит разработать. Опубликованные модели прогнозирования не имеют внутренней и внешней валидации, подвержены риску смещения и не могут быть применены к различным группам населения.

## **Глава 2 ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, БАЗА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

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

Протокол исследования получил положительное заключение Комитета по биомедицинской этике Медицинского института РУДН (протокол №4 от 14 апреля 2026 г.).

### **Основная группа:**

- **Критерии включения:** подтвержденная по данным УЗИ и УЗ-доплерографии АГП, одноплодная беременность, срок беременности 22<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель, информированное добровольное согласие пациентки.
- **Критерии невключения:** кесарево сечение в анамнезе, многоплодная беременность, срок беременности  $\geq 42$  недель.
- **Критерии исключения:** врожденные пороки развития плода, отсутствие информированного добровольного согласия на исследование.

#### **Контрольная группа:**

- **Критерии включения:** подтвержденная по данным УЗИ прогрессирующая одноплодная беременность, срок беременности 22<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель, информированное добровольное согласие пациентки.
- **Критерии невключения:** многоплодная беременность, кесарево сечение в анамнезе.
- **Критерии исключения:** врожденные пороки развития плода, интранатальная и ранняя неонатальная смерть в данную беременность, отсутствие информированного добровольного согласия на исследование.

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

## **2.1 Дизайн, программа, материалы исследования**

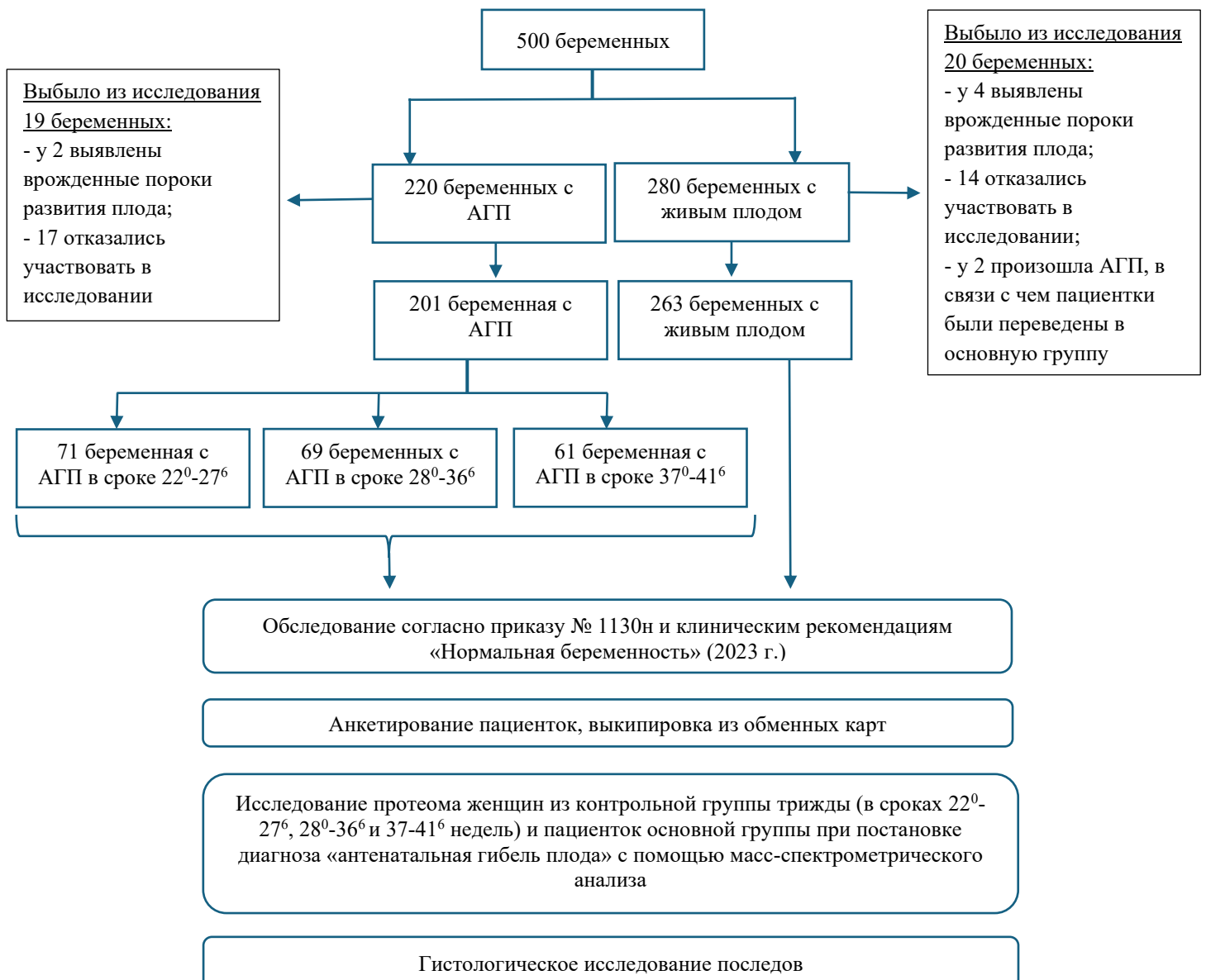
Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Необходимый объем выборки в зависимости от заданной точности исследования 0,1 и уровне значимости 0,05 был рассчитан по таблице Отдельновой К.А., 1980 [10]. С ноября 2023 г. по январь 2026 г. были обследованы 500 пациенток, 37 из которых выбыли из исследования (7,4%).

Исследование реализовывалось в два последовательных этапа.

На первом этапе были сформированы группы исследования. В основную

группу вошли пациентки с АГП 22<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель. Далее пациентки с АГП были стратифицированы в зависимости от срока беременности на 3 группы (АГП в сроках 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup>, 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель и 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель). Контрольную группу составили беременные с прогрессирующей маточной беременностью. 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 г.) [9, 11]. Также проведено анкетирование пациенток с помощью анкет-опросников, масс-спектрометрический анализ протеома (в основной группе в сроке установления диагноза «антенатальная гибель плода», а у пациенток контрольной группы в сроках 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup>, 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> и 37-41<sup>6</sup> недель) и гистологическое исследование последов.



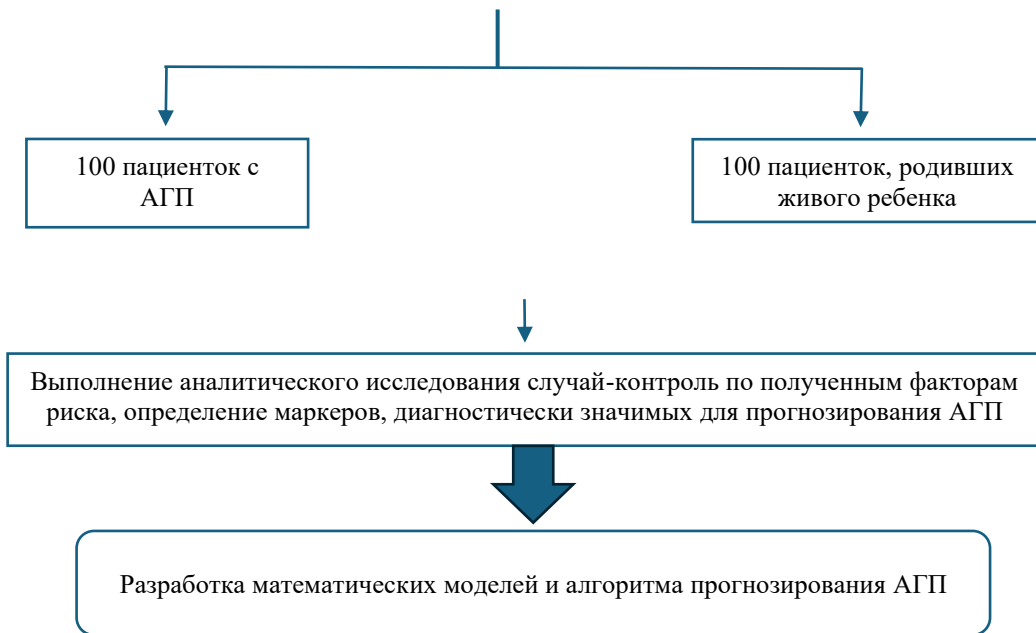


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На втором этапе выполнено аналитическое обсервационное исследование «случай – контроль». Для достоверности результатов, исключения систематической ошибки исследования и ошибочного подтверждения верной альтернативной гипотезы (ошибки первого рода/ошибки  $\alpha$ ) соблюдена репрезентативность по числу «случаев» к «контролю» 1:1.

Диагноз АГП устанавливался на основании критериев диагностики, утвержденных клиническими рекомендациями «Медицинская помощь матери при установленных или предполагаемых аномалиях и повреждениях плода, и антенатальной гибели плода» (26.11.2024) – по отсутствию визуализации сердечных сокращений плода по УЗИ и кровотока в сосудах плода при проведении цветового доплеровского исследования [8].

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Анкетирование и выкопировка из обменных карт

В ходе анкетирования и выкопировки из обменных карт учитывались следующие сведения: возраст обследованных женщин, антропометрические показатели (масса тела, рост, ИМТ), занятость пациенток, наличие

профессиональных вредностей, семейное положение и статус проживания с партнером (совместно или отдельно), уровень образования, национальная принадлежность, наличие вредных привычек до и во время беременности (курение и употребление алкоголя, психоактивных веществ), употребление кофеина, наличие хронического стресса, уровень физической активности, срок и место постановки на учет по беременности, статус прохождения прегравидарной подготовки, возраст менархе и начала половой жизни, характеристика менструальной функции, репродуктивный анамнез (количество беременностей и их исходы), акушерский анамнез (аборты, ранние репродуктивные потери, внематочные беременности), количество баллов по шкале перинатального риска, прибавка массы тела по триместрам и осложнения течения беременности.

К профессиональным вредностям относили воздействие следующих факторов:

- физических (шум, вибрация, ионизирующее излучение, экстремальные температуры);
- химических (токсичные вещества, канцерогены);
- биологических (вирусы, бактерии, грибы);
- психофизиологических (физические и нервно-эмоциональные перегрузки).

Концентрация кофеина рассчитывалась исходя из средних показателей в напитках: эспрессо (30 мл) – 70 мг, фильтрованный кофе (200 мл) – 80 мг, чёрный чай (200-250 мл) – 60 мг, зелёный чай (200-250 мл) – 30 мг, энергетические напитки: 200 мг на 1 л, кола: 150 мг на 1 л.

Хронический стресс оценивали с помощью шкалы PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона (Приложение А).

ИМТ вычислялся по формуле Кетле:  $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$ .

ИМТ от 18,5 до 24,99 кг/м<sup>2</sup> интерпретировался как нормальный, от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – как избыточная масса тела и от 30,0 кг/м<sup>2</sup> и выше – как ожирение.

Проводилась балльная оценка степени перинатального риска (по шкале факторов перинатального риска В.Е. Радзинского и соавт., 2018 г.), согласно которой у пациенток, набравших до 15 баллов, перинатальный риск расценивался как низкий, от 15 до 24 баллов – средний, более 25 баллов – высокий.

### **2.2.2 Лабораторные методы исследования**

Всем женщинам проводились клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты), общий анализ мочи (рН, плотность, концентрации бактерий и белка), коагулограмма (фибриноген, АЧТВ, МНО, протромбиновый индекс), биохимический анализ крови (общий белок, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза).

#### **Масс-спектрометрический анализ**

Хроматографическое разделение образцов выполнялось с применением системы UltiMate 3000 (Thermo Scientific, США). Пробы пептидов объёмом 5 мкл подвергались нанесению на обогащающую колонку Acclaim Pepmap; изократический режим подачи подвижной фазы — 3,5% ацетонитрил в смеси 0,08% муравьиной и 0,03% уксусной кислот — поддерживался в течение 4 минут. Последующее аналитическое разделение на колонке Acclaim Pepmap занимало 60–70 минут в линейном градиенте двух элюентов: первый представлял собой водный раствор 0,08% муравьиной и 0,03% уксусной кислот, второй — ацетонитрил с теми же кислотными добавками в аналогичных концентрациях.

Детектирование пептидов осуществлялось на ионном масс-спектрометре Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Scientific, США) в тандемном режиме сканирования в диапазоне масса/заряд 50–2000. Отбор прекурсорных ионов для фрагментации производился на основании модельного изотопного распределения; ионы, зарегистрированные три раза и более на протяжении 15 секунд, исключались из очереди сканирования на срок до 90 секунд. Из анализа исключались ионы с зарядовыми состояниями 1+ и выше 5+. Предельное время накопления ионов в

тандемном режиме составляло 50 мс. Для фрагментации применялся метод HCD (high-energy collisional dissociation); полученные фрагментные спектры преобразовывались в центроидное представление. Идентификация пептидов и соответствующих белков проводилась с использованием поисковой программы OMSSA 2.1.9 с поиском по базе данных UniProtKB (таксономическая группа Homo sapiens) в среде SearchGUI. Допустимый уровень ложноположительных identifications не превышал 1,0% для всех уровней — спектров, пептидов и белков.

Для полуколичественной оценки применялся алгоритм нормализованной спектральной распространённости (NSAF), позволяющий определять относительное содержание белков путём нормировки числа спектральных совпадений на длину белковой последовательности.

Критерии приемлемости идентификации белков соответствовали требованиям руководства «Human Proteome Project Mass Spectrometry Data Interpretation Guidelines 3.0» организации HUPO. Белок признавался идентифицированным при наличии в его составе не менее двух уникальных по последовательности пептидов, один из которых обладал протеотипными свойствами; изоформоспецифические пептиды в расчёт не принимались. Суммарная нормализованная интенсивность пептидов, ассоциированных с конкретным белком, использовалась для количественной характеристики его содержания с последующим вычислением медианы интенсивности по каждому белку.

Статистический анализ протеомных данных выполнялся с применением критерия Уилкоксона (порог значимости  $p < 0,05$ ) с коррекцией на множественные сравнения по методу Бенджамини–Хохберга. Количественное различие в содержании белков между группами выражалось через коэффициент кратности изменений (Fold Change, FC) в виде среднего значения по отношению к контрольной группе.

### 2.2.3 Гистологическое исследование

Морфологическое изучение последов проводилось по унифицированному гистологическому протоколу, включавшему последовательную фиксацию материала в формалине, обезвоживание в спиртах восходящей концентрации и заключение в парафиновые блоки. Из каждого блока изготавливали серийные срезы толщиной 6–8 мкм с последующей окраской гематоксилином и эозином. Для обеспечения репрезентативности выборки из каждого последа формировали 12 гистологических препаратов: по 4 пробы забирались отдельно из центральной, парацентральной и периферической зон плацентарного диска.

Для оценки степени созревания ворсин оценивали размер, конфигурацию, архитектуру и размер ворсинчатых кровеносных сосудов.

## 2.3 Статистическая обработка полученных результатов

Для статистической обработки данных была выбрана компьютерная программа IBM SPSS Statistics 26 компании International Business Machines (IBM), США.

Сравнение количественных показателей в двух группах осуществлялось посредством критерия Манна-Уитни, при сравнении трёх и более групп применялся критерий Краскела-Уоллиса.

Качественные переменные представлялись абсолютными числами и относительными частотами (%). При анализе таблиц сопряжённости сравнение пропорций при ожидаемой частоте менее 10 выполнялось с использованием точного критерия Фишера, при ожидаемой частоте более 10 – с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. В качестве меры ассоциации использовалось отношение шансов (Odds Ratio, OR) с расчётом 95%-го доверительного интервала (ОШ; 95% ДИ).

Сопоставление групп по схеме «случай–контроль» выполнялось методом псевдорандомизации на основе оценок склонности – Propensity Score Matching (PSM).

Критическим порогом статистической значимости для всех сравнений принят уровень  $p < 0,05$ .

Для количественного определения белка при масс-спектрометрии рассчитывали нормализованный коэффициент спектральной распространенности (NSAF) для каждого идентифицированного протеида. Для описания количественной разницы между NSAF белка в исследуемых группах применяли коэффициент изменения (Fold change, FC). Значимым считалось двухкратное и более отличие FC ( $FC > 2,0$ ).

Построение прогностических моделей риска АГП выполнялись при помощи метода бинарной логистической регрессии:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (1)$$

$$z = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0$$

где:  $p$  – вероятность наступления исхода в долях единицы,

$z$  – показатель степени в логистической функции,

$x$  – независимые показатели (факторы),

$a_1 \dots a_n$  – коэффициенты регрессии,

$a_0$  – const, постоянная,

$e$  – число Эйлера, математическая константа ( $\approx 2,718$ ).

Отбор независимых предикторов осуществлялся методом пошаговой ретроградной (обратной) элиминации с критерием исключения по статистике Вальда. Глобальная статистическая значимость полученных моделей верифицировалась критерием хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Диагностическая эффективность моделей оценивалась посредством анализа ROC-кривых; пороговое значение предиктора в точке cut-off определялось по максимальному значению индекса Юдена.

Итоговая оценка прогностических моделей включала расчёт показателей чувствительности, специфичности и общей диагностической эффективности.

Для внутренней валидации моделей использовался бутстреп-анализ.



1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	2 (2,8)	10 (14,1)	13 (18,3)	22 (31,0)	17 (23,9)	7 (9,9)
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	4 (5,8)	12 (17,4)	18 (26,1)	17 (24,6)	16 (23,2)	2 (2,9)
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	4 (6,6)	8 (13,1)	19 (31,1)	14 (23,0)	11 (18,0)	5 (8,2)
4. Роды живым плодом (n=263)	7 (2,7)	52 (19,8)	63 (24,0)	68 (26,0)	64 (24,4)	8 (3,1)

Сравнение участниц по возрастным группам также показало отсутствие статистически значимых различий ( $p=0,339$ ).

Оценивались антропометрические характеристики женщин при постановке на учет в женскую консультацию (масса тела, рост, ИМТ) (Таблица 3).

Таблица 3 – Антропометрические показатели женщин

Группа	Рост, см		Масса тела, кг		ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	168 [165-170,5]	159-178	64,0 [60,5-81,0]	52,0-93,0	23,2 [21,4-29,8]	20,3-34,8
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	170 [167-172]	160-178	67,0 [62,0-73,0]	55,0-102,0	23,1 [21,5-24,5]	20,2-35,6
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	170 [167-173]	158-178	69,0 [65,0-83,0]	58,0-110,0	23,4 [22,7-30,1]	20,7-36,8
4. Роды живым плодом (n=263)	168 [165-172]	152-180	62,0 [57,0-67,0]	49,0-120,0	21,8 [20,7-23,2]	19,3-37,9
p-value	0,452		$<0,001^*$ $p_{1-4}=0,036^*$ $p_{2-4}<0,001^*$ $p_{3-4}<0,001^*$		$<0,001^*$ $P_{1-4}<0,001^*$ $P_{2-4}<0,001^*$ $P_{3-4}<0,001^*$	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Выявлены статистически значимые межгрупповые различия по массе тела и ИМТ, и отсутствие значимых различий по росту. Парные сравнения указывают на более высокие значения массы тела и ИМТ во всех группах с АГП по сравнению с группой женщин, родивших живого ребенка.

Обращает внимание, что ИМТ во всех группах имел большой размах выборки, в связи с чем пациенток разделили на категории с нормальной массой тела, избыточной и с ожирением любой степени (Таблица 4).

Таблица 4 – Индекс массы тела пациенток по категориям

Группа	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		
	<25	25-30	≥30

	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	51	71,8	2	2,8	18	25,4
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	53	76,8	3	4,3	13	18,8
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	44	72,1	1	1,6	16	26,2
4. Роды живым плодом (n=263)	237	90,5	7	2,7	18	6,9
p-value	<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> =0,004* p <sub>3-4</sub> <0,001*		0,805		<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> =0,005* p <sub>3-4</sub> <0,001*	
V-Крамера	0,226		-		0,244	

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы (p < 0,05)

При ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> риск развития АГП в любом сроке беременности увеличивался в 4,1 раза (95%-й ДИ 2,32-7,39).

### 3.2 Социально-экономический статус обследованных женщин

Анализ занятости обследованных пациенток представлен в Таблице 5.

Таблица 5 – Занятость исследуемых женщин

Группа	Домохозяйка		Офисная работа		Физический труд	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	19	26,8	47	66,2	5	7,0
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	19	27,5	42	60,9	8	11,6
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	21	34,4	34	55,7	6	9,8
4. Роды живым плодом (n=263)	80	30,5	177	67,6	5	1,9
p-value	0,769		0,308		0,001 p <sub>1-4</sub> =0,049* p <sub>2-4</sub> =0,001* p <sub>3-4</sub> =0,006*	
V-Крамера	-		-		0,178	

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы (p < 0,05)

При анализе занятости обследованных пациенток выявлены статистические значимые различия, которые обусловлены более высокой частотой АГП среди работниц физического труда в сравнении с домохозяйками и офисными работницами (ОШ=5,37; 95% ДИ: 1,97-14,63).

Выполнен анализ наличия профессиональных вредностей в группах с АГП и родами живым плодом (Таблица 6).

Таблица 6 – Наличие профессиональных вредностей

Группа	Есть		Нет	
	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	5	7,0	258	93,0
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	11	15,9	66	84,1
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	15	24,6	58	75,4
4. Роды живым плодом (n=263)	4	1,5	46	98,5
p-value	<0,001* P <sub>1-4</sub> =0,017* P <sub>2-4</sub> <0,001* P <sub>3-4</sub> <0,001*			
V-Крамера	0,315			
Примечание: * – различия между группами статистически значимы (p <0,05)				

Выявлены статистически значимые различия в наличии профессиональных вредностей между группами с АГП и группой контроля. Риск АГП при наличии профессиональных вредностей в 11,8 раза выше, чем при их отсутствии независимо от срока беременности (95% ДИ: 4,08-33,92).

Распределение пациенток по семейному положению (в браке/вне брака) и факту проживания с партнером представлено в Таблице 7.

Таблица 7 – Семейное положение и статус проживания с партнером

Группа	Семейное положение				Проживание с партнером			
	В браке		Вне брака		Совместно		Раздельно	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	61	85,9	10	14,1	55	77,5	16	22,5
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	61	88,4	8	11,6	52	75,4	17	24,6
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	49	80,3	12	19,7	45	73,8	16	26,2
4. Роды живым плодом (n=263)	250	95,4	12	4,6	246	93,9	16	6,1
p-value	<0,001* p <sub>1-4</sub> =0,013* p <sub>3-4</sub> <0,001*				<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> =0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*			
V-Крамера	0,194				0,262			
Примечание: * – различия между группами статистически значимы (p <0,05)								

Выявлено, что пациентки с АГП в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> и 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> чаще были незамужем по сравнению с пациентками, родившими живого ребенка (для группы АГП в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> ОШ=1,11; 95% ДИ: 1,01-1,22; для группы АГП в сроке 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> ОШ=1,05; 95% ДИ: 1,19-1,35). Также результаты анализа показали, что отдельное проживание с партнером ассоциировано с АГП независимо от срока беременности в 1,2 раза по сравнению с совместным проживанием с партнером (95% ДИ: 1,14-1,35).

Распределение пациенток по уровню образования представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Уровень образования пациенток

Группа	Уровень образования								p-value
	Среднее		Среднее специальное		Неоконченное высшее		Высшее		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	7	9,9	35	49,3	15	21,1	14	19,7	0,107
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	13	18,8	26	37,7	22	31,9	8	11,6	
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	12	19,7	24	39,3	13	21,3	12	19,7	
4. Роды живым плодом (n=263)	32	12,2	90	34,4	76	29,0	64	24,4	

Статистически значимых различий по уровню образования в исследуемых группах выявлено не было.

Распределение пациенток по национальной принадлежности представлено в Таблице 9.

Таблица 9 – Национальная принадлежность исследуемых пациенток

Группа	Русская национальность		p
	Абс	%	
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	54	76,1	0,560
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	57	82,6	
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	47	77,0	

4. Роды живым плодом (n=263)	215	82,1	
------------------------------	-----	------	--

Группы были статистически сопоставимы по национальной принадлежности.

Проведена оценка наличия вредных привычек до и во время беременности у обследованных пациенток (курение, злоупотребление алкоголем, наркомания). Курение было разделено на группы по способу употребления (Таблицы 10, 11)

Курение табака, электронных сигарет и пассивное курение до беременности оказались статистически значимыми факторами риска АГП. Курение до беременности увеличивало риск АГП в 4,9 раза по сравнению с некурящими женщинами (95% ДИ: 2,74-8,61;  $p < 0,001$ ). При детальном анализе влияние различных видов курения до беременности на риск мертворождения было выявлено, что курение табака, электронных сигарет и пассивное курение увеличивали риск АГП в 10,5 раза (95% ДИ: 3,61-33,30), 8,8 (95% ДИ: 4,34-17,82) и 5,4 (95% ДИ: 2,80-10,29) соответственно.

Таблица 10 – Курение пациенток до беременности

Группа	Курение табака		Пассивное курение		Курение электронных сигарет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	5	7,0	15	21,1	14	19,7
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	12	17,4	13	18,8	18	26,1
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	11	18,0	16	26,2	20	32,8
4. Роды живым плодом (n=263)	4	1,5	13	5,0	10	3,8
p-value	<0,001* p <sub>1-4</sub> =0,022* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*		0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*		<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*	
V-Крамера	0,276		0,262		0,228	
Примечание: * – различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )						

Злоупотребление алкоголем и наркоманию до беременности все обследованные женщины отрицали.

Таблица 11 – Курение пациенток во время беременности

Группа	Курение табака	Пассивное курение	Курение электронных сигарет
--------	----------------	-------------------	-----------------------------

	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	1	1,4	11	15,5	6	8,5
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	6	8,7	8	11,6	7	10,1
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	6	9,8	10	16,4	12	19,7
4. Роды живым плодом (n=263)	1	0,4	11	4,2	7	2,7
p-value	<0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*		0,001* p <sub>1-4</sub> =0,002* p <sub>2-4</sub> =0,038* p <sub>3-4</sub> =0,002*		<0,001* p <sub>2-4</sub> =0,018* p <sub>3-4</sub> <0,001*	
V-Крамера	0,228		0,187		0,228	
Примечание: * – различия между группами статистически значимы (p <0,05)						

Курение во время беременности увеличивало риск мертворождения в 5,4 раза по сравнению с женщинами без вредных привычек (95% ДИ: 3,04-9,47; p <0,001). При детальном анализе было выявлено, что курение табака увеличивало риск АГП в 18,1 раза (95% ДИ: 2,34-139,16), курение электронных сигарет – в 5,2 раза (95% ДИ: 2,18-12,29) и пассивное курение – в 3,9 раза (95% ДИ: 1,87-7,91). В результате многофакторного анализа было выявлено, что курение табака и электронных сигарет во время беременности являлись факторами риска мертворождения в третьем триместре беременности, в то время как пассивное курение увеличивало риск развития АГП в любом сроке гестации.

Результаты анализа употребления кофеина в исследуемых группах представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Употребление кофеина

Группа	≥300 мг/день		<300 мг/день	
	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	5	7,0	66	93,0
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	9	13,0	60	87,0
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	14	23,0	47	77,0
4. Роды живым плодом (n=263)	7	2,7	255	97,3

p-value	<0,001* P <sub>2-4</sub> =0,001* p <sub>3-4</sub> <0,038*
V-Крамера	0,265
Примечание: * – различия между группами статистически значимы (p <0,05)	

Женщины, употреблявшие более 300 мл кофеина в день имели риск развития АГП в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> в 10,2 раза выше (95% ДИ:1,26-82,88), а в доношенном сроке в 10,9 раза выше (95% ДИ:4,16-28,34) по сравнению с пациентками, употреблявшими менее 300 мл кофеина в сутки.

Было проанализировано влияние хронического стресса на риск мертворождения (Таблица 13).

Таблица 13 – Наличие хронического стресса среди обследуемых пациенток

Группа	Есть		Нет	
	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	17	23,9	54	76,1
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	17	24,6	52	75,4
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	12	19,7	49	80,3
4. Роды живым плодом (n=263)	24	9,2	238	90,8
p-value	0,001* p <sub>1-4</sub> =0,002* p <sub>2-4</sub> =0,002* p <sub>3-4</sub> =0,038*			
V-Крамера	0,194			
Примечание: * – различия между группами статистически значимы (p <0,05)				

Наличие хронического стресса являлось фактором риска АГП в любом сроке гестации (ОШ=2,94; 95% ДИ:1,73-5,12). Стоит отметить, что с увеличением срока гестации риск снижался. Наличие хронического стресса увеличивало риск мертворождения в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель в 3,1 раза (95% ДИ:1,57-6,21), в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель – в 2,9 (95% ДИ:1,12-7,52) и в 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> – в 2,4 (95% ДИ:1,12-5,19).

Распределение пациенток по уровню физической активности представлено в

Таблице 14.

Таблица 14 – Уровень физической активности

Группа	Умеренная аэробная активность, мин/день			
	≥150		<150	
	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	40	56,3	31	43,7
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	43	62,3	26	37,7
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	30	49,2	31	50,8
4. Роды живым плодом (n=263)	196	74,8	66	25,2
p-value	<0,001* p <sub>3-4</sub> =0,001*			
V-Крамера	0,209			
Примечание: * – различия между группами статистически значимы (p <0,05)				

При сравнении частоты занятий умеренной физической активностью в исследуемых группах были получены статистические значимые различия. Более низкая приверженность к физической активности была выявлена у женщин с АГП в доношенном сроке по сравнению с пациентками, родившими живого ребенка (ОШ=1,52; 95% ДИ:1,17-1,98).

Пациентки с АГП реже проходили прегравидарную подготовку (Таблица 15).

Таблица 15 – Прегравидарная подготовка

Группа	Проведена		Отсутствовала	
	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	29	40,8	42	59,2
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	21	30,4	48	69,6
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	16	26,2	45	73,8
4. Роды живым плодом (n=263)	168	64,1	94	35,9
p-value	0,001* p <sub>1-4</sub> =0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*			
V-Крамера	0,321			
Примечание: * – различия между группами статистически значимы (p <0,05)				

Согласно результатам исследования, у беременных с АГП почти в 2 раза реже проводилась прегравидарная подготовка (ОШ=1,95; 95% ДИ: 1,57-2,48).

Проведено сравнение сроков постановки на учет по беременности (Таблица 16).

Таблица 16 – Срок постановки на учет по беременности

Группа	Срок постановки на учет в женскую консультацию, недель		p-value
	Me [IQR]	min-max	
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	9,0 [8,0-12,0]	7,0-22,0	0,003* p <sub>1-4</sub> =0,022* p <sub>2-4</sub> =0,014* p <sub>3-4</sub> =0,003*
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	9,0 [8,0-14,0]	7,0-24,0	
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	9,0 [8,0-11,0]	7,0-28,0	
4. Роды живым плодом (n=263)	9,0 [8,0-10,0]	7,0-21,0	

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы (p < 0,05)

Пациентки с АГП в любом сроке становились на учет по беременности статистически значимо позже.

Было проанализировано влияние места постановки на учет по беременности на риск АГП (Таблица 17).

Таблица 17 – Место постановки на учет по беременности

Группа	Государственное учреждение		Частная клиника	
	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	58	81,7	13	18,3
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	55	79,7	14	20,3
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	49	80,3	12	19,7
4. Роды живым плодом (n=263)	252	96,2	10	3,8
p-value	<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*			
V-Крамера	0,252			

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы (p < 0,05)

Пациентки с АГП в 5,1 раза чаще наблюдались в частных клиниках (ОШ=6,07; 95% ДИ: 2,95-12,50).

Сравнение суммы баллов по шкале перинатального риска при первой явке в женскую консультацию представлено в Таблице 18.

Таблица 18 – Количество баллов по шкале перинатального риска при первой явке в женскую консультацию

Группа	Перинатальный риск, баллов		p-value
	Me [IQR]	min-max	
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	11,0 [9,5-13,0]	3,0-16,0	<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	12,0 [10,0-13,0]	3,0-19,0	
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	12,0 [10,0-14,0]	2,0-18,0	
4. Роды живым плодом (n=263)	5,0 [3,0-8,0]	1,0-15,0	

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы (p < 0,05)

Пациентки с АГП в любом сроке набирали больше баллов по шкале перинатального риска, чем женщины, родившие живого ребенка. Суммарный балл у женщин с АГП формировался за счёт кумуляции факторов из нескольких блоков: социально-биологического (ожирение, курение, профессиональные вредности, незарегистрированный брак), акушерско-гинекологического анамнеза (ранние репродуктивные потери, искусственные аборты, мертворождение, ПР, миома матки, хронический сальпингоофорит), экстрагенитальных заболеваний (хронический пиелонефрит, анемия, СД, ХАГ) и осложнений настоящей беременности (анемия, ОРВИ, ИМП, ПЭ, ЗРП, маловодие).

### 3.3 Структура соматических заболеваний обследованных женщин

В проведенном исследовании была изучена распространенность хронических экстрагенитальных заболеваний среди обследованных пациенток: болезней нервной системы (M50–M54), болезней системы кровообращения (I00–I99), варикозного расширения вен нижних конечностей и других локализаций (I80–I89), болезней органов пищеварения (K00–K93), болезней глаз и его придаточного аппарата (H00–H59), болезней почек (N25–N29) и мочевыделительной системы (N30–N39), болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений,

вовлекающих иммунный механизм (D50–D89), болезней полости рта, слюнных желез и челюстей (K00–K14), болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90), болезней мягких тканей (M70–M79). Результаты полученного анализа представлены в Таблице 19.

Статистически значимых различий не выявлено при оценке наличия заболеваний нервной системы, органов пищеварения, глаза и его придаточного аппарата, мягких тканей, варикозного расширения вен, мочекаменной болезни и гипотиреоза.

Таблица 19 – Структура экстрагенитальных заболеваний

Группа	Болезни нервной системы (M50–M54)	Болезни системы кровообращения (I00–I99)		Варикозное расширение вен нижних конечностей и других локализаций (I80–I89)	Болезни органов пищеварения (K00–K93)	Болезни глаз и его придаточного аппарата (H00–H59)
	Дорсалгии, дорсопатии	Другие болезни сердца	Артериальная гипертензия	Варикозное расширение вен нижних конечностей	Гастрит, гастродуоденит	Миопия
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	6 (8,5)	4 (5,6)	6 (8,5)	3 (4,2)	7 (9,9)	13 (18,3)
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	7 (10,1)	6 (8,7)	13 (18,8)	3 (4,3)	7 (10,1)	13 (18,8)
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	6 (9,8)	1 (1,64)	16 (26,2)	9 (14,8)	6 (9,8)	14 (23,0)
4. Роды живым плодом (n=263)	16 (6,1)	6 (2,3)	11 (4,2)	2 (0,8)	24 (9,2)	89 (18,7)
p-value	0,474	0,002* p <sub>2-4</sub> =0,034* p <sub>3-4</sub> =0,001*	<0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*	0,593	0,967	0,980
V-Крамера	-	0,174	0,271	-	-	-

Продолжение таблицы 19

Группа	Болезни почек (N25–N29) и мочевыделительной системы (N30–N39)			Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50–D89)	Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей (K00–K14)
	МКБ	Хронический пиелонефрит	Пиелозктазия	Анемия	Кариес зубов
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	2 (2,8)	11 (15,5)	5 (7,0)	11 (15,5)	8 (11,3)
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	2 (2,9)	9 (13,0)	1 (1,4)	21 (30,4)	3 (4,3)
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	1 (1,6)	7 (11,5)	0 (0,0)	26 (42,6)	5 (8,2)
4. Роды живым плодом (n=263)	5 (1,9)	5 (1,9)	3 (1,1)	20 (7,5)	6 (2,3)
p-value	0,848	<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> =0,001*	0,021* p <sub>1-4</sub> =0,012*	<0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*	0,006* p <sub>1-4</sub> =0,005*
V-Крамера	-	0,229	0,160	0,341	0,160

Продолжение таблицы 19

Группа	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена веществ (E00–E90). Заболевания щитовидной железы (E00–E07)			Болезни мягких тканей (M70–M79)
	Ожирение	Сахарный диабет	Гипотиреоз	Ревматизм неутонченный
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	18 (25,4)	4 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	13 (18,8)	2 (2,9)	4 (5,8)	2 (2,9)
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	16 (26,2)	8 (13,1)	4 (6,6)	3 (4,9)
4. Роды живым плодом (n=263)	18 (6,9)	3 (1,1)	7 (2,7)	4 (1,5)
p-value	<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> =0,005* p <sub>3-4</sub> <0,001*	<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	0,067	0,131
V-Крамера	0,244	0,213	-	-

ХАГ статистически значимо чаще встречалась у пациенток с АГП в третьем триместре в сравнении с женщинами, родившими живого ребенка. Риск мертворождения в третьем триместре при наличии у беременной ХАГ в 5,3 раза выше, чем у женщин с нормотонией в этих же сроках гестации (95% ДИ 2,81-10,11).

Болезни сердца включали предсердно-желудочковую (атриовентрикулярную) блокаду, блокаду левой или правой ножки пучка Гиса, пароксизмальную тахикардию, неревматические поражения митрального, аортального или трикуспидального клапана, которые статистически значимо чаще встречались у пациенток с АГП после 28 недели беременности по сравнению с контрольной группой. Риск АГП в третьем триместре беременности увеличивался в 3,9 раза при наличии нарушений ритма или пороков клапанов сердца по сравнению с пациентками в этом же сроке беременности без данных заболеваний (95% ДИ: 1,69-9,21).

Статистически значимые различия обнаружены в частоте хронического пиелонефрита и пиеложктазии. Риск развития АГП при наличии у беременной пиелонефрита в 8,0 раз выше, чем у женщин без данного заболевания (95% ДИ: 3,01-21,11). Кроме того, риск мертворождения обратно пропорционально снижался с увеличением срока беременности: 9,4 в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> (95% ДИ: 3,16-28,14), 8,2 в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> (95%-й ДИ: 1,26-80,88), 6,7 в доношенном сроке (95% ДИ: 2,04-21,78). Среди осложнений мочевыделительной системы пиеложктазия значимо ассоциировалась с АГП в сроке до 28 недель: её частота у пациенток основной группы превышала таковую в контроле, что подтверждалось отношением шансов 6,54 (95% ДИ: 1,52–28,07).

Анемия, предшествовавшая наступлению беременности, в группе АГП третьего триместра регистрировалась в 5,5 раза чаще, чем у женщин с благополучным перинатальным исходом (ОШ=6,54; 95% ДИ: 3,31–9,29).

Наличие нелеченого кариеса у беременной сопряжено с более чем пятикратным возрастанием вероятности мертворождения во втором триместре в

сопоставлении с пациентками с санированной ротовой полостью (ОШ=5,4; 95% ДИ: 1,82–16,18).

Ожирение увеличивало риск мертворождения в 4,1 раза по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ (95%-й ДИ: 2,32-7,39). При анализе влияния ожирения на риск АГП с учетом срока беременности выявлено, что во втором триместре риск увеличивался в 4,6 раза (95% ДИ: 2,32-7,39), в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель – в 3,0 раза (95% ДИ: 0,99-8,86), в доношенном сроке – в 4,8 раза (95% ДИ: 2,29-10,15).

СД 1 и 2 типа статистически значимо чаще встречался у пациенток с АГП во 2 триместре (ОШ=5,15; 95% ДИ: 1,27-23,59).

### 3.4 Репродуктивная функция и структура гинекологических заболеваний

Результаты анализа возраста менархе и характеристики менструального цикла: длительность и регулярность, продолжительность, объем и болезненность менструаций представлены в Таблицах 20 и 21.

Таблица 20 – Возраста менархе, продолжительность менструации и менструального цикла

Группа	Возраст менархе, полных лет		Продолжительность менструации, дней		Длительность менструального цикла, дни	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	13,0 [12,0-14,0]	11,0-15,0	5,0 [IQR]	3,0-7,0	28,0 [26,0-30,0]	23,0-45,0
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	13,0 [12,0-14,0]	10,0-17,0	5,0 [IQR]	3,0-7,0	28,0 [27,0-29,0]	24,0-40,0
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	13,0 [12,0-14,0]	10,0-15,0	5,0 [IQR]	3,0-7,0	30,0 [28,0-31,0]	21,0-40,0
4. Роды живым плодом (n=263)	13,0 [12,0-14,0]	10,0-17,0	5,0 [IQR]	3,0-7,0	28,0 [26,0-30,0]	21,0-36,0
p-value	0,548		0,946		0,566	

Пациентки были сопоставимы по возрасту менархе, длительности менструального цикла и продолжительности менструаций.

Таблица 21 – Регулярность менструального цикла, умеренность и болезненность менструации

Группа	Регулярный менструальный цикл		Умеренные менструации		Болезненные менструации	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	68	95,8	69	90,1	4	5,6
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	66	95,7	68	95,8	3	4,3
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	57	93,4	66	95,7	4	6,6
4. Роды живым плодом (n=263)	244	93,1	236	93,4	19	7,3
p-value	0,858		0,305		0,914	

Статистически значимых различий по регулярности менструального цикла, объему и болезненности менструаций в исследуемых группах не выявлено.

У обследуемых пациенток был изучен возраст на момент начала половой жизни (Таблица 22).

Таблица 22 – Возраст начала половой жизни

Группа	Возраст начала половой жизни, полных лет		p-value
	Me [IQR]	min-max	
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	18,0 [IQR]	13,0-24,0	0,566
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	18,0 [IQR]	14,0-24,0	
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	18,0 [IQR]	13,0-22,0	
4. Роды живым плодом (n=263)	17,0 [IQR]	13,0-22,0	

Статистически значимых различий по возрасту на момент начала половой жизни у обследованных пациенток не выявлено.

Проведён анализ репродуктивной функции обследованных женщин, изучен паритет беременностей, родов и исходы предыдущих беременностей. Результаты представлены в Таблицах 23-26.

Таблица 23 – Распределение пациенток по паритету беременностей

Группа	Первая беременность		Повторная беременность	
	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	37	52,1	34	47,9
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	38	55,1	31	44,9
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	30	49,2	31	50,8
4. Роды живым плодом (n=263)	162	61,8	100	38,2
p-value	0,186			

Статистически значимых различий по паритету беременностей среди исследуемых пациенток не выявлено.

Таблица 24 – Распределение пациенток по паритету родов

Группа	Количество родов				
	1	2	3	4	5 и более
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	26 (36,6)	22 (31,0)	13 (18,3)	9 (12,7)	1 (1,4)
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	32 (46,4)	20 (29,0)	11 (15,9)	6 (8,7)	0 (0,0)
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	29 (47,5)	16 (26,2)	8 (13,1)	6 (9,8)	2 (3,3)
4. Роды живым плодом (n=263)	119 (45,4)	75 (28,6)	43 (16,4)	24 (9,2)	1 (0,4)
p-value	0,744				

При сравнении женщин по количеству родов в анамнезе статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 25 – Исходы предыдущих беременностей первородящих пациенток

Группа	Ранние репродуктивные потери		Артифициальные аборты		Внематочная беременность	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=26)	13	50,0	2	7,7	1	3,8
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=32)	13	40,6	6	18,8	0	0,0
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=29)	10	34,5	8	27,6	5	17,2
4. Роды живым плодом (n=119)	16	13,4	9	7,6	8	6,7
p-value	<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> =0,002* p <sub>3-4</sub> =0,015*		0,014* p <sub>3-4</sub> =0,015*		0,059	
V-Крамер	0,331		0,227		-	

В исходах предыдущих беременностей первородящих пациенток между группами выявлены статистически значимые различия. Пациентки с АГП в 5,2 раза чаще имели ранние репродуктивные потери в анамнезе (95% ДИ: 2,64-10,16). Артифициальный аборт в анамнезе увеличивал риск мертворождения в доношенном сроке в 6,2 раза по сравнению с пациентками без абортов в анамнезе (95% ДИ: 2,71-14,26).

Таблица 26 – Исходы предыдущих беременностей повторнородящих пациенток

Группа	Срочные роды	Преждевременные роды	Антенатальная гибель плода	Ранние репродуктивные потери	Артифициальные аборт	Внематочная беременность
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=45)	37 (82,2)	11 (24,4)	4 (8,9)	5 (11,1)	9 (20)	3 (6,7)
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=37)	31 (83,8)	3 (8,1)	3 (8,1)	3 (8,1)	9 (24,3)	5 (13,5)
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=32)	26 (81,3)	3 (9,4)	3 (9,4)	3 (9,4)	6 (18,8)	4 (12,5)
4. Роды живым плодом (n=144)	141 (98,6)	2 (1,4)	0 (0,0)	5 (3,5)	3 (2,1)	9 (6,3)
p-value	<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	<0,001*	0,136	<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> =0,002* p <sub>3-4</sub> =0,015*	0,339
V-Крамера	0,288	0,323	0,226	-	0,311	-

При сравнении исходов предыдущих беременностей повторнородящих пациенток выявлены статистические значимые различия. Шанс рождения живого ребенка увеличивался в 6,4 раза при наличии срочных родов в анамнезе (95% ДИ 4,09-11,75). ПР в анамнезе увеличивали риск мертворождения во втором триместре в 22,8 раза (95% ДИ: 4,83-107,73). Случаи АГП в предшествующих беременностях зафиксированы исключительно в группе женщин с мертворождением в настоящей беременности, тогда как в контрольной группе данный анамнестический фактор не встречался. Межгрупповые различия достигали статистической значимости также в отношении искусственного прерывания беременности в анамнезе: наличие артифициальных абортов ассоциировалось с трёхкратным увеличением вероятности мертворождения вне зависимости от гестационного срока (ОШ=3,1; 95% ДИ: 1,69–5,53).

При анализе гинекологических заболеваний выявлены следующие заболевания: миома матки (D25), эндометриоз (N80), гиперплазия эндометрия (N85), бесплодие (N97), сальпингофорит (N70), вагинит (N77). Результаты представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Структура гинекологических заболеваний пациенток

Группа	Миома матки (D25)	Эндометриоз (N80)	Гиперплазия эндометрия (N85)	Бесплодие (N97)	Сальпингофорит (N70)	Вагинит (N77)
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	7 (9,9)	2 (2,8)	1 (1,4)	2 (2,8)	8 (11,3)	15 (21,1)
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	7 (10,1)	4 (5,8)	4 (5,8)	2 (2,9)	7 (10,1)	5 (7,2)
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	2 (3,3)	3 (4,9)	2 (3,3)	2 (3,3)	5 (8,2)	7 (11,5)
4. Роды живым плодом (n=263)	3 (1,1)	12 (4,6)	7 (2,7)	6 (2,3)	7 (2,7)	19 (7,3)
p-value	<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	0,844	0,472	0,856	0,004* p <sub>1-4</sub> <0,001*	0,01* p <sub>1-4</sub> <0,001*
V-Краммер	0,199	-	-	-	0,158	0,166

Выявлена бóльшая частота встречаемости миомы матки у пациенток с АГП во втором триместре беременности по сравнению с группой контроля (ОШ=1,15; 95% ДИ: 1,03-1,31). Отмечена статистически значимо бóльшая встречаемость сальпингофорита (ОШ=1,16; 95% ДИ: 1,02-1,25) и вагинита (ОШ=5,97; 95% ДИ: 1,84-19,32) среди женщин с мертворождением в сроке до 28 недель по сравнению с пациентками, родившими живого ребенка.

### 3.5 Особенности течения беременности

В первом триместре у обследованных пациенток выявлены следующие осложнения: рвота беременных (лёгкая и средняя степень тяжести), угроза прерывания беременности (жалобы на тянущие боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей), анемия беременных (снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л), острая респираторная вирусная инфекция, проявлявшаяся подъёмом температуры и другими симптомами простуды, инфекция мочеполовых путей (ИМП) (в том числе бессимптомная бактериурия), гестационный сахарный диабет (ГСД) (гликемия натощак более 5,1 ммоль/л), субклинический гипотиреоз (повышенный уровень тиреотропного гормона при уровне свободного тироксина в пределах референсного интервала). Результаты представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Осложнения первого триместра беременности

Группа	Рвота беременных (O21)	Угроза прерывания (O20)	Анемия (O99.0)	ОРВИ с подъемом температуры (O99.5)	Инфекции мочеполовых путей (O23)	ГСД (O24)	Субклинический гипотиреоз (E03.8)
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	3 (4,2)	4 (5,6)	24 (9,2)	9 (12,7)	11 (15,5)	2 (2,8)	4 (5,6)
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	6 (8,7)	7 (10,1)	11 (15,5)	5 (7,2)	1 (1,4)	3 (4,3)	17 (24,6)
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	8 (13,1)	9 (14,8)	23 (33,3)	5 (8,2)	1 (1,6)	3 (4,9)	16 (26,23)
4. Роды живым плодом (n=263)	19 (7,3)	22 (8,4)	27 (44,3)	7 (2,7)	11 (4,2)	11 (4,2)	24 (9,2)
p-value	0,280	0,308	<0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*	0,005* p <sub>1-4</sub> =0,003*	0,001* p <sub>1-4</sub> =0,004*	0,919	<0,001* p <sub>2-4</sub> =0,002* p <sub>3-4</sub> =0,002*
V-Крамера	-	-	0,338	0,161	0,205	-	0,229

Статистически значимые различия в группах не обнаружены в частоте рвоты беременных, угрозы прерывания беременности и ГСД.

В структуре осложнений первого триместра у пациенток, беременность которых завершилась мертворождением в доношенном сроке, преобладали анемия и субклинический гипотиреоз. Субклинический гипотиреоз сопровождался увеличением риска АГП в 3,7 раза (95% ДИ: 2,13–6,44), тогда как железодефицитная анемия, верифицированная в первом триместре, повышала вероятность мертворождения ещё в большей степени – в 5,3 раза (95% ДИ: 3,24–8,75).

Статистически значимые различия выявлены в частоте заболеваемости ОРВИ с подъемом температуры и ИМП между группой АГП до 28 недель беременности и контрольной группой. Риск мертворождения при перенесённой ОРВИ с подъемом температуры в первом триместре беременности в 5,3 раза выше (95% ДИ: 1,91-14,75), а при ИМП в 4,2 раза выше, чем при неосложнённом течении первого триместра (95% ДИ: 1,73-10,11).

Во втором триместре у обследованных пациенток выявлены следующие осложнения: ПЭ, угроза прерывания беременности, анемия беременных, ОРВИ, вагинит, ИМП, ГСД. Результаты представлены в Таблице 29.

В третьем триместре у обследованной когорты выявлены следующие осложнения: угроза ПР, анемия беременных, ОРВИ, вагинит, ИМП, ГСД, преэклампсия, ЗРП, олигогидрамнион, полигидрамнион. Результаты представлены в Таблице 30.

Таблица 29 – Особенности течения второго триместра беременности

Группа	Преэклампсия (O14)	Угроза прерывания (O20, O47)	Анемия (O99.0)	ОРВИ (O99.5)	Инфекции и мочеполовых путей (O23)	ГСД (O24)	Вагинит (N76)
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	1 (1,4)	5 (7,0)	5 (7,0)	8 (11,3)	8 (11,3)	6 (8,5)	6 (8,5)
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	2 (2,9)	1 (1,4)	12 (17,4)	9 (13,0)	3 (4,3)	7 (10,1)	2 (2,9)
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	2 (3,3)	2 (3,3)	13 (21,3)	5 (8,2)	2 (3,3)	11 (18,0)	2 (3,3)
4. Роды живым плодом (n=263)	5 (1,9)	5 (1,9)	20 (7,6)	22 (8,4)	6 (2,3)	40 (15,3)	5 (1,9)
p-value	0,790	0,117	0,004* p <sub>2-4</sub> =0,034* p <sub>3-4</sub> =0,009*	0,591	0,014* p <sub>1-4</sub> =0,005*	0,283	0,059
V-Крамера	-	-	0,173	-	0,158	-	-

Таблица 30 – Особенности течения третьего триместра беременности

Группа	Угроза преждевременных родов (O47.0)	Анемия (O99.0)	ОРВИ (O99.5)	Вагинит (N76)	ИМП (O23)	ГСД (O24)	Преэклампсия (O14)	Задержка роста плода (O36.5)	Олигогидрамнион (O41)	Полигидрамнион (O40)
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
1. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	2 (2,9)	13 (18,8)	3 (4,3)	3 (4,3)	2 (2,9)	9 (13,0)	24 (34,8)	16 (23,2)	9 (13,0)	10 (14,5)
2. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	3 (4,9)	14 (23,0)	3 (4,9)	4 (6,6)	2(3,3)	14 (23,0)	22 (36,1)	17 (27,9)	14 (23,0)	7 (11,5)
3. Роды живым плодом (n=263)	8 (3,1)	20 (7,6)	11 (4,2)	14 (5,3)	8 (3,1)	44 (16,8)	44 (16,8)	11 (4,2)	11 (4,2)	14 (5,3)
p-value	0,636	0,001* p <sub>1-3</sub> =0,009* p <sub>2-3</sub> =0,001*	1,000	0,890	1,000	0,320	<0,001* p <sub>1-3</sub> =0,002* p <sub>2-3</sub> =0,002*	<0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*	<0,001* p <sub>1-3</sub> =0,009* p <sub>2-3</sub> <0,001*	0,021* p <sub>1-3</sub> =0,027*
V-Крамера	-	0,194	-	-	-	-	0,208	0,319	0,247	0,139

При анализе частоты встречаемости ряда заболеваний во втором триместре межгрупповые различия не достигали статистической значимости. К числу нозологий с сопоставимым распределением между группой АГП и контролем относились: ПЭ, угрожающий выкидыш, ОРВИ, вагинит и ГСД.

Статистически значимые различия выявлены в частоте ИМП между группой АГП до 28 недель беременности и группой контроля. ИМП, возникшая во втором триместре беременности увеличивает риск мертворождения в 5,4 раза (95%-й ДИ 1,82-16,18) по сравнению с неосложненным течением второго триместра.

Риск развития АГП в третьем триместре увеличивался в 2,9 раза, если во втором триместре беременности была установлена анемия (95%-й ДИ 1,62-5,33).

Статистически значимых различий в группах не выявлено при оценке следующих заболеваний в третьем триместре беременности: угроза ПР, ОРВИ, вагинит, ИМП, ГСД.

При наличии анемии беременных в третьем триместре риск развития АГП повышался в 4,1 раза по сравнению с пациентками с гемоглобином  $\geq 110$  г/л (95%-й ДИ 2,21-7,62).

При установленной преэклампсии в третьем триместре риск мертворождения увеличивался в 3,6 раза (95%-й ДИ 2,23-5,81).

ЗРП статистически значимо чаще встречалась среди пациенток с АГП. Риск мертворождения при установленном ЗРП повышался в 9,6 раза по сравнению с нормальным ростом плода (95%-й ДИ 4,85-20,44).

У пациенток с АГП в недоношенном сроке в 5,8 раза чаще встречалось маловодие (ОШ=6,29; 95% ДИ: 2,97-13,34), в то время как многоводие статистически значимо чаще встречалось в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель (ОШ=2,75; 95% ДИ: 0,82-9,25) по сравнению с пациентками с нормальным индексом амниотической жидкости.

Была проанализирована частота встречаемости типов ГСД у обследованных пациенток (Таблица 31).

Таблица 31 – Частота встречаемости типов гестационного сахарного диабета

Группа	ГСД на диетотерапии		ГСД на инсулинотерапии	
	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	6	75,0	2	25,0
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	5	55,6	4	44,4
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	10	71,4	4	28,6
4. Роды живым плодом (n=263)	28	63,6	16	36,4
p-value	0,827			

Пациентки были сопоставимы по частоте ГСД как на диетотерапии, так и на инсулинотерапии.

В связи с тем, что ГСД оказался статистически незначимым фактором риска АГП, была проанализирована приверженность пациенток к терапии ГСД (Таблица 32).

Таблица 32 – COMPLAINTNESS пациенток с гестационным сахарным диабетом к антигипергликемической терапии

Группа	Высокая комплаентность		Низкая комплаентность	
	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=8)	7	87,5	1	12,5
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=9)	8	88,9	1	11,1
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=14)	6	42,9	8	57,1
4. Роды живым плодом (n=44)	40	90,9	4	9,1
p-value	0,002* p <sub>3-4</sub> < 0,001*			
V-Крамера	0,474			
Примечание: * – различия между группами статистически значимы (p < 0,05)				

Пациентки с АГП в доношенном сроке статистически значимо меньше соблюдали терапию ГСД (ОШ=13,33; 95% ДИ: 3,05-58,31).

Анализ динамики прибавки массы тела в обследованных группах представлен в Таблице 33.

Таблица 33 – Прибавка массы тела в обследуемых группах

Группа	Прибавка в первом триместре, кг		Прибавка во втором триместре, кг		Прибавка в третьем триместре, кг	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	1,0 [0,9-1,3]	-0,5-1,8	-	-	-	-
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	1,0 [0,8-1,3]	-1,0-1,5	3,6 [3,3-5,1]	1,4-5,8	-	-
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	1,0 [0,8-1,2]	-1,0-1,9	3,4 [3,2-5,0]	1,2-6,0	3,2 [3,0-3,6]	1,4-4,2
4. Роды живым плодом (n=263)	1,0 [0,9-1,3]	-1,2-2,0	4,1 [4,8-5,3]	2,7-6,2	3,6 [3,2-3,9]	1,2-4,5
p-value	0,073		0,181		0,094	

Статистически значимых различий в прибавке массы тела в исследуемых группах выявлено не было.

### Резюме

Выявлен широкий спектр статистически значимых факторов риска АГП.

Масса тела и ИМТ были статистически значимо выше во всех подгруппах АГП ( $p < 0,001$ ); ожирение ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) увеличивало риск АГП в 4,1 раза (95% ДИ: 2,32-7,39;  $p < 0,001$ ).

Среди социально-экономических факторов установлена значимая роль профессиональных вредностей (ОШ=11,76; 95% ДИ: 4,08-33,92;  $p < 0,001$ ), наблюдения в частной клинике (ОШ=6,07; 95% ДИ: 2,95-12,50;  $p < 0,001$ ), физического труда (ОШ=5,37; 95% ДИ: 1,97-14,63;  $p = 0,001$ ), отдельного проживания с партнёром (ОШ=1,20; 95% ДИ: 1,14-1,35) и незарегистрированного брака (для АГП в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> ОШ=1,11; 95% ДИ: 1,01-1,22; для АГП в сроке 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> ОШ=1,05; 95% ДИ: 1,19-1,35). Пациентки с АГП реже проходили прегравидарную подготовку (ОШ=1,95; 95% ДИ: 1,57-2,48;  $p = 0,001$ ) и позже становились на учет по беременности ( $p = 0,003$ ). Все формы курения – табака, электронных сигарет и пассивное – как до, так и во время беременности, были значимо ассоциированы с АГП. Курение до беременности увеличивало риск АГП в 4,9 раза (95% ДИ: 2,74-8,61;  $p < 0,001$ ), при этом курение табака – в 10,5 раза (95%

ДИ: 3,61-30,30), электронных сигарет – в 8,8 раза (95% ДИ: 4,34-17,82), пассивное курение – в 5,4 раза (95% ДИ: 2,80-10,29). Курение во время беременности увеличивало риск АГП в 5,4 раза (95% ДИ: 3,04-9,47;  $p < 0,001$ ): курение табака – 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). Употребление кофеина  $\geq 300$  мг/сут повышало риск АГП в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель в 10,2 раза (95% ДИ: 1,26-82,88) и в доношенном сроке в 10,9 раза (95% ДИ: 4,16-28,34). Хронический стресс являлся фактором риска АГП в любом гестационном сроке (ОШ=2,94; 95% ДИ: 1,73-5,12;  $p = 0,001$ ), с тенденцией к снижению ассоциации при увеличении срока: в 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель – ОШ=3,12 (95% ДИ: 1,57-6,21), в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> – ОШ=2,90 (95% ДИ: 1,12-7,52), в 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> – ОШ=2,43 (95% ДИ: 1,12-5,19). Низкая физическая активность (<150 мин/нед.) была ассоциирована с АГП в доношенном сроке (ОШ=1,52; 95% ДИ: 1,17-1,98;  $p = 0,001$ ).

Среди экстрагенитальных заболеваний наибольший вклад в риск АГП вносил хронический пиелонефрит (ОШ=7,98; 95% ДИ: 3,01-21,11;  $p < 0,001$ ), причём риск снижался с увеличением срока беременности: в 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> – ОШ=9,40 (95% ДИ: 3,16-28,14), в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> – ОШ=8,20 (95% ДИ: 1,26-80,88), в 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> – ОШ=6,70 (95% ДИ: 2,04-21,78). Анемия до беременности у пациенток с АГП в доношенном сроке встречалась в 6,5 раза чаще (95% ДИ: 3,31-9,29;  $p < 0,001$ ). Пиелозктазия была ассоциирована с АГП во втором триместре (ОШ=6,54; 95% ДИ: 1,52-28,07;  $p = 0,012$ ). Кариес повышал риск АГП во втором триместре (ОШ=5,42; 95% ДИ: 1,82-16,18;  $p = 0,005$ ). ХАГ увеличивала риск АГП в третьем триместре (ОШ=5,30; 95% ДИ: 2,81-10,11;  $p < 0,001$ ). СД 1 и 2 типа значимо чаще встречался у пациенток с АГП во втором триместре (ОШ=5,15; 95% ДИ: 1,27-23,59;  $p < 0,001$ ). Ожирение увеличивало риск АГП в любом сроке (ОШ=4,14; 95% ДИ: 2,32-7,39;  $p < 0,001$ ), при анализе по срокам: во втором триместре – в 4,6 раза (95% ДИ: 2,32-7,39), в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> – в 3,0 раза (95% ДИ: 0,99-8,86), в доношенном сроке – в 4,8 раза (95% ДИ: 2,29-10,15). Болезни сердца увеличивали риск АГП в третьем триместре в 3,9 раза (ОШ=3,90; 95% ДИ: 1,69-9,21;  $p = 0,001$ ).

Среди гинекологических заболеваний значимыми факторами риска АГП были миома матки (ОШ=1,15; 95% ДИ: 1,03-1,31;  $p<0,001$ ), вагинит (ОШ=5,97; 95% ДИ: 1,84-19,32;  $p<0,001$ ) и хронический сальпингоофорит (ОШ=1,16; 95% ДИ: 1,02-1,25;  $p<0,001$ ) – последние два статистически значимы для АГП в сроке до 28 недель.

В акушерском анамнезе первородящих искусственный аборт увеличивал риск АГП в 6,2 раза в доношенном сроке (95% ДИ: 2,71-14,26;  $p=0,015$ ), а ранние репродуктивные потери – в 5,2 раза (95% ДИ: 2,64-10,16;  $p<0,001$ ). У повторнородящих срочные роды в анамнезе являлись протективным фактором (ОШ=6,43; 95% ДИ: 4,09-11,75;  $p<0,001$  – в пользу живорождения), ПР повышали риск АГП во втором триместре в 22,8 раза (95% ДИ: 4,83-107,73;  $p<0,001$ ), искусственные аборты – в 3,1 раза в любом сроке (95% ДИ: 1,69-5,53;  $p<0,001$ ). АГП в анамнезе встречалась исключительно у пациенток основной группы ( $p<0,001$ ).

Пациентки с АГП набирали в 2-2,5 раза больше баллов по шкале перинатального риска при первой явке ( $p<0,001$ ), что обусловлено кумуляцией социально-биологических, анамнестических, соматических и акушерских факторов.

Анализ осложнений беременности выявил триместр-специфичные факторы риска. В первом триместре значимую ассоциацию с АГП имели анемия (ОШ=5,32; 95% ДИ: 3,24-8,75;  $p<0,001$ ), ОРВИ с подъёмом температуры (ОШ=5,29; 95% ДИ: 1,91-14,75;  $p=0,003$ ), ИМП (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 – ИМП (ОШ=5,42; 95% ДИ: 1,82-16,18;  $p=0,005$ ) и анемия (ОШ=2,93; 95% ДИ: 1,62-5,33;  $p<0,001$ ). В третьем триместре наибольшее значение имели ЗРП (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;  $p=0,001$ ), ПЭ (ОШ=3,60; 95% ДИ: 2,23-5,81;  $p<0,001$ ) и многоводие в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель (ОШ=2,75; 95% ДИ: 0,82-9,25;  $p=0,027$ ). Тип ГСД (на диетотерапии или инсулинотерапии) не различался между группами ( $p=0,827$ ), однако низкая комплаентность к терапии

ГСД в доношенном сроке увеличивала риск АГП в 13,3 раза (95% ДИ: 3,05-58,31;  $p < 0,001$ ).

## Глава 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен анализ результатов лабораторных, морфологического исследований, масс-спектрометрии изучаемых когорт и групп контроля при постановке на учет по беременности.

### 4.1 Результаты лабораторных исследований

Проведено сравнение клинического анализа крови по триместрам у пациенток с АГП и у женщин, родивших здорового ребенка. Результаты представлены в Таблицах 34-36.

Таблица 34 – Показатели клинического анализа крови в первом триместре

Группа	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$		Гемоглобин, г/л		Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=62)	6,0 [5,1-6,8]	3,2-13,4	4,1 [3,8-4,3]	3,2-5,0	123 [118-128]	83-140	256 [202-338]	164-355
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=61)	5,7 [5,7-6,7]	3,5-8,1	4,0 [3,5-4,4]	3,4-4,8	118 [111-122]	91-134	238 [212-346]	162-401
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=55)	6,3 [5,2-6,9]	3,4-10,1	4,1 [3,6-4,3]	3,3-4,9	116 [108-120]	86-138	252 [218-337]	161-388
4. Роды живым плодом (n=259)	5,6 [4,8-6,9]	3,9-8,1	4,0 [3,7-4,3]	3,1-5,2	125 [120-131]	92-150	244 [214-323]	156-411
p-value	0,138		0,097		0,001* p <sub>2-4</sub> =0,045* p <sub>3-4</sub> =0,010*		0,566	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Таблица 35 – Показатели клинического анализа крови во втором триместре

Группа	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$		Гемоглобин, г/л		Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	8,6 [7,3-9,8]	4,4-19,1	3,9 [3,5-4,1]	2,9-4,9	109 [101-115]	78-232	242 [198-302]	153-344
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	8,0 [7,1-9,6]	4,5-10,5	3,8 [3,4-4,2]	2,8-4,8	108 [98-114]	72-126	231 [204-298]	160-390
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	8,2 [6,1-9,5]	4,8-11,3	4,0 [3,6-4,2]	3,0-4,7	106 [92-112]	81-124	228 [196-287]	154-398
4. Роды живым плодом (n=263)	7,9 [6,8-9,7]	5,5-11,5	3,8 [3,5-4,1]	2,8-5,0	112 [105-115]	82-135	230 [201-291]	152-401
p-value	0,087		0,124		<0,001* p <sub>2-4</sub> =0,016* p <sub>3-4</sub> <0,001*		0,422	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Таблица 36 – Показатели клинического анализа крови в третьем триместре

Группа	Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л		Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л		Гемоглобин, г/л		Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
1. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	9,1 [8,2-10,6]	5,6-12,0	3,9 [3,6-4,1]	2,9-4,8	114 [103-120]	76-132	266 [222-332]	172-422
2. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	9,6 [8,5-10,9]	5,9-14,5	3,6 [3,4-4,0]	2,8-4,9	111 [97-118]	85-128	245 [243-326]	154-393
3. Роды живым плодом (n=263)	9,0 [7,9-10,8]	6,6-12,6	3,7 [3,5-4,0]	3,0-5,1	118 [111-122]	87-142	260 [219-120]	160-442
p-value	0,156		0,299		<0,001* P <sub>1-3</sub> =0,014* p <sub>2-3</sub> <0,001*		0,167	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При анализе уровня гемоглобина по триместрам выявлена устойчивая закономерность: у пациенток с АГП в сроках 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> и 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель – уровень гемоглобина был статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой уже с первого триместра беременности, и эти различия нарастали по мере увеличения срока гестации. В подгруппе АГП 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель уровень гемоглобина в первом триместре не отличался от контрольной группы. Уровни лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов между группами были статистически сопоставимы.

Определены показатели коагулограммы у исследуемых пациенток при постановке на учет (Таблица 37).

Таблица 37 – Показатели коагулограммы при постановке на учет

Группа	Фибриноген, г/л		АЧТВ, сек		МНО		Протромбиновый индекс, %	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	3,5 [3,2-3,8]	2,9-4,1	31,0 [30,2-31,9]	23,3-36,0	1,0 [0,9-1,1]	0,8-1,2	98,2 [95,3-99,8]	93,8-108,1
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	3,3 [3,1-3,6]	3,0-4,3	30,8 [30,0-31,8]	21,7-35,5	1,1 [0,9-1,2]	0,8-1,3	94,5 [94,0-96,8]	92,3-109,0
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	3,4 [3,1-3,8]	3,0-4,2	30,5 [30,1-31,2]	21,6-35,3	1,0 [0,9-1,1]	0,8-1,2	96,6 [95,1-97,8]	93,4-107,0
4. Роды живым плодом (n=263)	3,5 [3,2-3,8]	2,9-4,2	30,6 [29,8-31,5]	23,9-34,9	1,0 [0,9-1,2]	0,8-1,3	94,6 [93,9-98,0]	92,1-109,1
p-value	0,805		0,752		0,426		0,232	

Статистически значимых различий в показателях коагулограммы при постановке на учет по беременности между пациентками групп мертворождения и женщинами контрольной группы не выявлено.

Определены средние показатели биохимического анализа крови у исследуемых пациенток в первом и третьем триместрах беременности. Результаты представлены в Таблицах 38, 39.

Таблица 38 – Показатели биохимического анализа крови в первом триместре

Группа	Креатинин, мкмоль/л		Мочевина, ммоль/л		АСТ, ЕД/л		АЛТ, ЕД/л		Общий билирубин, мкмоль/л		Общий белок, г/л		Глюкоза, ммоль/л	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	50 [45-62]	40-97	3,6 [2,6-5,5]	2,2-6,4	18 [15-28]	5-48	22 [13-29]	3-44	8,3 [6,2-9,0]	3,2-19,0	66 [63-68]	54-76	4,5 [4,0-5,1]	3,8-5,3
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	54 [47-59]	44-93	4,3 [3,1-5,6]	2,1-6,2	21 [16-30]	3-52	21 [15-27]	5-51	8,0 [6,1-8,8]	3,1-18,6	65 [61-67]	55-74	4,6 [4,0-4,9]	3,7-5,3
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	53 [48-58]	42-98	4,1 [3,0-5,7]	2,0-6,1	20 [12-29]	4-50	21 [16-30]	6-52	8,1 [6,0-9,1]	3,0-19,4	68 [62-70]	57-73	4,7 [4,1-4,9]	3,8-5,4
4. Роды живым плодом (n=263)	52 [46-60]	38-96	3,8 [3,5-5,2]	2,1-6,3	22 [14-31]	3-45	19 [14-29]	2-48	8,0 [6,2-8,9]	3,2-19,2	65 [63-68]	56-74	4,6 [4,0-5,0]	3,6-5,4
p-value	0,959		0,815		0,121		0,286		0,256		0,642		0,600	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Таблица 39 – Показатели биохимического анализа крови в третьем триместре

Группа	Креатинин, мкмоль/л		Мочевина, ммоль/л		АСТ, ЕД/л		АЛТ, ЕД/л		Общий билирубин, мкмоль/л		Общий белок, г/л		Глюкоза, ммоль/л	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
1. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	50 [45-56]	36-94	50 [45-56]	36-94	23 [16-32]	3-49	22 [13-29]	4-56	8,1 [6,9-9,4]	3,8-21,0	62 [58-65]	54-72	4,6 [4,1-4,9]	3,0-5,3
2. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	48 [42-54]	34-90	48 [42-54]	34-90	24 [12-31]	5-56	17 [14-28]	3-62	9,3 [6,6-10,1]	3,6-22,6	61 [56-64]	55-70	4,8 [4,5-5,0]	2,6-6,2
3. Роды живым плодом (n=263)	53 [47-59]	32-92	53 [47-59]	32-92	21 [12-28]	4-61	18 [12-26]	6-64	9,8 [9,0-10,5]	3,1-23,1	60 [56-66]	57-71	4,4 [4,0-4,7]	2,8-6,0
p-value	0,876		0,892		0,198		0,357		0,121		0,544		<0,001* p <sub>3-4</sub> < 0,001*	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В группе пациенток с АГП в доношенном сроке статистически значимо чаще наблюдалась гипергликемия в третьем триместре по сравнению с группой контроля.

Выполнен статистический анализ показателей общего анализа мочи групп с АГП и живорождением. Результаты представлены в Таблицах 40 и 41.

Таблица 40 – Показатели общего анализа мочи при постановке на учет

Группа	рН		Плотность		Бактерии		Белок	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	6,1 [5,2-6,0]	5,0-6,0	1008 [1006-1012]	1004-1030	0 [0,0-0,0]	0-120	0,0 [0,0-0,0]	0,0-0,3
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	6,0 [5,0-6,1]	5,1-6,0	1015 [1010-1015]	1008-1031	0 [0,0-0,0]	0-100	0,0 [0,0-0,0]	0,0-0,2
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	6,0 [5,1-6,0]	5,0-6,0	1016 [1011-1018]	1008-1030	0 [0,0-0,0]	1-150	0,0 [0,0-0,0]	0,0-0,1
4. Роды живым плодом (n=263)	6,1 [5,0-6,0]	5,0-6,1	1014 [1010-1017]	1010-1030	0 [0,0-0,0]	0-200	0,0 [0,0-0,0]	0,0-0,2
p-value	0,615		0,065		0,057		0,272	

Статистически значимых различий в показателях общего анализа мочи при постановке на учет по беременности выявлено не было.

Таблица 41 – Показатели общего анализа мочи во втором и третьем триместрах

Группа	рН		Плотность		Бактерии		Белок	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	6,0 [5,0-6,0]	5,0-6,1	1006 [1002-1010]	1002-1029	0 [0-146]	0-362	0,0 [0,0-0,0]	0,0-0,5
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	6,0 [5,1-6,0]	5,0-6,2	1011 [1008-1014]	1004-1030	0 [0-0]	0-550	0,0 [0,0-0,1]	0,0-2,0
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	6,0 [5,0-6,1]	5,1-6,1	1006 [1002-1010]	1007-1025	0 [0-0]	1-500	0,0 [0,0-0,3]	0,0-1,0
4. Роды живым плодом (n=263)	6,0 [5,0-6,0]	5,0-6,2	1013 [1009-1015]	1008-1031	0 [0-0]	0-100	0,0 [0,0-0,0]	0,0-1,0
p-value	0,615		0,098		<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*		<0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*	

При сравнении показателей общего анализа мочи (крайний анализ, взятый до установления диагноза АГП) выявлены статистически значимые различия: у пациенток с АГП во втором триместре беременности статистически значимо чаще выявлялась бактериурия; протеинурия, напротив, статистически значимо чаще встречалась у пациенток с АГП в третьем триместре беременности.

Пациенткам, поступившим с АГП, до начала антибактериальной терапии производилось бактериологическое исследование содержимого цервикального канала. В группе контроля выполнялось бактериологическое исследование содержимого цервикального канала при поступлении рожениц в родильное отделение.

В результате проведённого исследования микрофлора цервикального канала в клинически значимом количестве (более  $10^5$  КОЕ/мл) в исследуемых группах представлена следующими микроорганизмами: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*. Результаты бактериологического исследования содержимого цервикального канала представлены в Таблице 41.

Таблица 42 – Результаты бактериологического исследования содержимого цервикального канала

Группа	Выделенный микроорганизм (более $10^5$ КОЕ/мл)													
	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Streptococcus agalactiae</i>		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Proteus vulgaris</i>	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	3	4,2	2	2,8	12	16,9	3	4,2	10	14,1	5	7,0	1	1,4
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	1	1,4	1	1,4	3	4,3	2	2,9	4	5,8	3	4,3	1	1,4
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	1	1,6	1	1,6	4	6,6	2	3,3	2	3,3	1	1,6	0	0,0
4. Роды живым плодом (n=263)	0	0,0	2	2,0	4	4,0	1	1,0	1	1,0	1	1,0	0	0,0
p-value	0,118		1,000		0,018* p <sub>1-4</sub> =0,026*		0,579		0,003* p <sub>1-4</sub> =0,004*		0,136		0,445	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

У пациенток с АГП в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> наблюдалась бóльшая распространённость патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в цервикальном канале: у 29,4% пациенток выявлен хотя бы один микроорганизм, в то время как у женщин,

родившего живого ребенка, хотя бы один микроорганизм выявлены только у 9%. Статистически значимо чаще в группе АГП во втором триместре в цервикальном канале выявлялись *Streptococcus agalactiae* и *Escherichia coli* по сравнению с контрольной группой. Риск мертворождения увеличивался при выявлении патогенной или условно-патогенной микрофлоры цервикального канала в 3 раза по сравнению с пациентками с нормальной флорой цервикального канала (95%-й ДИ 1,41-6,42,  $p=0,004$ ), однако связь оценивалась как слабая (V-Крамера = 0,169). Полимикробная флора выявлена в группе АГП в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> у 13 пациенток (18,3%) (по сравнению с контрольной группой  $p < 0,001$ ). Связь оценивалась как средняя (V-Крамера = 0,362).

#### 4.2 Масс-спектрометрический анализ

В контексте АГП традиционные методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса – УЗИ, доплерометрия, кардиотокография, стандартные лабораторные показатели – отражают уже сформировавшиеся патологические процессы и не позволяют выявить доклинические нарушения на этапе, когда превентивные действия наиболее эффективны. Масс-спектрометрический анализ принципиально отличается тем, что позволяет одновременно оценить десятки белков, непосредственно участвующих в ключевых патогенетических механизмах АГП и зафиксировать молекулярные изменения в системе «мать – плацента – плод» до их клинической манифестации.

Для проведения протеомного анализа из общей когорты было сформировано шесть групп наблюдения, стратифицированных по гестационному сроку и исходу беременности. Первую и вторую группы составили пациентки с АГП и с прогрессирующей беременностью в сроке 22<sup>0</sup>–27<sup>6</sup> недель соответственно (по  $n = 60$  в каждой); третью и четвертую – аналогичные по критериям группы в сроке 28<sup>0</sup>–36<sup>6</sup> недель (по  $n = 60$ ); пятую и шестую – в сроке 37<sup>0</sup>–41<sup>6</sup> недель (по  $n = 60$ ). Сравнительный масс-спектрометрический анализ выявил 49 белков, экспрессия которых была зарегистрирована во всех шести группах (Таблица 43).

Таблица 43 – Общий состав протеома

№	Идентификатор белка	Ген	Наименование белка
1	P02763	<i>ORM1</i>	Alpha-1-acid glycoprotein 1
2	P19652	<i>ORM2</i>	Alpha-1-acid glycoprotein 2
3	P01011	<i>SERPINA3</i>	Alpha-1-antichymotrypsin
4	P02765	<i>AHSG</i>	Alpha-2-HS-glycoprotein
5	P01019	<i>AGT</i>	Angiotensinogen
6	P0C0L4	<i>C4A</i>	Complement C4-A
7	P00738	<i>HP</i>	Haptoglobin
8	P69905	<i>HBA1</i>	Hemoglobin subunit alpha
9	P68871	<i>HBB</i>	Hemoglobin subunit beta
10	P01877	<i>IGHA2</i>	Immunoglobulin heavy constant alpha 2
11	P01859	<i>IGHG2</i>	Immunoglobulin heavy constant gamma 2
12	P01871	<i>IGHM</i>	Immunoglobulin heavy constant mu
13	P01780	<i>IGHV3-7</i>	Immunoglobulin heavy variable 3-7
14	Q14624	<i>ITIH4</i>	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4
15	P05155	<i>SERPING1</i>	Plasma protease C1 inhibitor
16	P00747	<i>PLG</i>	Plasminogen OS=Homo sapiens
17	P20742	<i>PZP</i>	Pregnancy zone protein
18	P02790	<i>HPX</i>	Hemopexin OS=Homo sapiens
19	P01860	<i>IGHG3</i>	Immunoglobulin heavy constant gamma 3
20	P01009	<i>SERPINA1</i>	Alpha-1-antitrypsin
21	P04217	<i>A1BG</i>	Alpha-1B-glycoprotein
22	P01023	<i>A2M</i>	Alpha-2-macroglobulin
23	P02647	<i>APOA1</i>	Apolipoprotein A-I
24	P02652	<i>APOA2</i>	Apolipoprotein A-II
25	P04114	<i>APOB</i>	Apolipoprotein B-100
26	P02654	<i>APOC1</i>	Apolipoprotein C-I
27	P02656	<i>APOC3</i>	Apolipoprotein C-III
28	P02649	<i>APOE</i>	Apolipoprotein E
29	P02749	<i>APOH</i>	Beta-2-glycoprotein 1
30	P00450	<i>CP</i>	Ceruloplasmin
31	P10909	<i>CLU</i>	Clusterin
32	P01024	<i>C3</i>	Complement C3
33	P01857	<i>C4B</i>	Complement C4-B
34	P00751	<i>CFB</i>	Complement factor B
35	P08603	<i>CFH</i>	Complement factor H
36	P01876	<i>IGHA1</i>	Immunoglobulin heavy constant alpha 1
37	P01857	<i>IGHG1</i>	Immunoglobulin heavy constant gamma 1
38	P01861	<i>IGHG4</i>	Immunoglobulin heavy constant gamma 4
39	P01834	<i>IGKC</i>	Immunoglobulin kappa constant
40	P01619	<i>IGKV3-20</i>	Immunoglobulin kappa variable 3-20
41	P0DOY3	<i>IGLC</i>	Immunoglobulin lambda constant 3
42	B9A064	<i>IGLL5</i>	Immunoglobulin lambda-like polypeptide 5
43	P19827	<i>ITIH1</i>	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1
44	P19823	<i>ITIH2</i>	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H2
45	P01042	<i>KNG1</i>	Kininogen-1
46	P00734	<i>F2</i>	Prothrombin
47	P02787	<i>TF</i>	Serotransferrin
48	P02774	<i>GC</i>	Vitamin D-binding protein
49	P04004	<i>VTN</i>	Vitronectin

При сравнении состава белковых фракций исследуемых групп выделено 8 молекул, концентрация которых статистически значимо отличалась между группами:  $\alpha_2$ -гликопротеин, связанный с беременностью; орозомукоид 1; орозомукоид 2; комплемент С4-А; гаптоглобин;  $\alpha$ -субъединица гемоглобина;  $\beta$  - субъединица гемоглобина; ингибитор интер- $\alpha$ -трипсина тяжелой цепи Н4 (Таблица 44).

Таблица 44 – Белки, значительно отличающиеся между группами, с указанием нормализованного коэффициента спектральной распространенности (NSAF)

Группа	$\alpha 2$ -гликопротеин, связанный с беременностью		Орозомукоид 1		Орозомукоид 2		Комплемент С4-А		Гаптоглобин		$\alpha$ -субъединица гемоглобина		$\beta$ -субъединица гемоглобина		Ингибитор интер-альфа-трипсина тяжелой цепи Н4	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=60)	0,408 [0,389-0,522]	0,036-0,659	0,940 [0,639-1,533]	0,531-2,137	0,709 [0,531-1,019]	0,382-1,736	0,236 [0,232-0,349]	0,899-0,469	5,013 [3,863-10,512]	3,402-11,227	0,714 [0,550-1,219]	0,494-1,522	0,616 [0,271-1,119]	0,198-1,461	0,469 [0,438-0,525]	0,406-0,655
Прогрессирующая беременность в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=60)	0,439 [0,416-2,749]	0,341-2,823	0,707 [0,531-0,874]	0,492-1,089	0,591 [0,567-0,733]	0,506-0,821	0,823 [0,421-0,122]	0,032-0,371	3,254 [2,2578-4,990]	2,239-5,671	0,581 [0,433-0,581]	0,355-0,867	0,517 [0,501-0,556]	0,369-0,813	0,477 [0,455-0,495]	0,415-0,525
p-value	<0,001*		<0,001*		0,042*		<0,001*		<0,001*		0,674		0,674		0,636	
АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=60)	0,342 [0,274-0,420]	0,230-0,624	1,804 [1,040-1,938]	0,567-2,456	0,995 [0,936-1,178]	0,236-1,473	0,313 [0,167-0,334]	0,116-0,471	7,519 [7,037-9,853]	0,305-16,580	0,455 [0,339-0,664]	0,253-1,190	0,279 [0,222-0,576]	0,175-3,050	0,583 [0,523-0,629]	0,438-0,641
Прогрессирующая беременность в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=60)	0,619 [0,498-0,645]	0,399-0,763	1,270 [0,773-1,361]	0,750-1,967	0,863 [0,726-1,089]	0,706-1,334	0,168 [0,168-0,274]	0,146-0,373	5,873 [4,791-9,678]	3,610-14,466	0,625 [0,407-0,883]	0,296-0,937	0,535 [0,438-0,788]	0,303-0,831	0,605 [0,549-0,641]	0,363-0,712
p-value	<0,001*		0,001*		0,038*		0,049*		0,068		0,021*		<0,001*		0,290	
АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=60)	0,586 [0,388-1,577]	0,065-1,924	0,883 [0,784-2,394]	0,717-2,524	0,971 [0,768-1,160]	0,608-1,313	0,318 [0,237-0,352]	0,094-0,399	6,820 [4,779-12,117]	2,964-15,023	0,195 [0,141-0,347]	0,103-0,8131	0,162 [0,124-0,300]	0,109-0,725	0,681 [0,441-0,664]	0,436-0,702
Прогрессирующая беременность в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=60)	0,387 [0,307-0,488]	0,200-0,505	1,523 [1,496-1,569]	1,448-2,249	0,847 [0,829-0,957]	0,643-1,217	0,342 [0,193-0,488]	0,170-0,520	7,804 [6,505-12,764]	4,676-13,808	0,736 [0,237-2,511]	0,229-3,381	0,956 [0,646-2,007]	0,606-3,322	0,569 [0,556-0,658]	0,536-6,914
p-value	<0,001*		0,592		0,056		0,443		0,092		<0,001*		<0,001*		0,017*	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Белок зоны беременности (PZP), также известный как  $\alpha 2$ -гликопротеин, связанный с беременностью, статистически значимо отличался во всех сроках беременности между пациентками с АГП и нормальной беременностью. В частности, на сроках 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель его содержание в 3,6 раза ниже и в 1,7 раза ниже на сроках 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель у женщин с АГП, чем у пациенток с прогрессирующей беременностью на тех же сроках, но в 2 раза выше у женщин с АГП в доношенном сроке, чем у пациенток с прогрессирующей беременностью в том же сроке (Рисунок 2).

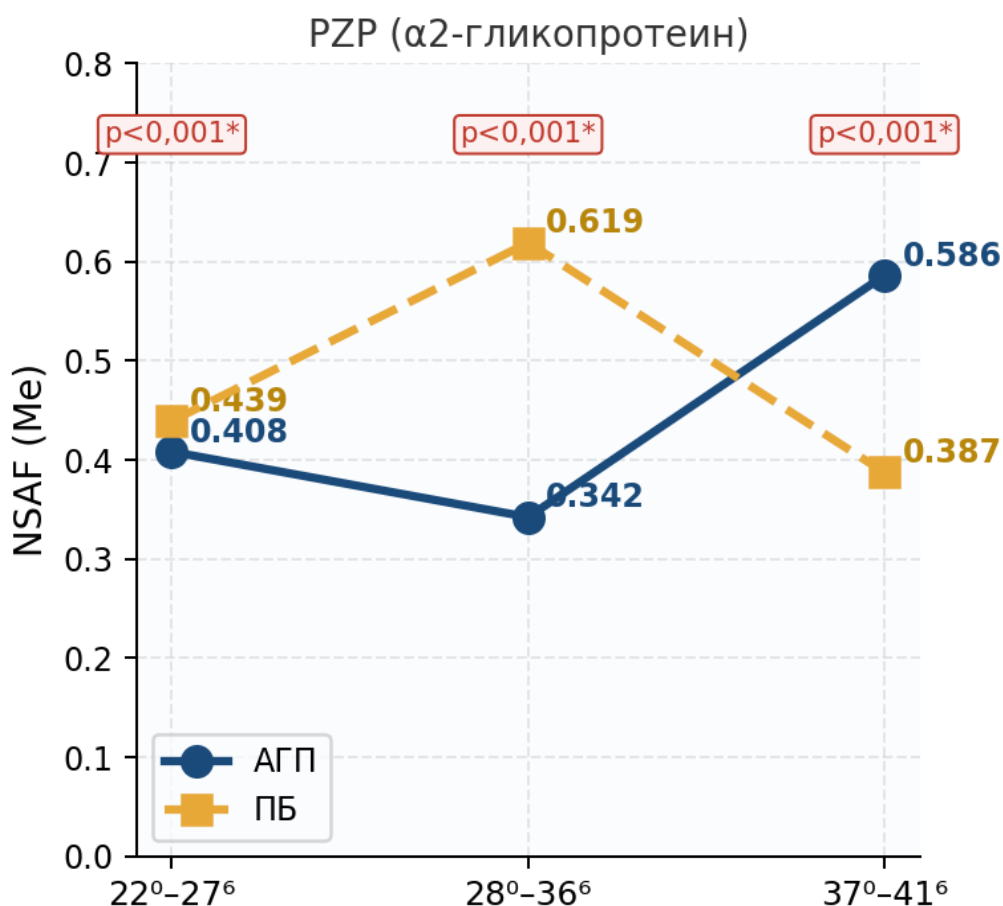


Рисунок 2 – Динамика концентрации  $\alpha 2$ -гликопротеина при нормальной беременности и при антенатальной гибели плода

Таким образом, у пациенток с нормальной беременностью PZP имеет тенденцию к постепенному снижению с течением срока беременности и трёхкратно снижается к родам, тогда как у пациентов с АГП этот белок находится на низком уровне во втором триместре беременности и повышается к 37 неделям

до концентрации, двухкратно превышающей таковую по сравнению с пациентами с нормальной беременностью.

Концентрация  $\alpha$ -1-кислого гликопротеина (ORM1), изначально повышена у пациенток с АГП в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель в 1,5 раза и в 1,4 раза в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель по сравнению с женщинами с прогрессирующей беременностью. Однако в сроке 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель уровень белка выравнивается с концентрацией у пациенток с нормальной беременностью на том же сроке.

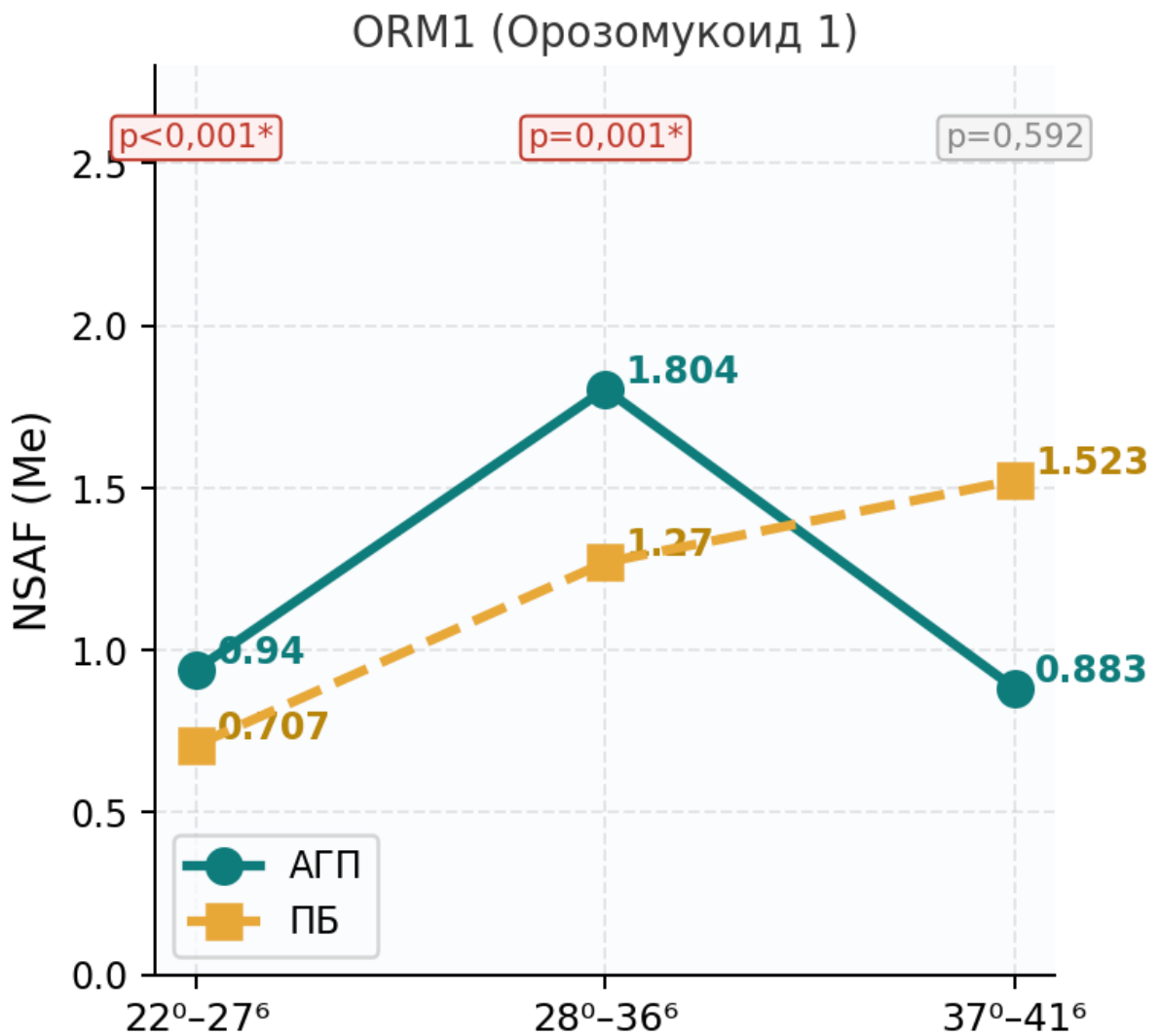


Рисунок 2 – Динамика концентрации  $\alpha$ -1-кислого гликопротеина при нормальной беременности и при антенатальной гибели плода

Содержание  $\alpha$ -2-кислого гликопротеина (ORM2) также повышено в 1,3 раза у пациенток с АГП, но только до 37 недель, после чего в доношенном сроке

его содержание выравнивается и практически не отличается от такого по сравнению с женщинами с нормальным течением беременности (Рисунок 3).

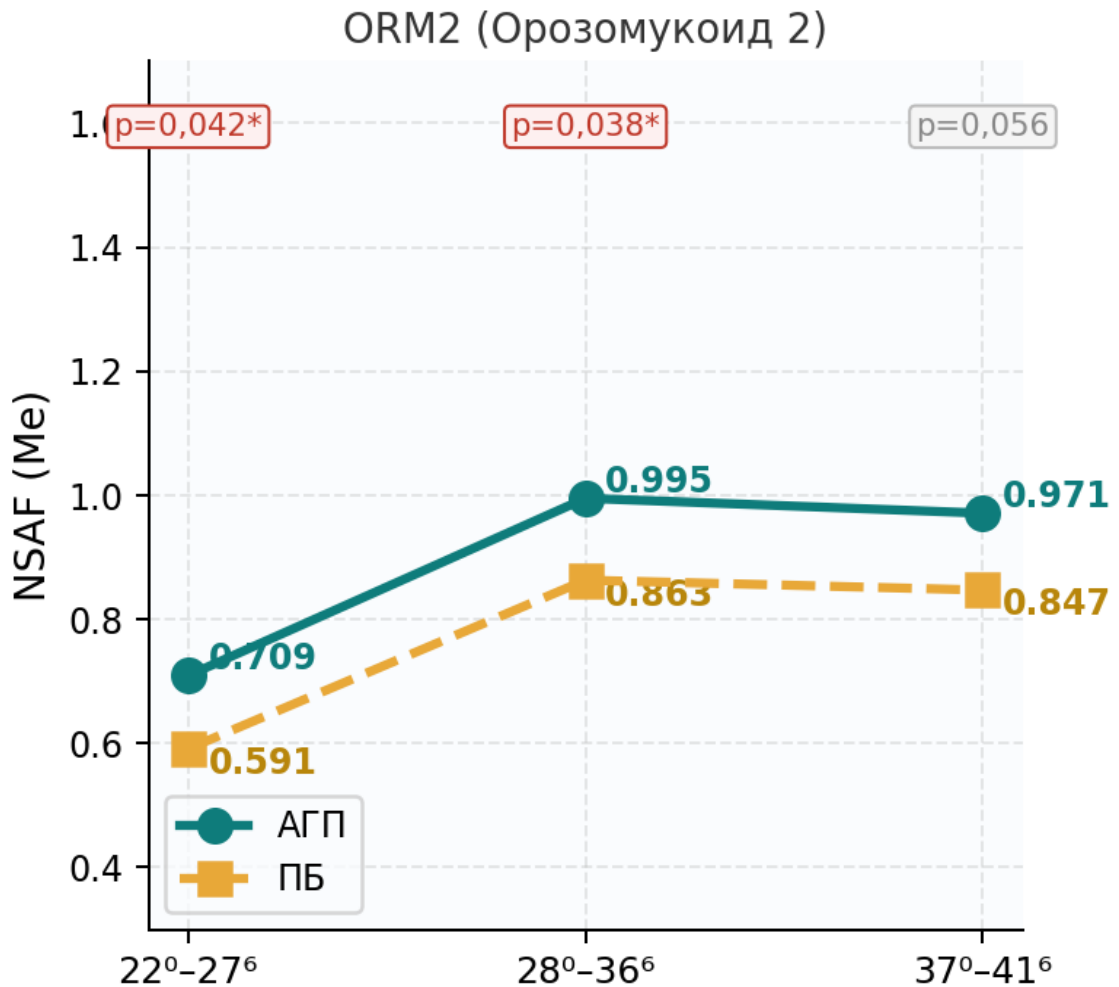


Рисунок 3 – Динамика концентрации  $\alpha$ -2-кислого гликопротеина при нормальной беременности и при антенатальной гибели плода

Комплемент С4-А – белок системы комплемента, содержание которого значительно (в 3,4 раза) повышено у пациенток с АГП во втором триместре по сравнению с женщинами с прогрессирующей беременностью в том же сроке. В меньшей степени повышенная концентрация данного белка сохраняется у пациенток с АГП и на сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель (1,2-кратное превышение), тогда как в доношенном сроке содержание не отличается от пациенток с нормальной беременностью (Рисунок 4).

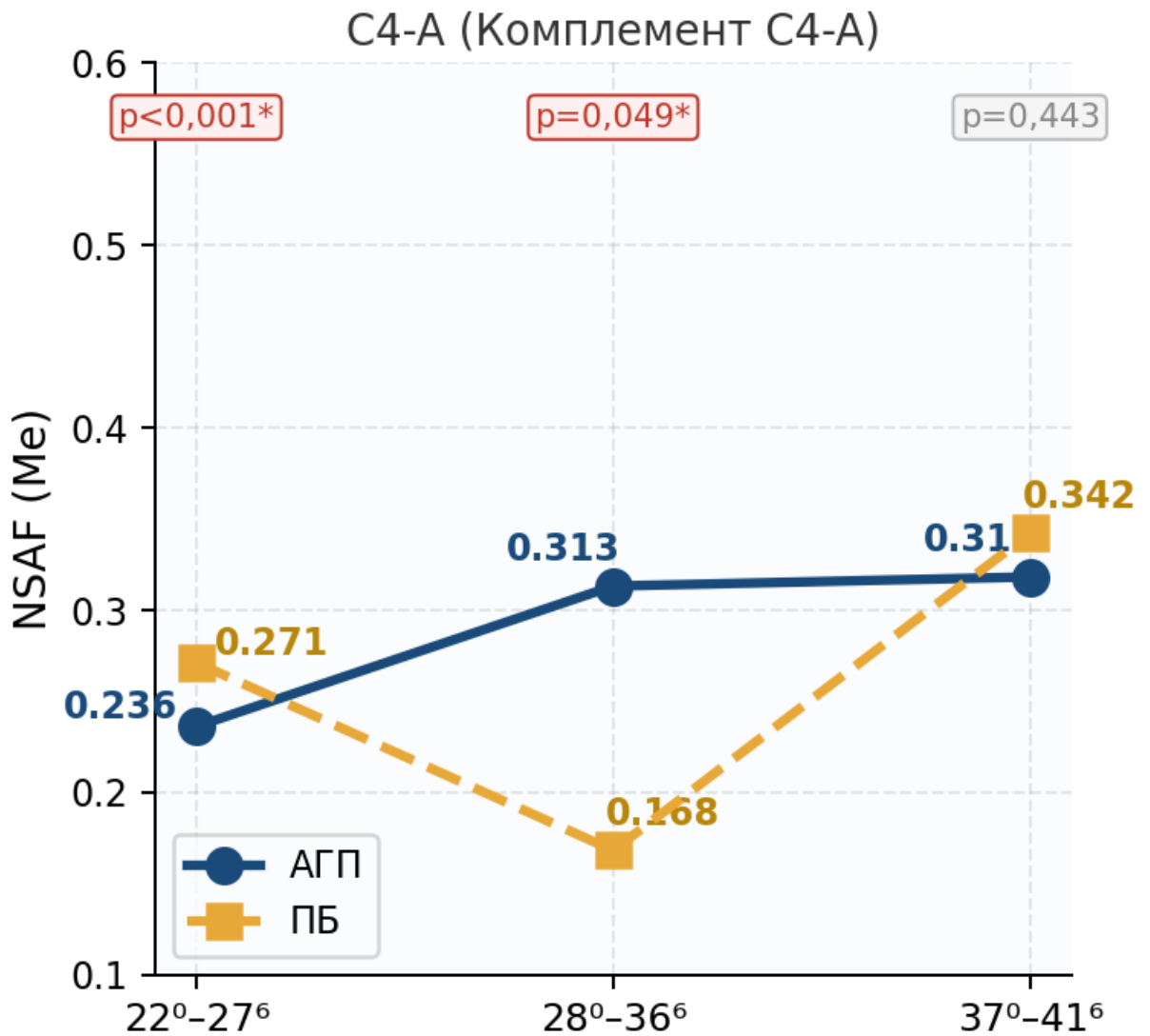


Рисунок 4 – Динамика концентрации компонента C4-A при нормальной беременности и при антенатальной гибели плода

Концентрация гаптоглобина (НР) повышена у пациентов с АГП во втором триместре в 1,6 раза по сравнению с женщинами с прогрессирующей беременностью, но начиная с третьего триместра практически не отличается по содержанию между исследуемыми группами (Рисунок 5).

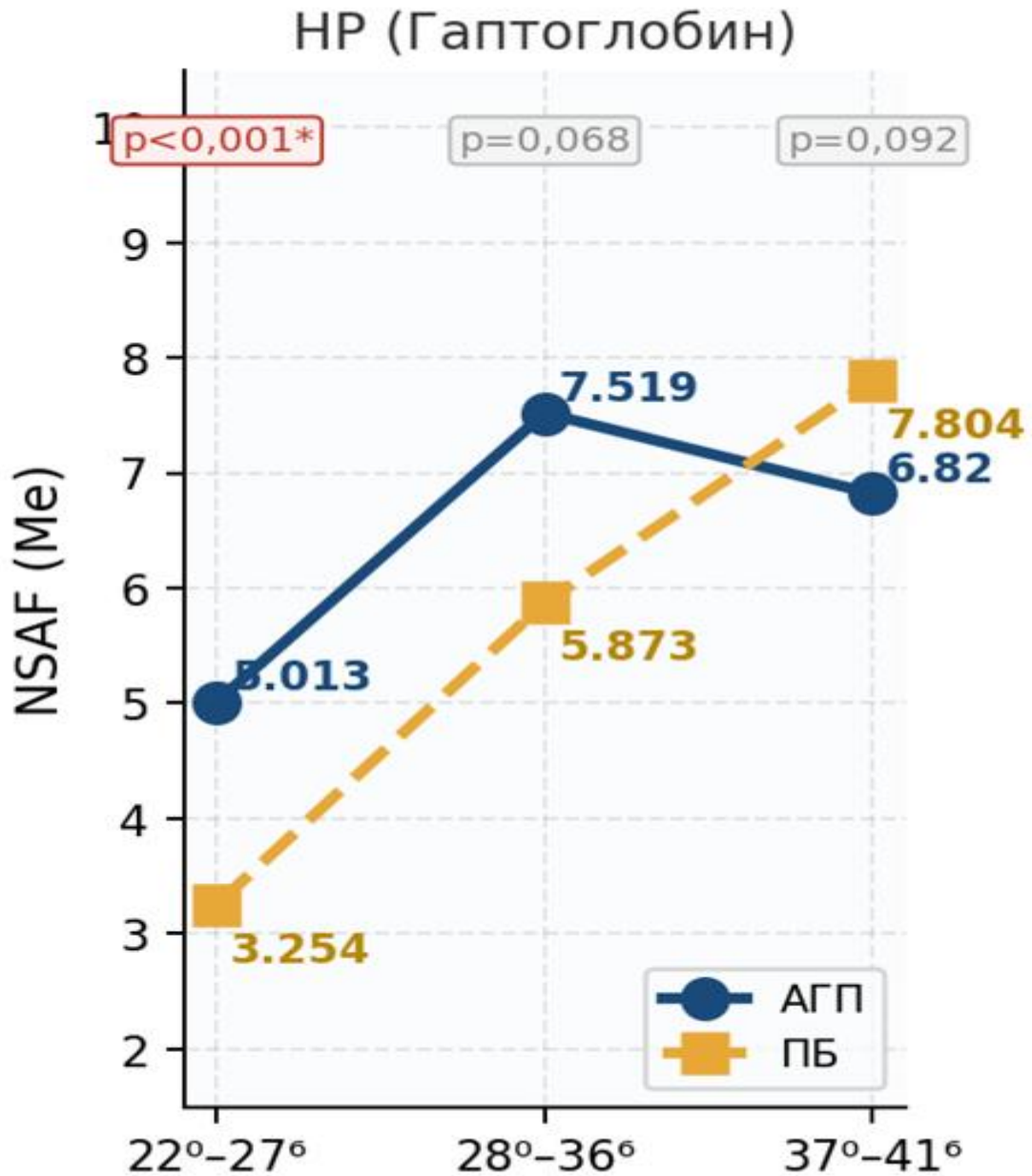


Рисунок 5 – Динамика концентрации гаптоглобина при нормальной беременности и при антенатальной гибели плода

Содержание двух субъединиц гемоглобина ( $\alpha$  и  $\beta$ ) находится в норме у пациенток с АГП во втором триместре беременности, однако начиная с 28 недель беременности наблюдается чёткая тенденция к росту содержания субъединиц гемоглобина у пациенток с нормальным течением беременности, в то время как у женщин с АГП содержание  $\alpha$  и  $\beta$  субъединиц гемоглобина резко снижается в 3,6-4,6 раза по сравнению с группами с прогрессирующей беременностью в тех же сроках (Рисунок 6).

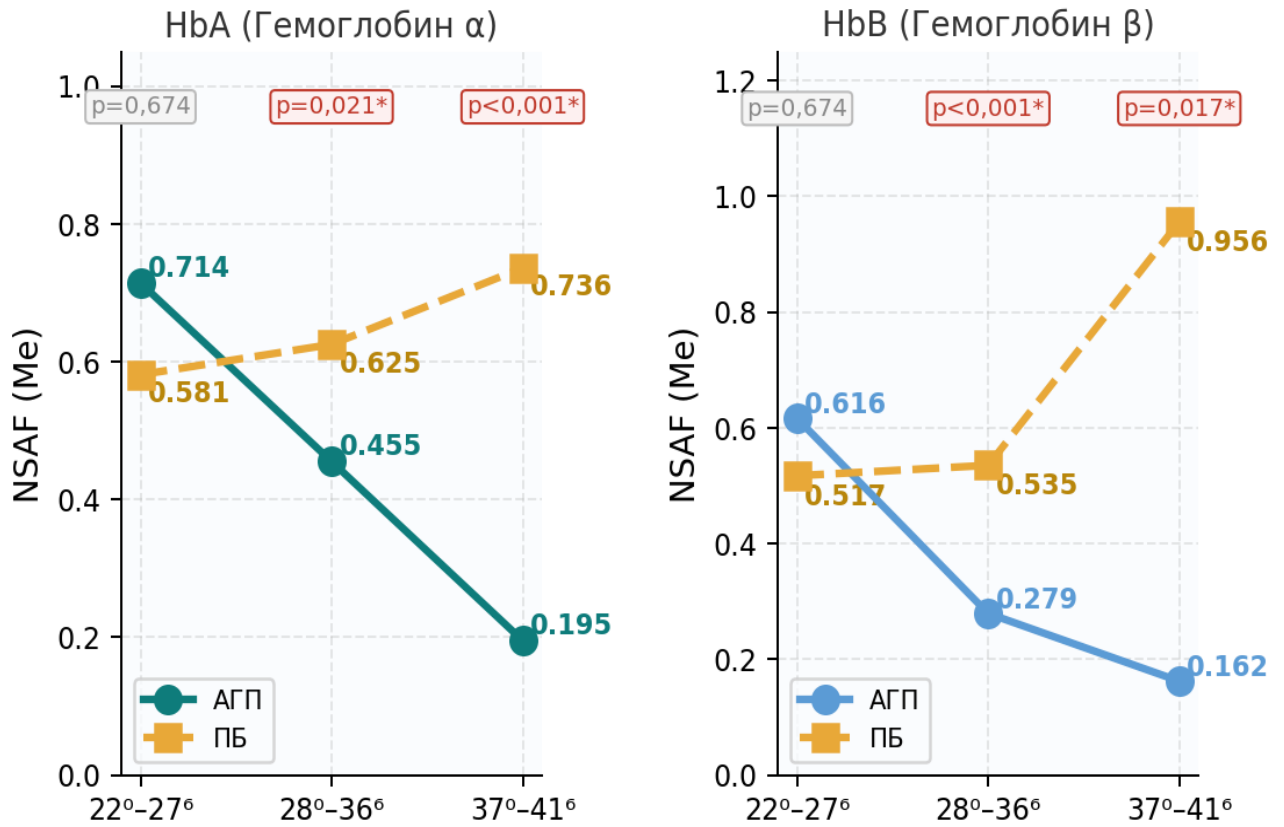


Рисунок 6 – Динамика концентрации  $\alpha$  и  $\beta$  субъединиц гемоглобина при нормальной беременности и при антенатальной гибели плода

Концентрация ингибитора интер- $\alpha$ -трипсина тяжелой цепи H4 (ITIN4) снижается примерно на 30% во втором триместре беременности как в группе с АГП, так и в группе с прогрессирующей беременностью. На сроках 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель беременности содержание повышается на 10-15% синхронно в обеих группах пациенток. Однако в доношенном сроке у пациенток с нормальным течением беременности содержание в сыворотке крови данного белка возрастает более чем двухкратно, в то время как у женщин с АГП содержание белка остаётся стабильным, но ниже в 2,5 раза по сравнению с пациентками, у которых беременность протекает нормально (Рисунок 7).

### ITIN4 (Ингибитор интер- $\alpha$ -трипсина тяжёлой цепи H4)

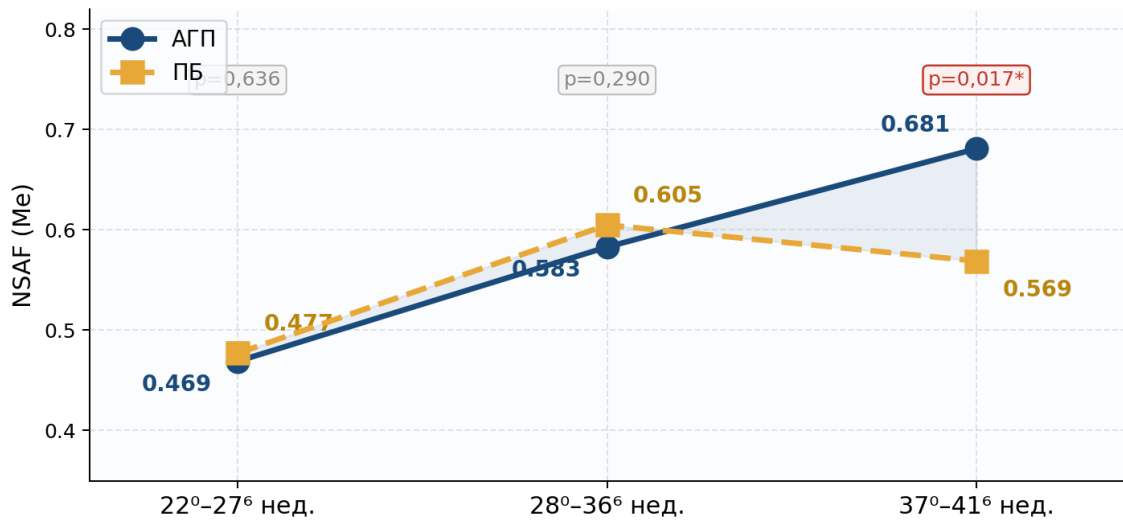


Рисунок 7 – Динамика концентрации ингибитора интер- $\alpha$ -трипсина тяжелой цепи H4 при нормальной беременности и при антенатальной гибели плода

### 4.3 Результаты морфологического исследования последов

Согласно результатам гистологического исследования последов у пациенток с АГП, их структура изменений была представлена двумя морфологическими «картинами». Для первой были характерны воспалительные поражения: децидуит, виллузит, интервиллузит, хориоамнионит, феникулит, фунисит (Рисунки 8-10).

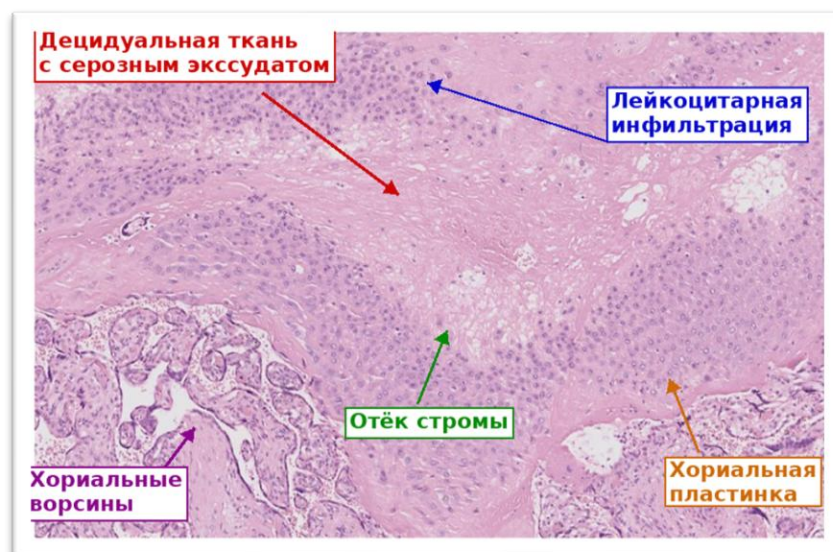


Рисунок 8 – Распространенный серозный париетальный децидуит. Окраска гематоксилин-эозином, x100.

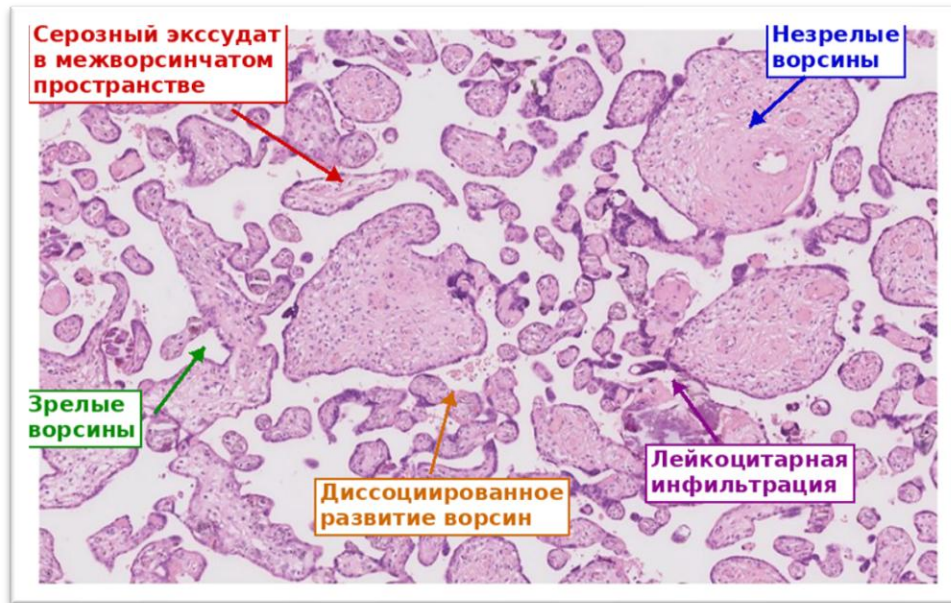


Рисунок 9 – Распространенный серозный субхориальный интервиллузит, диссоциированное развитие ворсинчатого хориона. Окраска гематоксилин-эозином, x250.

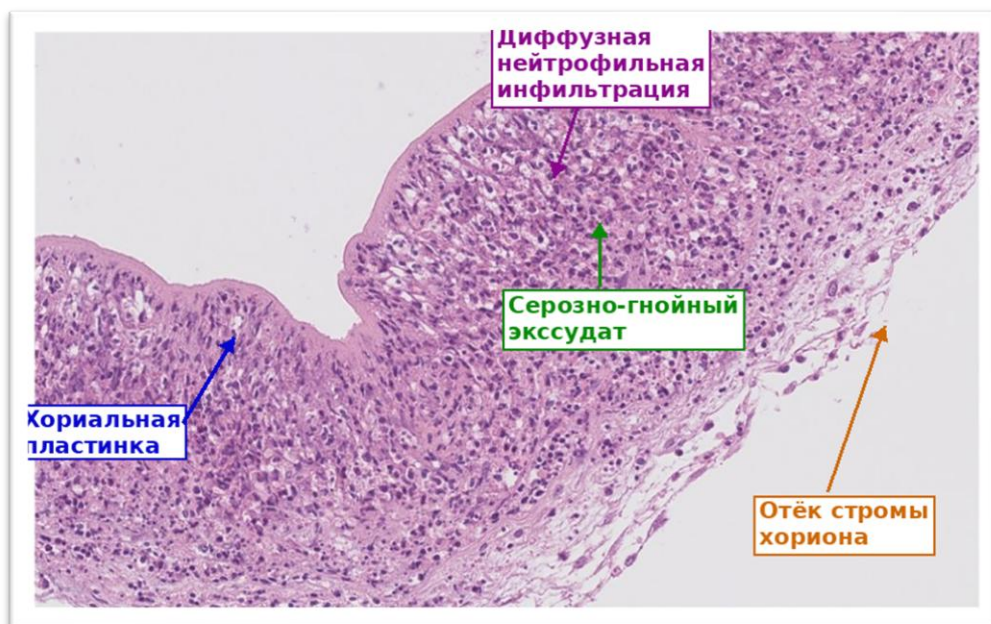


Рисунок 10 – Серозно-гнойный плацентарный хориоамнионит. Окраска гематоксилин-эозином, x250.

Морфологические изменения во второй группе характеризовались наличием сосудистых изменений в плаценте (Рисунки 11-13).

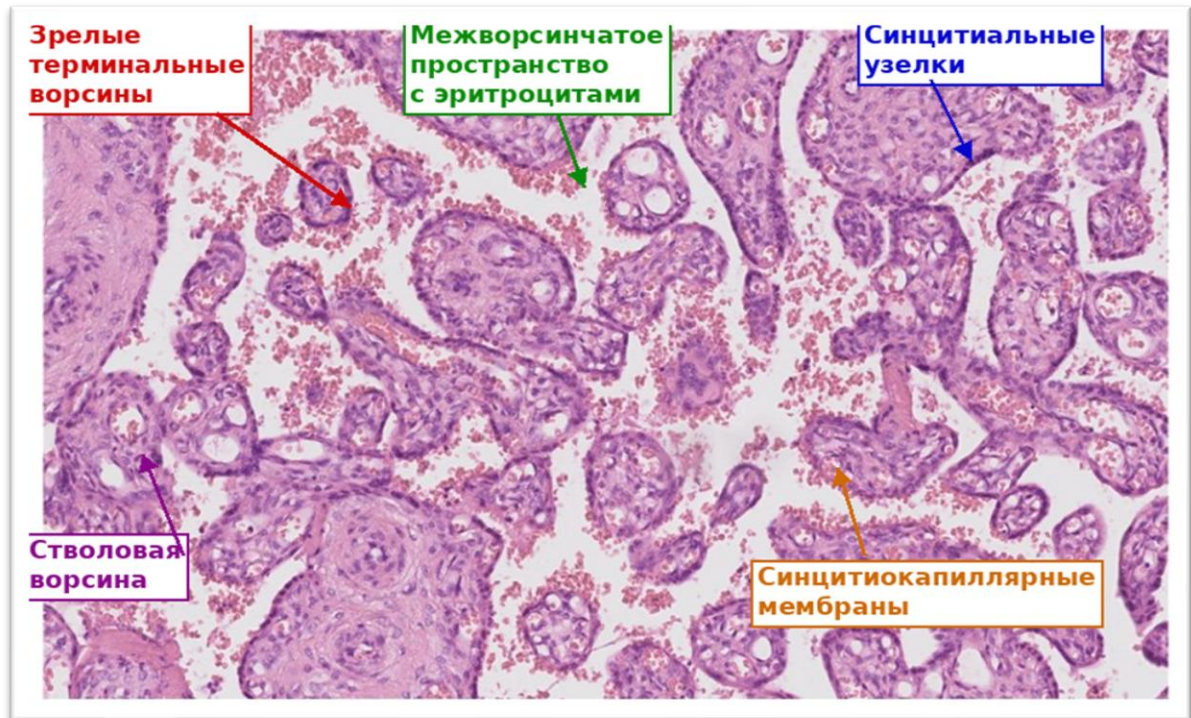


Рисунок 11 – Ускоренное развитие ворсинчатого хориона (срок беременности 24 недели). Окраска гематоксилин-эозином, х400.

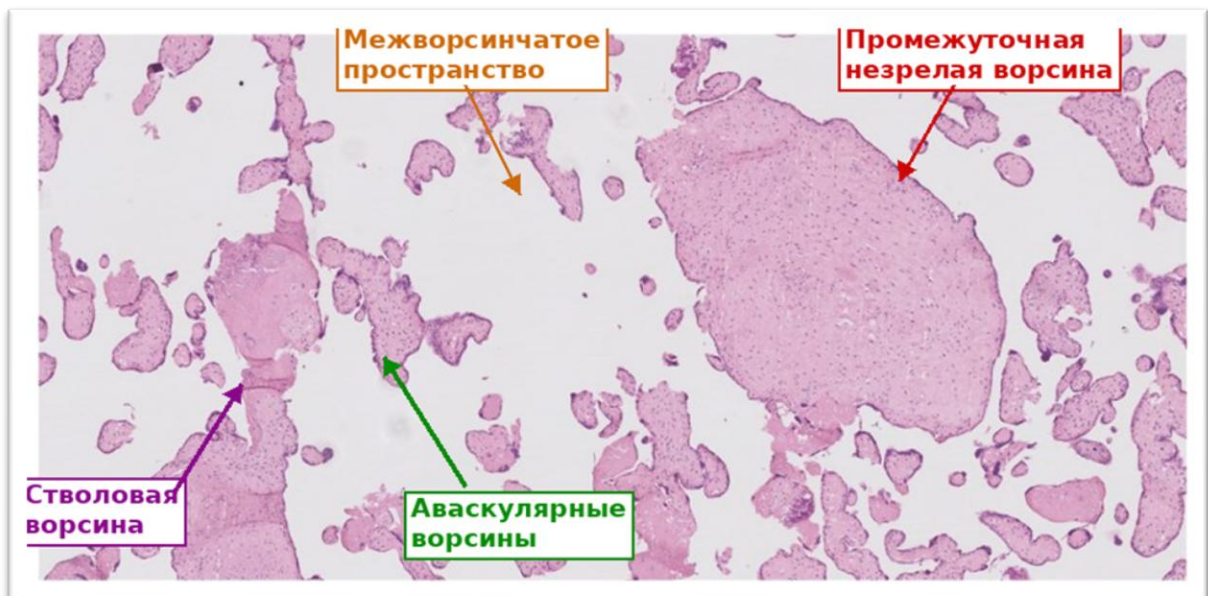


Рисунок 12 – Патологическая незрелость ворсинчатого хориона (срок беременности 26 недель). Окраска гематоксилин-эозином, х100.

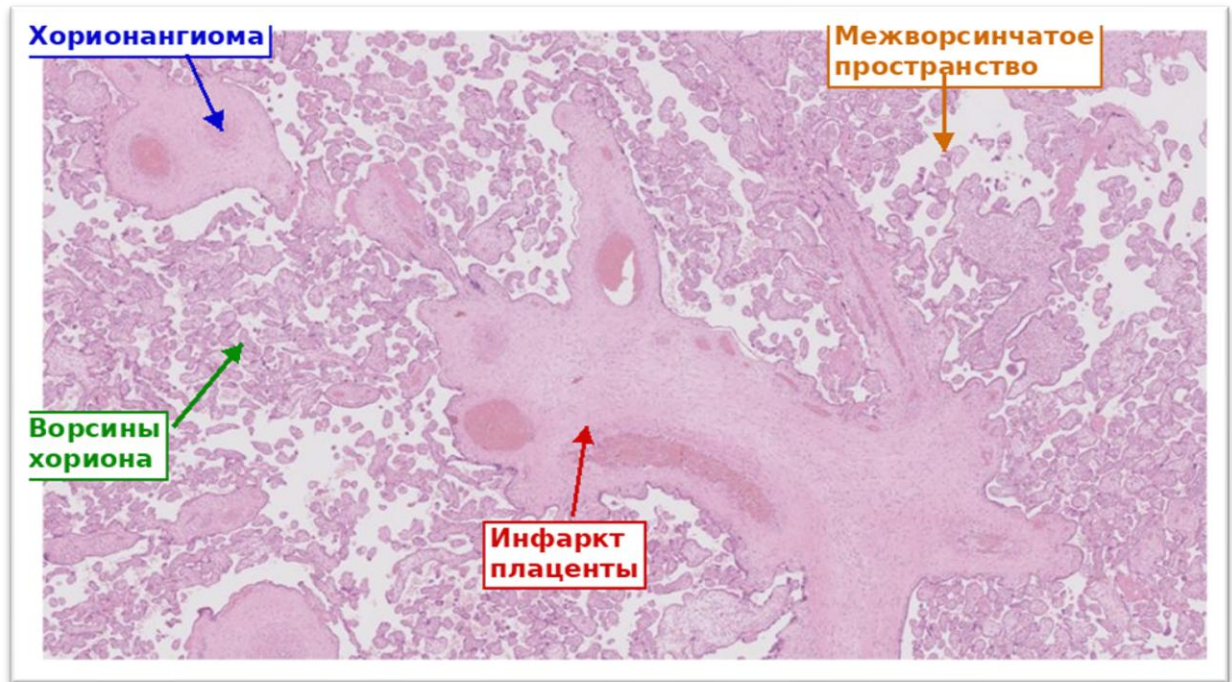


Рисунок 13 – Распространенные инфаркты, мелкоочаговые хорионангиомы.  
Окраска гематоксилин-эозином, x100.

Проведено сравнение воспалительных изменений последа в исследуемых группах (Таблица 45).

Таблица 45 – Воспалительные изменения последа

Группа	Децидуит		Интервиллузит/ виллузит		Хориоамнионит		Фуникулит/ фунисит		Любая локализация	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	17	23,9	10	14,1	12	16,9	3	4,2	26	36,6
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	13	18,8	6	8,7	7	10,1	2	2,9	19	27,5
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	11	18,0	3	4,9	3	4,9	2	3,3	12	19,7
4. Роды живым плодом (n=263)	3	3,8	1	1,3	2	2,5	1	1,3	6	7,5
p-value	0,002* p <sub>1-4</sub> =0,002* p <sub>2-4</sub> =0,009* p <sub>3-4</sub> =0,010*		0,014* p <sub>1-4</sub> =0,015*		0,010* p <sub>1-4</sub> =0,014*		0,738		<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> =0,003* p <sub>3-4</sub> =0,048*	
V-Крамера	0,216		0,189		0,201		-		0,265	

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Риск АГП при наличии воспалительных изменений последа любой локализации в 4,9 раз выше по сравнению с отсутствием этих изменений (95%-й ДИ: 2,01-11,85, p < 0,001). Интервиллузит, виллузит и хориоамнионит статистически значимо чаще

отмечались в группе АГП в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> по сравнению с контрольной группой. Риск мертворождения во втором триместре беременности при наличии интервиллусита и/или виллусита увеличивался в 13,0 раз (95%-й ДИ: 1,61-103,93), а при установленном хориоамнионите в 7,9 раза (95%-й ДИ: 1,71-36,81) по сравнению с пациентками без данных осложнений. Децидуит был характерен для всех групп пациенток с мертворождением независимо от срока беременности. У женщины с АГП в 6,6 раза чаще выявлялся децидуит при гистологическом исследовании по сравнению с контрольной группой (95%-й ДИ 1,97-21,91). Статистически значимых различий в выявлении фуникулита и фунисита выявлено не было.

Результаты сравнительного анализа локализаций воспаления последа с наличием/отсутствием патогенов в бактериальных посевах из цервикального канала в группах с АГП и контрольной группе представлены в Таблице 46.

Сопоставление локализации воспаления последа с наличием или отсутствием полимикробной флоры в бактериальных посевах из цервикального канала среди исследуемых пациенток представлено в Таблице 47.

Таблица 46 – Сопоставление локализации воспаления последа с наличием/отсутствием микроорганизмов в бактериальных посевах из цервикального канала

Группа	Децидуит		Интервиллузит/ виллузит		Хориоамнионит		Фуникулит/ фунисит	
	Есть патоген	Нет патогена	Есть патоген	Нет патогена	Есть патоген	Нет патогена	Есть патоген	Нет патогена
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=37)	6 (35,3)	11 (64,7)	3 (30)	7 (70)	8 (66,7)	4 (33,3)	3 (100)	0 (0)
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=32)	9 (69,2)	4 (30,8)	3 (50)	3 (50)	6 (85,7)	1 (14,3)	2 (100)	0 (0)
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=24)	8 (72,7)	3 (27,3)	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
4. Роды живым плодом (n=13)	3 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	1 (100)	0 (0)
p-value	0,070		0,153		0,486		-	
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

Таблица 47 – Сопоставление локализации воспаления последа с наличием/отсутствием полимикробной флоры в бактериальных посевах из цервикального канала

Группа	Децидуит		Интервиллузит/ виллузит		Хориоамнионит		Фуникулит/ фунисит		Любая локализация	
	≥3 патогена	1 патоген	≥3 патогена	1 патоген	≥3 патогена	1 патоген	≥3 патогена	1 патоген	≥3 патогена	1 патоген
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=16)	5 (83,3)	1 (16,7)	3 (100)	0(0,0)	6 (75,0)	2 (25,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	23 (88,5)	3 (11,5)
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=12)	7 (77,8)	2 (22,2)	1 (33,3)	2 (66,7)	4 (66,7)	2 (33,3)	2 (100)	0 (0,0)	13 (68,4)	6 (31,6)
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=9)	4 (50,0)	4 (50,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (50,0)	1 (50,0)	4 (33,3)	8 (66,7)
4. Роды живым плодом (n=9)	0 (100)	3 (100)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	1 (100)	0 (100)	6 (100)
p-value	0,080		0,357		0,774		0,786		<0,001*	
V-Крамера									0,595	
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)										

В группе пациенток, родивших живого ребенка, воспалительные изменения последа во всех случаях были ассоциированы с наличием патогенов, в то время как у 37% женщин с АГП микроорганизмов выявлено не было. Однако статистически значимых различий при межгрупповом сравнении выявлено не было.

У пациенток, родивших живого ребенка, не было зафиксировано ни одного случая полимикробной флоры в бактериальных посевах из цервикального канала. Риск мертворождения при наличии трех и более микроорганизмов в клинически значимом количестве (более  $10^5$  КОЕ/мл) увеличивался в сроке в  $22^0$ - $27^6$  недель в 8,8 раза (95%-й ДИ 2,99-25,12;  $p < 0,001$ ), в сроке  $28^0$ - $36^6$  в 3,2 раза (95%-й ДИ 1,63-6,14;  $p < 0,001$ ) по сравнению с наличием одного микроорганизма. Между группой пациенток с АГП в доношенном сроке и контрольной группой статистически значимых различий в наличии полимикробной флоры в бактериальных посевах из цервикального канала выявлено не было ( $p=0,245$ ).

Проведено сравнение невоспалительных изменений последа в исследуемых группах (Таблица 48).

Статистически значимые гистологические изменения, ассоциированные с АГП во втором триместре, включали как гипоплазию, так и гиперплазию плаценты, преждевременное созревание ворсинчатого хориона. Риск мертворождения во втором триместре при наличии гипоплазии плаценты увеличивался в 8,4 раза (95% ДИ: 3,01-23,56), гиперплазии плаценты в 12,6 раза (95% ДИ: 2,79-56,79), преждевременном созревании ворсинчатого хориона в 12,8 (95% ДИ: 1,59-102,63) по сравнению с отсутствием патологических изменений плаценты.

Такие же гистологические изменения были ассоциированы с АГП в сроке  $28^0$ - $36^6$  недель. Риск АГП в третьем триместре до 37 недель при наличии гипоплазии плаценты увеличивался в 12,5 раза (95% ДИ: 4,64-35,61), гиперплазии плаценты в 12,6 раза (95% ДИ: 2,79-56,79), преждевременном созревании ворсинчатого хориона в 27,5 (95% ДИ: 3,56-212,65) по сравнению с нормальной гистологической картиной плаценты. Специфическим изменением плаценты для АГП в сроке  $28^0$ - $36^6$  недель было наличие множественных инфарктов плаценты (ОШ: 25,50; 95% ДИ: 3,29-197,51).

Таблица 48 – Невоспалительные изменения плаценты

Группа	Гипоплазия плаценты		Гиперплазия плаценты		Мальформация сосудов матери		Мальформация сосудов плода		Преждевременное созревание ворсинчатого хориона		Незрелость ворсинчатого хориона		Множественные инфаркты		Единственная артерия пуповины	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=71)	33	46,5	11	15,5	2	2,8	1	1,4	10	14,1	6	8,5	5	7,0	1	1,4
2. АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=69)	25	36,2	17	24,6	5	7,2	6	8,7	18	26,1	6	8,7	17	24,6	6	8,7
3. АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=61)	30	49,2	8	13,1	26	42,6	18	29,5	1	1,6	30	49,2	5	8,2	4	6,6
4. Роды живым плодом (n=263)	5	6,3	2	2,5	4	5,1	2	2,5	1	1,3	2	2,5	1	1,3	3	3,8
p-value	<0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*		0,001* p <sub>1-4</sub> =0,015* p <sub>2-4</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> =0,032*		<0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*		<0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*		<0,001* p <sub>1-4</sub> =0,005* p <sub>2-4</sub> <0,001*		<0,001* p <sub>3-4</sub> <0,001*		<0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001*		0,202	
V-Крамера	0,372		0,236		0,336		0,488		0,330		0,490		0,293		-	
* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)																

Статистически значимые гистологические изменения, ассоциированные с АГП в доношенном сроке, включали аномалии размеров плаценты, сосудистые мальформации матери и плода, незрелость ворсинчатого хориона и множественные инфаркты плаценты. Формирование гипоплазии плаценты увеличивала риск мертворождения в 14,32 раза (95% ДИ: 5,09-40,34), а наличие гиперплазии – в 5,8 раза (95% ДИ: 1,19-28,45). Наличие сосудистой мальперфузии матери повышало риск АГП в 28,6 раза (95% ДИ: 6,43-127,24), а мальперфузия сосудов плода – в 7,9 раза (95% ДИ: 2,49-24,7) по сравнению с нормальным формированием сосудов плаценты. У пациенток с АГП в доношенном сроке в 15 раз чаще встречалась незрелость ворсинчатого хориона, чем у женщин контрольной группы (ОШ: 37,26; 95% ДИ: 8,39-165,46).

### **Резюме**

В клиническом анализе крови по триместрам выявлена устойчивая закономерность: уровень гемоглобина был статистически значимо ниже у пациенток с АГП в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> (Me=118 г/л) и 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> (Me=116) недель по сравнению с контрольной группой (Me=125 г/л) уже с первого триместра (p=0,045 и p=0,010 соответственно), и эти различия нарастали по мере увеличения срока гестации: во втором триместре (Me=108 г/л в группе АГП в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup>, Me=106 г/л – в 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель, Me=112 г/л в контрольной группе (p=0,016 и p<0,001); в третьем – Me=114 г/л в группе АГП в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup>, Me=111 г/л – в 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель, Me=118 г/л в контрольной группе (p=0,014 и p<0,001).

При анализе биохимических показателей крови в третьем триместре у пациенток с АГП в доношенном сроке уровень глюкозы в венозной плазме крови натощак был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (Me=4,8 и Me=4,4 ммоль/л, соответственно; p<0,001).

При анализе мочи во втором и третьем триместрах у пациенток с АГП в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель статистически значимо чаще выявлялась бактериурия (p<0,001), а у пациенток с АГП в сроках 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> и 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель – протеинурия (p<0,001).

Бактериологическое исследование содержимого цервикального канала выявило высокую распространённость патогенной микрофлоры у пациенток с АГП

во втором триместре: *Streptococcus agalactiae* (16,9% против 4,0% в контрольной группе;  $p=0,026$ ) и *Escherichia coli* (14,1% против 1,0% в контрольной группе;  $p=0,004$ ). Наличие патогенной или условно-патогенной микрофлоры увеличивало риск АГП в 3,0 раза (95% ДИ: 1,41-6,42;  $p=0,004$ ). Полимикробная флора ( $\geq 3$  патогенов) выявлена у 18,3% пациенток с АГП в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель ( $p<0,001$ ) и увеличивала риск АГП во втором триместре в 8,8 раза (95% ДИ: 2,99-25,12;  $p<0,001$ ), в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> – в 3,2 раза (95% ДИ: 1,63-6,14;  $p<0,001$ ). С увеличением гестационного срока доля полимикробной флоры снижалась: 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.

Масс-спектрометрический анализ протеома сыворотки крови выполнен у 360 пациенток (6 групп по 60 человек), идентифицировано 49 общих белков. Из них 8 белков статистически значимо различались между группами: белок зоны беременности (PZP), орозомукоид 1 (ORM1), орозомукоид 2 (ORM2), комплемент С4-А, гаптоглобин (HP),  $\alpha$ -субъединица гемоглобина (HBA1),  $\beta$ -субъединица гемоглобина (HBB) и ингибитор интер- $\alpha$ -трипсина тяжелой цепи H4 (ITIH4). Установлены триместр-специфичные паттерны изменений: PZP был снижен в 3,6 раза при АГП во втором триместре ( $Me=0,408$  против  $Me=0,439$  в контрольной группе;  $p<0,001$ ), в 1,7 раза – в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель ( $Me=0,342$  против  $Me=0,619$ ;  $p<0,001$ ) и парадоксально повышен в 2 раза в доношенном сроке ( $Me=0,586$  против  $Me=0,387$ ;  $p<0,001$ ). ORM1 был повышен в 1,5 раза при АГП в 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> ( $Me=0,940$  против  $Me=0,707$ ;  $p<0,001$ ) и в 1,4 раза в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель ( $Me=1,804$  против  $Me=1,270$ ;  $p=0,001$ ), выравниваясь к доношенному сроку ( $p=0,592$ ). ORM2 был повышен в 1,3 раза при АГП в 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель ( $Me=0,709$  против  $Me=0,591$ ;  $p=0,042$ ), после чего различия нивелировались. Комплемент С4-А был повышен в 3,4 раза при АГП во втором триместре ( $Me=0,236$  против  $Me=0,823$ ;  $p<0,001$ ) и в 1,2 раза в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель ( $Me=0,313$  против  $Me=0,168$ ;  $p=0,049$ ). Гаптоглобин был повышен в 1,6 раза при АГП во втором триместре ( $Me=5,013$  против  $Me=3,254$ ;  $p<0,001$ ). Субъединицы гемоглобина ( $\alpha$  и  $\beta$ ) были резко снижены при АГП начиная с 28 недель:  $\alpha$ -субъединица –  $Me=0,455$  против  $Me=0,625$  в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> ( $p=0,021$ ) и  $Me=0,195$  против  $Me=0,736$  в 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель ( $p<0,001$ );  $\beta$ -субъединица –  $Me=0,279$  против

Me=0,535 в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> (p<0,001) и Me=0,162 против Me=0,956 в 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель (p<0,001). ITН4 был снижен в 2,5 раза при АГП в доношенном сроке (Me=0,681 против Me=0,569; p=0,017).

Морфологическое исследование 200 последов выявило, что воспалительные изменения любой локализации встречались при АГП в 4,9 раза чаще, чем в контрольной группе (ОШ=4,90; 95% ДИ: 2,01-11,85; p<0,001). Децидуит был характерен для всех подгрупп АГП независимо от срока беременности (ОШ=6,60; 95% ДИ: 1,97-21,91; p=0,002): в подгруппе 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> – 23,9% (p=0,002), 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> – 18,8% (p=0,009), 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> – 18,0% (p=0,010) против 3,8% в контрольной группе. Интервиллузит/виллузит увеличивал риск АГП во втором триместре в 13,0 раз (95% ДИ: 1,61-103,93; p=0,015), хориоамнионит – в 7,9 раза (95% ДИ: 1,71-36,81; p=0,014).

Среди невоспалительных изменений гипоплазия плаценты была ассоциирована с АГП во всех сроках: при АГП в 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель ОШ=8,40 (95% ДИ: 3,01-23,56; p<0,001), в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> – ОШ=12,50 (95% ДИ: 4,64-35,61; p<0,001), в 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> – ОШ=14,32 (95% ДИ: 5,09-40,34; p<0,001). Гиперплазия плаценты увеличивала риск АГП во втором триместре и в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> в 12,6 раза (95% ДИ: 2,79-56,79; p<0,001), в доношенном сроке – в 5,8 раза (95% ДИ: 1,19-28,45; p=0,032). Преждевременное созревание ворсинчатого хориона было специфично для АГП во втором триместре (ОШ=12,80; 95% ДИ: 1,59-102,63; p=0,005) и в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель (ОШ=27,50; 95% ДИ: 3,56-212,65; p<0,001). Специфическим изменением для АГП в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель являлись множественные инфаркты плаценты (ОШ=25,50; 95% ДИ: 3,29-197,51; p<0,001). Для АГП в доношенном сроке специфичными были мальформация сосудов матери (ОШ=28,60; 95% ДИ: 6,43-127,24; p<0,001), мальперфузия сосудов плода (ОШ=7,90; 95% ДИ: 2,49-24,70; p<0,001) и патологическая незрелость ворсинчатого хориона (ОШ=37,26; 95% ДИ: 8,39-165,46; p<0,001).

## Глава 5 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА

### 5.1 Факторы риска антенатальной гибели плода

С целью определения значимых факторов риска и разработки модели персонифицированного прогнозирования АГП при постановке на учет были проанализированы показатели, выявленные при постановке на учет по беременности у пациенток с установленным диагнозом «антенатальная гибель плода» и без данного диагноза по методу «случай – контроль» (Таблицы 49, 50).

Таблица 49 – Факторы риска АГП (количественные показатели), выявляемые при постановке на учет по беременности

Фактор	Группа				p-value
	Антенатальная гибель плода (n=200)		Роды живым плодом (n=200)		
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	
ИМТ до беременности, кг/м <sup>2</sup>	23,1 [21,7-27,0]	19,3-35,8	21,8 [20,7-23,1]	19,4-37,9	<0,001*
Срок постановки на учет по беременности, недель	9,0 [8,0-12,0]	7,0-28,0	8,0 [8,0-10,0]	7,0-21,0	<0,001*
Перинатальный риск, баллы	12,0 [10,0-13,0]	2,0-19,0	5,0 [3,0-8,0]	1,0-15,0	<0,001*
Гемоглобин при постановке на учет по беременности, г/л	120,0 [109,0-126,5]	80,0-147,0	123,0 [116,5-128,0]	95,0-150,0	0,001*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).					

Выявлены наиболее значимые количественные факторы риска АГП: более высокий ИМТ, поздний срок постановки на учет по беременности, большее количество баллов по шкале перинатального риска.

Среди номинальных показателей также выявлены наиболее значимые факторы риска мертворождения: наличие профессиональных вредностей, отдельное проживание с партнером, курение до и во время беременности, употребление кофеина  $\geq 300$  мг/день, низкая приверженность к физическим нагрузкам, отсутствие прегравидарной подготовки, наличие ХАГ, наличие

хронического пиелонефрита, ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, ранние репродуктивные потери и ПР в анамнезе, анемия в первом триместре беременности.

Таблица 50 – Факторы риска АГП, выявляемые при постановке на учет по беременности (номинальные показатели)

Факторы	Группы				Относительный риск (95%-й ДИ)	p-value
	Аntenатальная гибель плода (n=200)		Роды живым плодом (n=200)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Физический труд	19	9,5	4	2,0	5,14 [1,72-15,41]	0,002*
Наличие профессиональных вредностей	31	15,5	2	1,0	18,15 [4,28-76,99]	<0,001*
Не замужем	30	15,0	9	5,0	1,12 [1,05-1,19]	0,001*
Раздельное проживание с партнером	49	24,5	14	7,0	1,23 [1,13-1,36]	<0,001*
Курение	98	49,0	18	9,0	9,72 [5,56-16,97]	<0,001*
Употребление кофеина $\geq 300$ мг/день	7	3,5	28	14,0	4,49 [1,91-10,54]	<0,001*
Наличие хронического стресса	46	23,0	21	10,5	2,55 [1,46-4,45]	0,001*
Низкая приверженность к аэробным нагрузкам	87	43,5	52	26,0	1,31 [1,13-1,52]	<0,001*
Отсутствие прегравидарной подготовки	135	67,5	64	32,0	2,09 [1,68-2,61]	<0,001*
ХАГ	35	17,5	9	4,5	4,5 [2,11-9,64]	<0,001*
Другие болезни сердца	18	9,0	6	3,0	3,20 [1,24-8,23]	0,019*
Хронический пиелонефрит	27	13,5	3	1,5	10,25 [3,06-34,37]	<0,001*
Пиелэктазия	6	3,0	3	1,5	-	0,503
Кариес зубов	16	8,0	4	2,0	4,26 [1,40-12,98]	0,010*
Ожирение	47	23,5	15	7,5	3,79 [2,04-7,04]	<0,001*
Сахарный диабет	14	7,0	3	1,5	4,94 [1,40-17,48]	0,011*
Ранние репродуктивные потери в анамнезе	47	23,5	15	7,5	3,79 [2,04-7,04]	<0,001*
Аборты в анамнезе	40	20,0	11	5,5	4,29 [2,13-8,65]	<0,001*
Преждевременные роды в анамнезе	17	8,5	1	0,5	18,49 [2,45-140,30]	<0,001*
Мертворождение в анамнезе	10	5	0	0	1,05 [1,02-1,09]	0,002*
Миома матки	16	8,0	3	1,5	5,71 [1,64-19,92]	0,004*
Хронический сальпингоофорит	20	10,0	7	3,5	3,06 [1,27-7,42]	0,015*
Вагинит	27	13,5	14	7,0	2,07 [1,05-4,08]	0,047*
Анемия при постановке на учет	61	30,5	20	10,0	3,95 [2,28-6,86]	<0,001*
ОРВИ с подъемом температуры	19	9,5	6	3,0	3,39 [1,33-8,69]	0,012*
Инфекции мочеполовых путей	12	6,0	9	4,5	-	0,655
Субклинический гипотиреоз	37	18,5	21	10,5	1,94 [1,09-3,44]	0,033*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

С целью определения значимых факторов риска и разработки моделей прогнозирования АГП в зависимости от срока беременности были проанализированы количественные показатели во втором и третьем триместрах беременности (Таблицы 51, 52).

Таблица 51 – Факторы риска АГП (количественные показатели) во втором триместре беременности

Группа	Гемоглобин, г/л		Бактерии в моче, кол-во в поле зрения	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
АГП в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=60)	109 [102-116]	77-132	0 [0-170]	0-400
Прогрессирующая беременность в сроке 22 <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> (n=60)	110 [100-116]	85-135	0 [0-0]	0-20
p-value	0,856		<0,001*	
АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=60)	108 [92-112]	72-125	0 [0-0]	0-550
Прогрессирующая беременность в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=60)	109 [106-116]	85-126	0 [0-0]	0-100
p-value	0,351		0,582	
АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=60)	104 [102-116]	82-125	0 [0-170]	0-500
Прогрессирующая беременность в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=60)	112 [100-116]	90-126	0 [0-0]	0-200
p-value	<0,001*		0,064	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05).				

Сниженная концентрация гемоглобина в крови была характерна для пациенток с АГП в доношенном сроке, а повышенное количество бактерий в моче – для женщин с мертворождением во втором триместре по сравнению с пациентками с прогрессирующей беременностью в тех же сроках.

Таблица 52 – Факторы риска АГП (количественные показатели) в третьем триместре беременности

Группа	Гемоглобин, г/л		Глюкоза, ммоль/л		Белок в моче, г/л	
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max
АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=60)	114 [103-120]	76-132	4,6 [14,2-5,1]	3,1-6,0	0,0 [0,0-0,1]	0,0-2,0
Прогрессирующая беременность в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=60)	118 [112-121]	87-142	4,4 [4,0-4,7]	2,8-5,3	0,0 [0,0-0,0]	0,0-1,0
p-value	0,352		0,050*		0,196	
АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=60)	110 [97-119]	86-130	4,8 [4,0-5,6]	2,6-6,2	0,0 [0,0-0,3]	0,0-1,0
Прогрессирующая беременность в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=60)	116 [111-122]	94-132	4,7 [4,1-4,9]	3,5-5,6	0,0 [0,0-0,0]	0,0-0,0
p-value	<0,001*		0,092		<0,001*	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05).						

В третьем триместре сниженный уровень гемоглобина и повышенная концентрация белка в моче были характерны для пациенток с АГП в доношенном сроке по сравнению с женщинами с прогрессирующей беременностью.

Повышенный уровень глюкозы в венозной плазме крови натощак являлся фактором риска мертворождения в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup>.

При сравнении номинальных показателей также выявлены основные факторы риска АГП в зависимости от срока беременности. Результаты представлены в таблице 53.

Таблица 53 – Факторы риска АГП в третьем триместре беременности (номинальные показатели)

Группа	Анемия беременных		ЗРП		Преэклампсия		Маловодие		Многоводие	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
АГП в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=60)	11	18,3	15	25,0	21	35,0	7	11,7	10	16,7
Прогрессирующая беременность в сроке 28 <sup>0</sup> -36 <sup>6</sup> (n=60)	1	1,7	3	5,0	4	6,7	3	5,0	3	5,0
p-value	0,004*		0,004*		<0,001*		0,322		0,075	
Относительный риск (95%-й ДИ)	13,25; [1,65-106,22]		6,33; [1,73-23,23]		10,23; [2,86-36,67]		-		-	
АГП в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=60)	14	23,3	17	28,3	22	36,7	14	23,3	7	11,7
Прогрессирующая беременность в сроке 37 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup> (n=60)	1	1,7	1	1,7	2	3,3	1	1,7	2	3,3
p-value	<0,001*		<0,001*		<0,001*		<0,001*		0,163	
Относительный риск (95%-й ДИ)	17,96; [2,28-141,60]		23,35; [2,99-182,05]		16,79; [3,73-75,56]		17,96; [2,28-141,60]		-	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).										

Анемия беременных, ЗРП, ПЭ были факторами риска АГП в третьем триместре, в то время как маловодие было характерно для мертворождения в сроке 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель беременности.

## 5.2 Прогнозирование риска антенатальной гибели плода

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-anamnestических 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 (2):

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

$$z = -4,936 + 0,38 * X_{БПР} + 0,184 * X_{УЧЕТ} + 0,12 * X_{ИМТ} - 0,32 * X_{НЬ} +$$

$$1,94 * X_{ХП} + 1,37 * X_{АБОРТ} + 21,685 * X_{АГП} + 2,34 * X_{ПР} - 0,58 * X_{ПП} +$$

$$1,22 * X_{КУР} + 2,61 * X_{ПВ} + 0,64 * X_{РРП}$$
(2)

где P – вероятность АГП (%);  $X_{БПР}$  – баллы перинатального риска на момент постановки на учет по беременности;  $X_{УЧЕТ}$  – срок постановки на учет по беременности (недель);  $X_{ИМТ}$  – индекс массы тела на момент наступления беременности (кг/м<sup>2</sup>);  $X_{НЬ}$  – уровень гемоглобина при постановке на учет по беременности (г/л);  $X_{ХП}$  – хронический пиелонефрит (0 – нет, 1 – есть);  $X_{АБОРТ}$  – искусственный аборт в анамнезе (0 – нет, 1 – есть);  $X_{АГП}$  – антенатальная гибель плода в анамнезе (0 – нет, 1 – есть);  $X_{ПР}$  – преждевременные роды в анамнезе (0 – нет, 1 – есть);  $X_{ПП}$  – прегравидарная подготовка (0 – не проходила, 1 – проходила);  $X_{КУР}$  – курение до и/или во время беременности (0 – некурящие, 1 – курящие);  $X_{ПВ}$  – профессиональные вредности (0 – нет, 1 – есть);  $X_{РРП}$  – 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 высоко риска по результатам первого скрининга (Модель 1) на основании клинических и протеомных данных методом бинарной логистической регрессии были построены три прогностические модели.

Методом пошагового отбора были найдены 3 предиктора АГП в 22<sup>0</sup>–27<sup>6</sup> недель (Модель 2): нормированный коэффициент компонента С4-А, НР и преждевременные роды в анамнезе. Полученная зависимость описывается уравнением (3):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (3)$$

$$z = -7,45 + 21,71 * X_{C4A} + 0,82 * X_{HP} + 2,78 * X_{PP}$$

где P – вероятность АГП в сроке 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель (%); X<sub>C4A</sub> – нормированный коэффициент спектральной распространенности компонента С4-А; X<sub>HP</sub> – нормированный коэффициент спектральной распространенности гаптоглобина; X<sub>PP</sub> – 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 (4):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (4)$$

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

где P – вероятность АГП в сроке 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель (%); X<sub>BPP</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 (5):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (5)$$

$$z = -15,95 + 0,87 * X_{BPP} + 8,87 * X_{PZP} + 10,02 * X_{ORM2} - 2,78 * X_{HbA} -$$

$$11,9 * X_{HbB} + 7,77 * X_{AШ}$$

где P – вероятность АГП в сроке 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель (%); X<sub>BPP</sub> – количество баллов по шкале перинатального риска; X<sub>PZP</sub> – нормированный коэффициент спектральной распространенности

белка зоны беременности;  $X_{ORM2}$  – нормированный коэффициент спектральной распространенности орозомукоида 2;  $X_{HBA}$  – нормированный коэффициент спектральной распространенности  $\alpha$ -субъединицы гемоглобина;  $X_{HBB}$  – нормированный коэффициент спектральной распространенности  $\beta$ -субъединицы гемоглобина;  $X_{AII}$  – анемия в третьем триместре беременности (0 –нет, 1 –есть).

Характеристики разработанных моделей представлены в Таблице 54, а ROC-кривые – на Рисунке 14.

Таблица 54 – 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 (0,913–0,956)	0,958 (0,921–0,995)	0,991 (0,980–1,000)	0,994 (0,983–1,000)
Чувствительность, %	83,0	93,3	96,7	96,7
Специфичность, %	88,0	95,0	96,7	100
Диагностическая 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.				

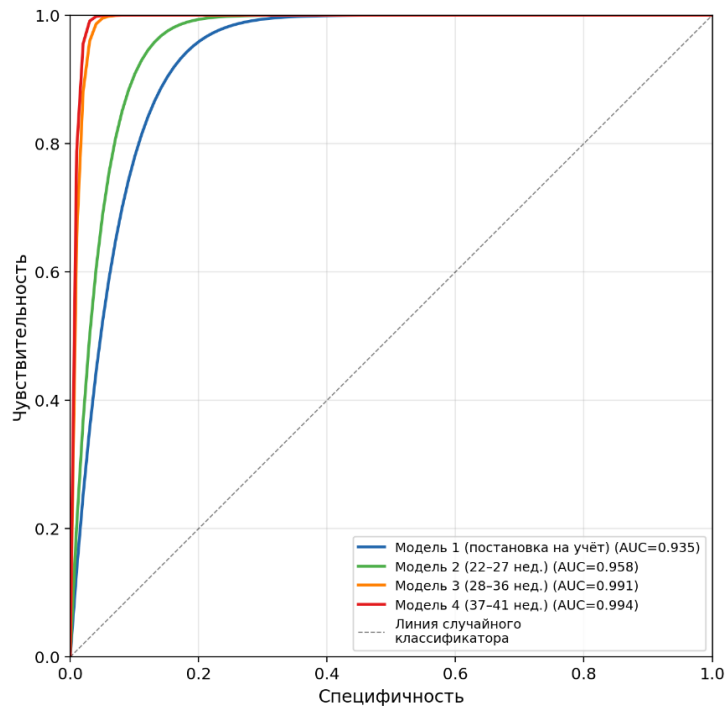


Рисунок 14 – ROC-кривые прогностических моделей риска АГП

На основании полученных результатов был создан персонафицированный алгоритм прогнозирования риска АГП в зависимости от срока беременности (Рисунок 15).

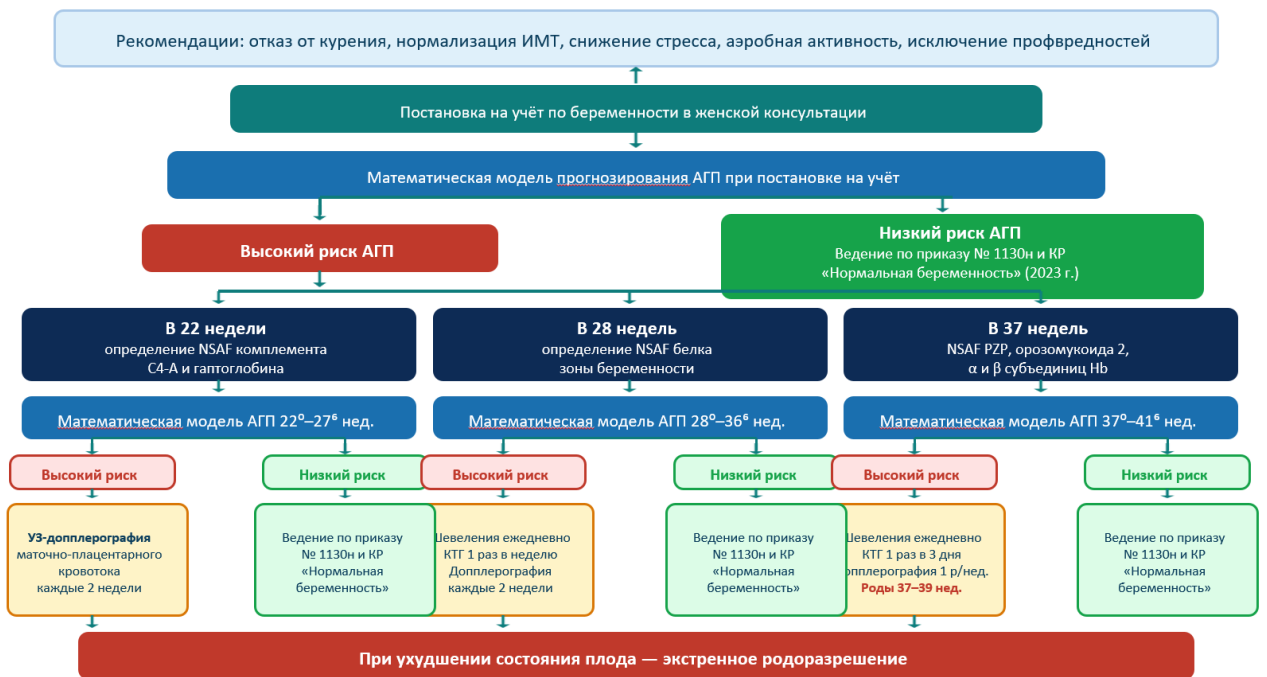


Рисунок 15 – Персонафицированный алгоритм прогнозирования риска АГП в зависимости от срока беременности

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, НбА, НбВ (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.

### **Резюме**

Разработаны четыре математических модели для персонифицированного прогнозирования АГП в зависимости от срока беременности.

Первая модель – при постановке на учёт – включает 12 клинико-анамнестических предикторов. Модель статистически значима ( $p < 0,001$ ), Чувствительность – 83,0%, специфичность – 88,0%, диагностическая эффективность – 86,0%. Бутстреп-анализ (1000 выборок) подтвердил устойчивость модели ( $\beta_0 = -0,265$ ;  $SE = 0,093$ ;  $p = 0,006$ ; смещение  $-0,003$ ; 95% ДИ  $[-0,452; -0,091]$ ).

Вторая модель – для срока 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель – включает 3 предиктора: нормированный коэффициент компонента С4-А и НР, ПР в анамнезе. Модель статистически значима ( $p < 0,001$ ), Чувствительность – 93,3%, специфичность – 95,0%, диагностическая эффективность – 94,2%. Бутстреп-анализ подтвердил устойчивость модели ( $\beta_0 = -1,099$ ;  $SE = 0,149$ ;  $p = 0,001$ ; смещение  $-0,001$ ; 95% ДИ  $[-1,386; -0,808]$ ).

Третья модель – для срока 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель – включает 4 предиктора: баллы перинатального риска, нормированный коэффициент PZP, концентрацию белка в

моче и курение. Модель статистически значима ( $p < 0,001$ ). Чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность – по 96,7. Бутстреп-анализ подтвердил устойчивость модели ( $\beta_0 = -1,099$ ;  $SE = 0,149$ ;  $p = 0,001$ ; смещение  $-0,004$ ; 95% ДИ  $[-1,413; -0,828]$ ).

Четвёртая модель – для доношенного срока беременности – включает 6 предикторов: баллы перинатального риска, нормированные коэффициенты PZR, ORM2, НВА, НВВ и наличие/отсутствие анемии в третьем триместре. Модель статистически значима ( $p < 0,001$ ). Чувствительность – 96,7%, специфичность – 100%, диагностическая эффективность – 97,5%. Бутстреп-анализ подтвердил устойчивость модели ( $\beta_0 = -1,099$ ;  $SE = 0,147$ ;  $p = 0,001$ ; смещение  $-0,001$ ; 95% ДИ  $[-1,412; -0,828]$ ).

На основании разработанных моделей предложен персонифицированный алгоритм прогнозирования риска АГП. На прегравидарном этапе рекомендуется коррекция модифицируемых факторов: отказ от курения, нормализация ИМТ, снижение стресса, аэробная физическая активность и исключение профессиональных вредностей. При постановке на учёт применяется первая модель. При высоком риске ( $P \geq 0,47$ ) выполняется пересчёт в каждом триместре с использованием протеомных маркеров: в 22 недели – комплемент С4-А и НР (модель 2, порог  $P \geq 0,52$ ); в 28 недель – PZR (модель 3, порог  $P \geq 0,50$ ); в 37 недель – PZR, ORM2, НВА, НВВ (модель 4, порог  $P \geq 0,65$ ). При высоком риске на каждом этапе назначается усиленное наблюдение: доплерография, КТГ, подсчёт шевелений. В доношенном сроке при высоком риске рекомендовано плановое родоразрешение в сроке 37-39 недель. При низком риске – ведение согласно приказу №1170н.

## Глава 6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Аntenатальная гибель плода остаётся одной из ведущих нерешённых проблем современного акушерства: ежегодно в мире регистрируется около 2 миллионов случаев мертворождения, что определяет высокую медицинскую и социальную значимость данной проблемы [209].

В основе антенатальных потерь лежит внутриутробная гипоксия, вызванная действием множества факторов, влияющих на функционирование фетоплацентарного комплекса [221]. Как отмечали Ishak M. и Khalil A., прогнозирование и профилактика мертворождения по-прежнему балансируют между «мечтой и реальностью», поскольку существующие модели демонстрируют умеренную дискриминирующую способность и ни одна из них не была внедрена в рутинную практику [110]. Поэтому одним из резервов снижения частоты мертворождений является оценка факторов риска и разработка персонифицированной тактики ведения беременности.

В нашем исследовании при оценке массы тела и ИМТ отмечались статистически значимые различия в сторону больших показателей в группах пациенток с АГП. Ожирение увеличивало риск АГП более чем в 4 раза (ОШ=4,14; 95% ДИ: 2,32-7,39;  $p<0,001$ ), причем наибольшая ассоциация выявлена для АГП в доношенном сроке (ОШ=4,80; 95% ДИ: 2,29-10,15;  $p<0,001$ ). Результаты исследований зарубежных коллег также показали, что ожирение двукратно увеличивало риск АГП по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ ( $p<0,001$ ) [19, 132]. Однако Vats H. et al. показали, что повышенный риск мертворождения у беременных с ожирением объясняется наличием сопутствующих заболеваний [212]. В исследовании Johansson K. et al. ИМТ $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> также было ассоциировано с увеличением риска АГП: ожирение I степени – ОШ=1,6, II степени – ОШ=2,2, III степени – ОШ=1,8 [112]. Bligard K. et al. продемонстрировали, что при ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> риск АГП составил 2,6 (95% ДИ: 1,59-4,24), а для АГП до 28 недель – 4,3 (95% ДИ: 2,44-7,70) [40]. Navaee M. et al. показали, что показатель мертворождаемости у женщин с ожирением составил 6,70 на 1000 родов против

3,85 при нормальном ИМТ [161]. В нашем исследовании ожирение сохраняло самостоятельную значимость в многофакторном анализе даже после учёта коморбидности – ИМТ вошёл в первую прогностическую модель как независимый предиктор, что свидетельствует о прямом влиянии избыточной массы тела на фетоплацентарный комплекс, вероятно опосредованном хроническим воспалением и эндотелиальной дисфункцией.

Современные данные свидетельствуют о том, что наличие профессиональных вредностей ассоциировано с АГП, что согласуется с нашими результатами [44]. В нашем исследовании профессиональные вредности оказались одним из наиболее весомых модифицируемых факторов риска, увеличивая риск АГП почти в 12 раз (ОШ=11,76; 95% ДИ: 4,08-33,92;  $p<0,001$ ). Физический труд также являлся значимым фактором риска АГП (ОШ=5,37; 95% ДИ: 1,97-14,63;  $p=0,001$ ). Márquez-Lázaro J. et al. сообщали о повреждении фетоплацентарной системы под влиянием мелкодисперсных твёрдых частиц диаметром менее 2,5 мкм и теплового воздействия [154]. Значимость профессиональных факторов обусловила их включение в первую прогностическую модель и в рекомендации по модификации образа жизни во время беременности.

В нашем исследовании пациентки, которые не состояли в браке и/или не проживали с партнёром, имели выше риск АГП по сравнению с замужними женщинами, проживающими с партнёром (ОШ=1,20; 95% ДИ: 1,14-1,35;  $p<0,001$ ), что согласуется с результатами, полученными Kurpusamy P. et al. [123]. Однако в ряде исследований получены противоположные результаты [147, 148]. Влияние данного фактора, вероятно, связано со снижением социальной поддержки и высоким уровнем стресса.

Результаты нашего исследования показывают, что курение как до, так и во время беременности является значимым фактором риска АГП. Курение до беременности увеличивало риск мертворождения более чем в 4 раза (ОШ=4,85; 95% ДИ: 2,74-8,61;  $p<0,001$ ), а курение во время беременности – в 5 раз (ОШ=5,37; 95% ДИ: 3,04-9,47;  $p<0,001$ ). Нами проведена дифференцированная оценка вклада

различных форм курения: сигарет (ОШ=18,10; 95% ДИ: 2,34-139,16), электронных сигарет (ОШ=5,20; 95% ДИ: 2,18-12,29), пассивного курения (ОШ=3,90; 95% ДИ: 1,87-7,91). Ряд исследований также подтвердили, что активное и пассивное курение является ведущим фактором риска АГП [15, 55, 57, 106, 187, 200]. Данные Chen X. et al. подтверждают, что курение является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска АГП, причём механизм реализуется через вазоконстрикцию маточно-плацентарных сосудов, образование карбоксигемоглобина и прямое токсическое воздействие на трофобласт [55]. Наши данные гистологического исследования дополнительно подтверждают эту связь: преждевременное созревание ворсинчатого хориона (ОШ=27,50;  $p<0,001$ ) и множественные инфаркты (ОШ=25,50;  $p<0,001$ ) – типичные морфологические проявления хронической маточно-плацентарной ишемии.

Brito Nunes C. et al. не выявили влияния употребления кофеина на количество мертворождений [46]. Однако нами были получены контрверсионные данные – употребление кофеина более 300 мг/сутки 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 (ОШ=10,90; 95% ДИ: 4,16-28,34;  $p<0,001$ ). Эти различия могут объясняться дозозависимым эффектом кофеина и различиями в пороговых значениях, использованных в разных исследованиях.

Хронический стресс был ассоциирован с АГП в любом гестационном сроке (ОШ=2,94; 95% ДИ: 1,73-5,12;  $p=0,001$ ), при этом выявлена закономерность – сила ассоциации снижалась с увеличением срока: ОШ=3,12 (95% ДИ: 1,57-6,21) при АГП в 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель, ОШ=2,90 (95% ДИ: 1,12-7,52) в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель и ОШ=2,43 (95% ДИ: 1,12-5,19) в доношенном сроке. Это может объясняться тем, что на ранних сроках стресс может оказывать прямое влияние на процесс плацентации, тогда как в третьем триместре его эффект частично нивелируется компенсаторными механизмами.

Результаты нашего исследования показали, что женщины, родившие живых детей, раньше встают на учёт по беременности ( $p=0,003$ ). Пациентки с АГП в 2 раза реже проходили прегравидарную подготовку (ОШ=1,95; 95% ДИ: 1,57-2,48;

$p=0,001$ ). Обращает на себя внимание, что наблюдение в частной клинике увеличивало риск АГП более чем в 6 раз (ОШ=6,07; 95% ДИ: 2,95-12,50;  $p<0,001$ ), что, вероятно, обусловлено не качеством медицинской помощи, а отсутствием в ряде частных клиник стандартизированной маршрутизации при высоком перинатальном риске. В многофакторной модели данный фактор утратил самостоятельную значимость после включения баллов перинатального риска и срока постановки на учёт.

Пациентки с АГП набирали в 2-2,5 раза больше баллов по шкале перинатального риска ( $p<0,001$ ), что обосновало включение данного показателя в модели прогнозирования.

В нашем исследовании СД увеличивал частоту АГП во втором триместре беременности (ОШ=5,15; 95% ДИ: 1,27-23,59;  $p<0,001$ ), в то время как тип ГСД не оказывал влияния на риск мертворождения ( $p=0,827$ ). Результаты большинства исследований также показывают, что неблагоприятные исходы чаще встречаются у женщин с прегестационным диабетом, чем с ГСД [92, 196]. По данным исследования Andrade C. et al., наличие СД увеличивает риск мертворождения в 2,5 раза, а единственным методом снижения мертворождаемости при диабете, является преконцепционный гликемический контроль [31]. Принципиально важным результатом нашего исследования является то, что низкая комплаентность к терапии ГСД в доношенном сроке увеличивала риск АГП более чем в 13 раз (ОШ=13,33; 95% ДИ: 3,05-58,31;  $p<0,001$ ), что подчёркивает критическую важность приверженности пациенток к лечению.

Результаты нашего исследования показали, что наличие ХАГ повышает риск АГП (ОШ=5,30; 95% ДИ: 2,81-10,11;  $p<0,001$ ), преимущественно в третьем триместре, что согласуется с результатами, полученными Atkinson J. A. et al. [37]. Патогенетическая связь ХАГ с мертворождением реализуется через хроническую маточно-плацентарную ишемию, что подтверждается гистологическими данными: мальформация сосудов матери была выявлена с ОШ=28,60 (95% ДИ: 6,43-127,24;  $p<0,001$ ) именно при АГП в доношенном сроке.

Анемия является наиболее распространённым заболеванием среди

беременных женщин [39]. Pavord S. et al. выявили повышенный риск АГП среди пациенток с умеренной и тяжёлой анемией [173]. Young M. et al. в систематическом обзоре и метаанализе показали, что как низкие, так и высокие концентрации гемоглобина ассоциированы с неблагоприятными исходами, причём снижение гемоглобина ниже 90 г/л был связан с почти пятикратным увеличением риска АГП [225]. В нашем исследовании анемия являлась фактором риска АГП во всех триместрах с нарастающей силой ассоциации: в первом триместре ОШ=5,32 (95% ДИ: 3,24-8,75;  $p<0,001$ ), во втором – ОШ=2,93 (95% ДИ: 1,62-5,33;  $p<0,001$ ), в третьем – ОШ=4,10 (95% ДИ: 2,21-7,62;  $p=0,001$ ). 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 по сравнению с контрольной группой уже с первого триместра ( $p=0,045$  и  $p=0,010$ ), и эти различия прогрессивно нарастали к третьему триместру ( $p=0,014$  и  $p<0,001$ ). Примечательно, что в подгруппе АГП 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель уровень гемоглобина статистически значимо не отличался от контрольной группы, что может указывать на преобладание инфекционно-воспалительных механизмов АГП в эти сроки.

Уникальным вкладом нашей работы является демонстрация молекулярной основы анемического синдрома при АГП через протеомные маркеры: субъединицы гемоглобина ( $\alpha$  и  $\beta$ ) были резко снижены при АГП начиная с 28 недель –  $\alpha$ -субъединица в 3,6 раза в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> ( $p=0,021$ ) и в 3,8 раза в 37<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель ( $p<0,001$ );  $\beta$ -субъединица – в 1,9 и 5,9 раза соответственно ( $p<0,001$ ). Ни одно из существующих исследований не продемонстрировало параллельного снижения субъединиц гемоглобина на протеомном уровне при АГП.

Механизмы, лежащие в основе связи низкого содержания гемоглобина с риском АГП, сложны и многофакторны. Они могут включать дефицит питательных веществ, инфекционные причины, гемоглобинопатии и воспаление [40, 225]. Воспаление может оказывать влияние на обмен железа через повышение уровня гепцидина, что приводит к анемии воспаления, несмотря на достаточные запасы железа [174, 218].

Заболевания почек, такие как хронический пиелонефрит, ассоциировались с повышенным риском мертворождения. Хронический пиелонефрит увеличивал риск АГП почти в 8 раз (ОШ=7,98; 95% ДИ: 3,01-21,11;  $p<0,001$ ), причём сила ассоциации снижалась с увеличением срока беременности: ОШ=9,40 при АГП в 22<sup>0</sup>-27<sup>6</sup> недель, ОШ=8,20 в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель и ОШ=6,70 в доношенном сроке. Среди проведённых исследований за последние 5 лет данные заболевания в качестве фактора риска АГП практически не рассматривались.

В нашем исследовании субклинический гипотиреоз был ассоциирован с АГП (ОШ=3,71; 95% ДИ: 2,13-6,44;  $p=0,002$ ), что согласуется с результатами Vanja R. et al. [211].

Не санированная ротовая полость до беременности была ассоциирована с повышенным риском АГП во втором триместре (ОШ=5,42; 95% ДИ: 1,82-16,18;  $p=0,005$ ) – данный фактор в литературе последних лет не исследовался.

В нашем исследовании ОРВИ с подъемом температуры в первом триместре встречалось чаще у пациенток с АГП, чем у женщин с прогрессирующей беременностью (ОШ=5,29; 95% ДИ: 1,91-14,75;  $p=0,003$ ). По данным литературы конкретно ОРВИ не описывается как фактор риска АГП, но ряд авторов связывают мертворождение с новыми штаммами гриппа [51, 215, 216].

При анализе репродуктивной функции ранние репродуктивные потери увеличивали риск АГП в 5,2 раза у первородящих пациенток (95% ДИ: 2,64-10,16;  $p<0,001$ ). ПР в анамнезе повышали риск АГП во втором триместре более чем в 22 раза (ОШ=22,80; 95% ДИ: 4,83-107,73;  $p<0,001$ ). АГП в анамнезе встречалась исключительно у пациенток основной группы ( $p<0,001$ ). Эти результаты подтверждаются исследованиями Girma D. et al. [85] и других авторов [110, 130, 148, 156], но противоречат исследованию, проведённому в Gwako G. et al., согласно которому мертворождение в анамнезе не было связано с АГП в последующую беременность [94].

Артифициальный аборт увеличивал риск АГП у повторнородящих примерно в 3 раза (ОШ=3,06; 95% ДИ: 1,69-5,53;  $p<0,001$ ), а у первородящих – в 6 раз (ОШ=6,21; 95% ДИ: 2,71-14,26;  $p=0,015$ ). Исследования влияния индуцированных

абортов в анамнезе на риск мертворождения показывают неоднозначные результаты. Результаты, полученные Feleke B. et al. показывали, что аборт методом вакуумной аспирации не является фактором риска мертворождения. Однако аборт, проведенный методом дилатации и кюретажа, а также аборт, осложнившийся эндометритом, были ассоциированы с повышенным риском АГП в следующую беременность [78].

У пациенток с АГП статистически значимо чаще была выявлена миома матки (ОШ=5,71; 95% ДИ: 1,64-19,92;  $p=0,004$ ). В исследовании Tîrnovanu M. et al. было показано, что наличие миомы более 5 см, связано с повышенным риском мертворождения [205]. Мы не исследовали взаимосвязь между размером миомы и риском АГП.

ИМП, в частности бессимптомная бактериурия, были значимым фактором риска АГП во втором триместре (ОШ=5,42; 95% ДИ: 1,82-16,18;  $p=0,005$ ). В ряде работ бессимптомная бактериурия была связана с неблагоприятными материнскими и неонатальными исходами, в частности ПР, септическим шоком и мертворождением. Тем не менее данные о влиянии бессимптомной бактериурии на АГП противоречивы, и несколько авторов предполагают связь лишь с ПР [91, 113]. Wingert A. et al. не продемонстрировали различий в исходах беременности в зависимости от наличия или отсутствия скрининга и лечения бессимптомной бактериурии на протяжении всей беременности [220].

ПЭ была фактором риска АГП в третьем триместре (ОШ=3,60; 95% ДИ: 2,23-5,81;  $p<0,001$ ). В исследовании Magee L. et al. ПЭ была наиболее частым осложнением беременности у пациенток с АГП (19%), а в исследовании Vera-Ponce V. J. et al. сообщалось о 16,5% [133, 213]. Метаанализ 2025 года показал, что ПЭ ассоциирована с ранней ЗРП с ОШ=4,25 (95% ДИ: 2,47-7,32). ЗРП в нашем исследовании увеличивала риск АГП почти в 10 раз (ОШ=9,56; 95% ДИ: 4,85-20,44;  $p<0,001$ ). McClure E. M. et al. сообщили о ЗРП в 50% случаев всех мертворожденных, а результаты исследования Woo Y. Y. et al. показали, что ПЭ, ПР и ЗРП были основными факторами риска АГП [42, 143].

В нашем исследовании риск АГП был выше при маловодии (ОШ=6,29; 95% ДИ: 2,97-13,34;  $p<0,001$ ) или многоводии (ОШ=2,75; 95% ДИ: 0,82-9,25;  $p=0,021$ ).

Однако в современной литературе указано, что олигогидрамнион является следствием различных патологических состояний как матери, так и плода, а влияние изолированного маловодия на риск мертворождения остаётся неясной [87]. Метаанализ 2023 года продемонстрировал, что идиопатическое многоводие увеличивает риск мертворождения с ОШ=7,64 (95% ДИ: 2,50-23,38). Повышенный риск АГП при многоводии объясняется более высокой частотой фетальных аномалий, чем при нормальном количестве околоплодных вод [38].

При бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала у пациенток с АГП во втором триместре беременности статистически значимо чаще были выявлены *Streptococcus agalactiae* ( $p=0,026$ ) и *Escherichia coli* ( $p=0,004$ ). Аналогично в исследовании Gonçalves B. et al. было показано, что колонизация *Streptococcus agalactiae* в цервикальном канале матери была связана с увеличением риска мертворождения в 7,6 раза по сравнению с неинфицированными беременными [88]. Hookham L. et al. при исследовании необъяснимых случаев АГП на ряд бактериальных патогенов, выявили *Escherichia coli* и *Streptococcus agalactiae* при бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала [99].

Плацента – это временный фетальный орган, который играет ключевую роль в здоровье как плода, так и матери. Функционально плацента поддерживает рост плода, обеспечивая доставку кислорода и питательных веществ. Неудивительно, что нарушение развития плаценты является основной причиной задержки роста плода, ПЭ и АГП [1, 59]. Гистологическое исследование плаценты является критически важным для понимания причин неблагоприятных перинатальных исходов [1, 89, 141]. Мы сравнили морфологические изменения плацентарной ткани, полученных от женщин с АГП и от родильниц с живым младенцем.

Гистологическое исследование 200 последов показало, что воспалительные изменения встречались при АГП почти в 5 раз чаще (ОШ=4,90; 95% ДИ: 2,01-11,85;  $p<0,001$ ). Наше исследование является одним из первых в отечественной литературе, проведённых в строгом соответствии с Амстердамскими критериями. Cersonsky T. et al. выделили 4 основных паттерна повреждения: мальформация

сосудов матери и/или плода, виллузит и хориоамнионит [49, 50].

Децидуит был характерен для всех подгрупп АГП (ОШ=6,60; 95% ДИ: 1,97-21,91;  $p=0,002$ ). Интервиллузит увеличивал риск во втором триместре в 13,0 раз ( $p=0,015$ ), хориоамнионит – в 7,9 раза ( $p=0,014$ ). Гипоплазия плаценты ассоциирована с АГП во всех сроках (ОШ=8,40-14,32;  $p<0,001$ ). Для АГП в 28<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель специфичны множественные инфаркты (ОШ=25,50; 95% ДИ: 3,29-197,51;  $p<0,001$ ) и преждевременное созревание ворсин (ОШ=27,50;  $p<0,001$ ). Для АГП в доношенном сроке – мальформация сосудов матери (ОШ=28,60; 95% ДИ: 6,43-127,24;  $p<0,001$ ), мальперфузия сосудов плода (ОШ=7,90; 95% ДИ: 2,49-24,70;  $p<0,001$ ) и патологическая незрелость ворсин (ОШ=37,26; 95% ДИ: 8,39-165,46;  $p<0,001$ ). Cersonsky T. et al. подчеркнул значимость фетальной сосудистой мальперфузии при мертворождении, что согласуется с нашими данными.

В настоящем исследовании половина случаев воспалительной реакции последа не коррелировала с результатами бактериологических посевов из цервикального канала, что может быть связано с асептическим воспалением [103, 157, 172]. Это может происходить за счет активации таких же воспалительных путей, как при наличии патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в результате местного повреждения клеток. Несколько исследований зарубежных коллег продемонстрировали изменение концентрации провоспалительных цитокинов в фетоплацентарном комплексе при окислительном стрессе и гипоксии [157, 172]. Эти результаты свидетельствуют о том, что соответствующие стрессоры вызывают стерильный воспалительный профиль в плацентарной ткани. Выдвинуто предположение, что изменения в метаболизме матери и провоспалительное состояние, связанное с ожирением, могут быть факторами риска АГП [199]. Кроме того, у женщин с ожирением увеличена частота хориоамнионита [18].

В нашем исследовании экспрессия белка PZP статистически значимо отличалась во всех сроках беременности между пациентками с АГП и с прогрессирующей беременностью ( $p<0,001$ ). PZP – это высокомолекулярный гликопротеин макроглобулина, который является основным иммуносупрессивным

белком плазмы крови, связанным с беременностью. Вырабатывается преимущественно печенью и действует как антипротеаза и внеклеточный шаперон, стабилизируя неправильно свернутые белки и поддерживая иммунный ответ [84]. Уровень PZP в сыворотке повышается с пятой недели беременности и достигает пика в третьем триместре [102]. Кроме того, PZP экспрессируется в децидуальной ткани и трофобласте в первом триместре беременности [208]. Löb S. et al. обнаружили, что PZP демонстрирует изменённый паттерн экспрессии при ранних репродуктивных потерях, однако экспрессия этого белка при АГП в литературе не описана [126]. Также авторы показали, что экспрессия PZP в трофобласте была значительно снижена у пациенток с ПЭ и HELLP синдромом по сравнению с неосложненной беременностью [126]. Сообщалось, что PZP подавляет секрецию интерлейкина 2 (IL-2), который является важным провоспалительным цитокином [102]. Кроме того, PZP участвует в деградации провоспалительных цитокинов и неправильно свернутых белков [48]. Известно, что эти белки накапливаются в плаценте у пациенток с ПЭ из-за повышенного окислительного стресса [210].

В нашем исследовании содержание ORM1 было повышено у пациенток с АГП до 37 недель ( $p < 0,001$ ), а концентрация ORM2 была повышена при АГП во втором триместре ( $p = 0,042$ ) по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью на тех же сроках. Орозомукоиды – это белки острой фазы, вырабатываемые преимущественно печенью, концентрации которых в сыворотке крови значительно возрастает при воспалениях. Al-Qassabi J. et al. сообщили о спорадических случаях недоношенных младенцев, у которых уровень ORM1 был повышен при тяжёлой системной инфекции [28]. Кроме того, хориоамнионит и фунисит были связаны с ранним повышением уровня  $\alpha 1AG$ . Исследование на новорождённых младенцах показало, что уровень интерлейкина-8 в пуповинной крови повышается при хориоамнионите, тогда как повышение уровня интерлейкина-8 способствует выработке  $\alpha 1AG$  [159].

Результаты нашего исследования показали значительное повышение компонента C4 при АГП до 37 недель беременности ( $p < 0,001$ ). Комплемент C4 –

ключевая молекула в системе комплемента, являющаяся одним из основных компонентов врождённого иммунитета и играет важную роль в функциях как классического, так и лектинового путей комплемента. Результаты исследования Dasgupta S. et al. показали, что при воспалении (хориоамнионите и виллите) происходит отложение комплемента С4 в плаценте и ассоциировано с прерыванием беременности [65].

Результаты нашего исследования показали, что НР был повышен в сыворотке крови у пациенток с АГП во втором триместре по сравнению с женщинами с прогрессирующей беременностью на том же сроке ( $p < 0,001$ ). Функция НР заключается в связывании свободного гемоглобина, высвобождающегося при разрушении эритроцитов, тем самым предотвращая повреждения почек и способствуя сохранению железа. Кроме того, этот белок участвует в реакциях острой фазы воспаления [68].

При неосложненной беременности наблюдалась чёткая тенденция к росту содержания субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$  гемоглобина, в то время как у женщин с АГП они были снижены в 3,6-5,9 раза с 28 недель ( $p < 0,001$ ). Гемоглобин состоит из четырёх белковых субъединиц – двух  $\alpha$ - и двух  $\beta$ -глобиновых цепей. Таким образом, снижение выработки субъединиц гемоглобина неизбежно приводит к развитию анемии и тканевой гипоксии [207].

В нашем исследовании содержание ITIN4 в сыворотке крови снижалось в 2,5 раза на поздних сроках беременности у пациенток с АГП, в то время как у женщин с прогрессирующей беременностью содержание ITIN4 возрастало более чем двухкратно к родам ( $p = 0,017$ ). ITIN4 – это гликопротеин, синтезируемый преимущественно в печени, который действует как белок острой фазы, участвующий в регуляции иммунитета, подавлении воспаления и стабилизации внеклеточного матрикса. Он считается биомаркером различных заболеваний, при этом его уровень в сыворотке крови часто снижается при таких состояниях, как сепсис, гепатоцеллюлярная карцинома и ревматоидный артрит. Результаты протеомных исследований показали, что ITIN4 является биомаркером рецидивирующих потерь беременности, HELLP синдрома и ПЭ [170, 203].

В современной литературе биомаркеры для прогнозирования АГП ограничиваются ангиогенными факторами. Al-Fattah A. et al. показали, что включение PlGF в комбинированную модель первого триместра повышает площадь под кривой до 0,879, однако специфичность составила лишь 38,5% [27]. Ashoor G. et al. использовали ПИ с расчётной массой плода – модель выявляла 59-71% АГП [35]. Наши протеомные маркеры охватывают 3 компонента патогенеза – воспалительный (ORM1, ORM2), иммунный (C4-A, PZP) и гипоксический ( $\alpha$  и  $\beta$  субъединицы гемоглобина, HP), что позволяет прогнозировать АГП различной этиологии.

Таким образом, патогенез АГП представляет собой многоуровневый процесс, в котором активация системы комплемента выполняет ключевую интегрирующую функцию, патогенетически связывая инфекционно-воспалительные и сосудисто-ишемические механизмы. Комплементарный каскад не только опосредует прямое повреждение трофобласта посредством мембраноатакующий комплекс, но и усиливает воспалительный ответ через анафилатоксины, способствует микротромбообразованию и усугубляет эндотелиальную дисфункцию. Эта триада патологических процессов – воспаление, комплементарная активация и ишемия – создает порочный круг, приводящий к необратимому повреждению плаценты и прекращению жизнеобеспечения плода.

Стратификация риска и персонификация тактики ведения беременности являются научным приоритетом. Метаанализ Townsend R. et al. показал, что AUC существующих моделей варьирует от 0,66 до 0,87. Авторы также подчеркнули необходимость включения биомаркеров плацентарной дисфункции [204]. Наша система моделей (AUC 0,935-0,994) существенно превосходит описанный диапазон. Первая модель продемонстрировала AUC=0,935±0,011 (95% ДИ: 0,913-0,956), чувствительность 83,0%, специфичность 88,0%. Khatibi T. et al. на получили AUC=0,905 с чувствительностью 91%, однако их модель включала параметры родов, недоступные антенатально [117]. Chen X. et al. получили AUC=0,807 со снижением до 0,749 при валидации [55]. Ashoor G. et al. разработали модель прогнозирования мертворождения на основании клинико-

анамнестических факторов, массы плода и ПИ маточных артерий в 19-24 недели гестации. При 10% ложноположительных результатов модель выявляла 59% всех мертворождений и 66% мертворождений до 37 недель, связанных с плацентарной дисфункцией. Преимуществом данного подхода является внешняя валидация на крупной когорте, однако чувствительность существенно уступает нашим триместр-специфичным моделям (93,3-96,7%) [35]. Это различие объясняется тем, что модель Ashoor et al. предназначена для универсального скрининга всех беременных, тогда как наши модели применяются к пациенткам, уже отнесённым к группе высокого риска, и включают протеомные маркеры, непосредственно отражающие повреждение фетоплацентарного комплекса.

Al-Fattah A. et al. предложили модель прогнозирования АГП на основе клиничко-анамнестических факторов, среднего артериального давления, ПИ и PlGF. Для всех типов мертворождений модель показала AUC=0,879 (95% ДИ: 0,799-0,959) при чувствительности 99,3%, но специфичности лишь 38,5%. Для мертворождений, связанных с плацентарной дисфункцией, AUC достигла 0,984 (95% ДИ: 0,960-1,000) при специфичности 85,7% [27]. Данная работа наиболее близка к нашей по идеологии использования биомаркеров, однако имеет принципиальные отличия: малая выборка (n=13) и низкая специфичность (38,5%), то есть каждая вторая здоровая пациентка получит ложноположительный результат). Наша модель при постановке на учёт обеспечивает специфичность 88,0%, а триместр-специфичные модели – 95,0-100%, что значительно снижает число ложноположительных результатов и, соответственно, необоснованных вмешательств.

Бутстреп-анализ (1000 выборок) подтвердил устойчивость наших моделей со смещением не более 0,004, в то время как модель Chen et al. теряла 7% AUC при валидации [55].

Принципиальными отличиями нашего подхода являются: многоэтапность – 4 последовательные модели с пересчётом риска, тогда как все существующие модели рассчитаны на однократное определение; использование протеомных маркеров, охватывающих все три компонента патогенеза, а не только сосудисто-

ишемический; триместр-специфичность, учитывающая различия в патогенезе АГП в зависимости от срока.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенного 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 клиничко-анамнестические 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 ранее предложенными моделями (AUC 0,935–0,994 vs 0,66–0,87). Разработанный персонифицированный алгоритм прогнозирования риска АГП с четырьмя точками принятия решения позволяет обеспечивать многоэтапное прогнозирование с нарастающей точностью.

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

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

2. Течение беременности у пациенток с АГП характеризуется более частой встречаемостью: в первом триместре ( $p < 0,005$ ) – анемии (ОШ=5,32; 95% ДИ: 3,24–

8,75), острой респираторной вирусной инфекции с подъёмом температуры выше 37,5 (ОШ=5,29; 95% ДИ: 1,91–14,75), инфекций 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 ( $p<0,005$ )– полимикробной флоры цервикального канала (ОШ=8,80; 95% ДИ: 2,99–25,12), анемии (ОШ=7,98; 95% ДИ: 3,01–21,11), ИМП (ОШ=2,95; 95% ДИ: 1,11–7,91); в третьем триместре ( $p\leq 0,001$ )– задержки роста плода (ОШ=9,56; 95% ДИ: 4,85–20,44), маловодия (ОШ=6,29; 95% ДИ: 2,97–13,34), анемии (ОШ=4,10; 95% ДИ: 2,21–7,62) и преэклампсии (ОШ=3,60; 95% ДИ: 2,23–5,81).

3. Протеомный профиль пациенток с АГП отличается от такового 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 вдвое повышен при доношенной беременности ( $p<0,001$ ); ORM1 и ORM2 повышены в 1,3–1,5 раза ( $p<0,001$ –0,042); комплемент С4-А 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 снижаются, начиная с 28 недель, – в 3,6–5,9 раза ( $p<0,001$ ); ITIN4 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 доминирует инфекционно-воспалительный паттерн ( $p<0,005$ ) с полимикробной флорой в 88,5% случаев: децидуит (ОШ=6,60; 95% ДИ: 1,97–21,91), интервиллузит/виллузит (ОШ=13,00; 95% ДИ: 1,61–103,93) и хориоамнионит (ОШ=7,90; 95% ДИ: 1,71–36,81). При АГП в 28<sup>0</sup>–36<sup>6</sup> недель преобладает сосудисто-ишемический паттерн ( $p<0,001$ ): множественные инфаркты (ОШ=25,50; 95% ДИ: 3,29–197,51) и преждевременное созревание ворсинчатого хориона (ОШ=27,50; 95% ДИ: 3,56–212,65). При АГП в доношенном сроке сосудисто-ишемический паттерн максимально выражен ( $p<0,001$ ), его формируют патологическая незрелость ворсинчатого хориона (ОШ=37,26; 95% ДИ: 8,39–165,46), мальформация сосудов матери (ОШ=28,60; 95% ДИ: 6,43–127,24) и

мальформация сосудов плода (ОШ=7,90; 95% ДИ: 2,49–24,70).

5. Прогнозирование риска АГП эффективно при использовании предложенных четырех математических моделей: первая – на основании клинико-анамнестических факторов риска (чувствительность – 86,5%, специфичность – 88,0%), и 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.

## Практические рекомендации

1. На прегравидарном этапе всем пациенткам необходимо рекомендовать отказ от курения, ограничение употребления кофеина до 300 мг/день, нормализацию ИМТ, умеренную аэробную активность (150 минут в неделю), исключение профессиональных вредностей и минимизировать стресс.

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 АГП 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 целесообразно производить плановый забор крови для масс-спектрометрического анализа сыворотки крови на определение уровней комплемента С4-А и гаптоглобина с последующим использованием второй прогностической модели. При выявлении высокого риска АГП следует рекомендовать УЗ-доплерографию маточно-плацентарного кровотока 1 раз в 2 недели. Для удобства практикующего врача можно использовать QR-код.



5. В 28 недель беременности необходимо 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 АГП необходимо рекомендовать подсчет шевелений плода ежедневно, кардиотокографию 1 раз в неделю, УЗ-доплерографию маточно-плацентарного кровотока 1 раз в 2 недели. Для удобства практикующего врача можно использовать QR-код.



6. В 37 недель беременности следует 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 АГП рекомендовать подсчет шевелений плода ежедневно, кардиотокографию 1 раз в 3 дня, УЗ-доплерографию маточно-плацентарного кровотока 1 раз в неделю и плановое родоразрешение в 37–39 недель. Для удобства практикующего врача можно использовать QR-код.



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

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГП – антенатальная гибель плода

АФК – активные формы кислорода

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГМЭ – гены с материнским эффектом

ГСД – гестационный сахарный диабет

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс масс тела

КС – кесарево сечение

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПИ – пульсационный индекс

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПР – преждевременные роды

СГВ – стрептококк группы В

СД – сахарный диабет

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

H1N1 – вируса гриппа типа А

HBV – вирус гепатита В

HCV – вирус гепатита С

HEV – вирус гепатита Е

НР – гаптоглобин

INCODE – алгоритм оценки первоначальной причины смерти плода

ITIN4 – интер- $\alpha$ -трипсин тяжелой цепи H4

ORM1 – орозомукоид 1 ( $\alpha$ -1-кислый гликопротеин 1)

ORM2 – орозомукоид 2 ( $\alpha$ -1-кислый гликопротеин 2)

PZP – белок зоны беременности ( $\alpha$ 2-гликопротеин, связанный с беременностью)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агафонова А. В. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении / Агафонова А. В., Васильев В. В., Рогозина В. // ПМ. – 2021. – №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskaya-harakteristika-platsenty-pri-infektsionnom-porazhenii> (дата обращения: 31.03.2026).
2. Антенатальная гибель плода: нерешенные вопросы / Иванов И. И., Ляшенко Е. Н., Косолапова Н. В., и др. // ТМБВ. – 2020. – № 1 (23). С. 37–41. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-37-41.
3. Антенатальная смерть плодов при недоношенной беременности. Клинико-морфологические аспекты / Фаткуллина Л.С., Рагинов И.С., Фаткуллин И.Ф. и др. // Медицинский вестник Юга России. – 2025. – № 4 (16). С. 13-19. DOI: 10.21886/2219-8075-2025-16-4-13-19
4. Здравоохранение в России: Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooxran\\_2025](http://www.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooxran_2025) (дата обращения: 18.03.2026).
5. Иванова О. Ю. Антенатальная гибель плода: возможности прогнозирования и профилактики / Иванова О. Ю., Рубцова А. С., Пономарёва Н. А., Никулина Ю. С. // Доктор.Ру. – 2025. – № 5 (24). С. 18–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-18-27
6. Капустин Р. В. Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом / Капустин Р. В., Коптеева Е. В., Алексеенкова Е. Н., Цыбук Е. М., Аржанова О. Н. // Доктор.Ру. – 2021. – №6 (20). С. 46–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52
7. Кастор М. В. Оценка медико-социальных факторов риска мертворождения в зависимости от срока гестации: ретроспективное исследование / Кастор М. В. // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-mediko-sotsialnyh-faktorov-riska->

mertvorozhdeniya-v-zavisimosti-ot-sroka-gestatsii-retrospektivnoe-issledovanie (дата обращения: 10.03.2026).

8. Клинические рекомендации – Медицинская помощь матери при установленных или предполагаемых аномалиях и повреждениях плода, и антенатальной гибели плода – 2024-2025-2026 (26.11.2024) – Утверждены Минздравом РФ (дата обращения: 31.03.2025).

9. Клинические рекомендации – Нормальная беременность –2023-2024-2025 (15.02.2024) – Утверждены Минздравом РФ (дата обращения: 31.03.2025).

10. Наркевич А. Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / Наркевич А. Н., Виноградов К. А. // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – № 6 (65). С. 10. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10

11. Перинатальная смертность неустановленной (неясной) этиологии: проблемы и пути решения / Денисова Ю. В., Александров Л.С., Ищенко А.И. и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – № 4 (21). С. 99–115. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-4-99-115

12. Российская Федерация. Законы. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология": Приказ № 1130н: [утверждены министерством Здравоохранения (Минздрав России) 20 окт. 2020 г.].

13. Стеценко Н.А. Антенатальная гибель плода, ее предпосылки. Возможности снижения частоты осложнений гестации путем введения в рацион беременных нутриентной поддержки / Стеценко Н.А., Фаткуллина И.Б. // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – №7 (145). DOI: 10.60797/IRJ.2024.145.157

14. Сувернева А. А. Возрастные аспекты антенатальных, интранатальных и ранних неонатальных потерь / Сувернева А. А. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2022. – № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastnye-aspekty-antenatalnyh-intranatalnyh-i-rannih-neonatalnyh-poter> (дата обращения: 30.03.2026).

15. Сувернева А. А. Современный подход к стратификации перинатального риска / Сувернева А.А., Игнатко И.В. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – № 4 (20). С. 69–77. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-69-77
16. Токтарова О. А. Сочетанная патология пуповины, как причина перинатальных потерь / Токтарова О. А., Ишмаева Д. А., Герман Я. З. // ПИМ. – 2021. – № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sochetannaya-patologiya-pupoviny-kak-prichina-perinatalnyh-poter> (дата обращения: 30.03.2026).
17. Факторы риска антенатальной гибели плода у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом, перенесших COVID-19 / Урстемова К.К., Божбанбаева Н.С., Боранбаева Р.З. и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – № 6 (22). С. 21–27. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-6-21-27
18. Abrams B. F., Leonard S. A., Kan P., et al. Interpregnancy weight change: associations with severe maternal morbidity and neonatal outcomes. // Am J Obstet Gynecol MFM. – 2022 – Vol. 4, № 3. P. 100596. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100596.
19. Addicott K., Nudelman M., Putty K., et al. Adverse Perinatal Outcomes Associated with Increasing Maternal Obesity. // Am J Perinatol. – 2024. – Vol. 41, №9. P. 1275-1281. DOI: 10.1055/a-2107-1585
20. Agena A. G., Modiba L. M. Consistency and timeliness of intrapartum care interventions as predictors of intrapartum stillbirth in public health facilities of Addis Ababa, Ethiopia: a case-control study. // Pan Afr Med J. – 2021. – № 40. P. 36. DOI: 10.11604/pamj.2021.40.36.25838
21. Aggarwal N., Lahariya C., Sharma B., et al. Stillbirths in India: Current Status, Challenges, and the Way Forward. // Indian J Pediatr. – 2023. – Vol. 90, № 1. P. 63-70. DOI: 10.1007/s12098-023-04807-2
22. Agrawal S., Parks W. T., Zeng H. D., et al. Diagnostic utility of serial circulating placental growth factor levels and uterine artery Doppler waveforms in diagnosing underlying placental diseases in pregnancies at high risk of placental dysfunction. // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 227, № 4. P. 618.e1-618.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.05.043

23. Aguinaga M., Valdespino Y., Medina D., et al. Causal analysis of fetal death in high-risk pregnancies. // *J Perinat Med.* – 2021. – Vol. 49, № 6. P. 740-747. DOI: 10.1515/jpm-2020-0352
24. Ahmed I., Ghanchi N. K., Sunder Tikmani S., et al. Placental inflammation and pregnancy outcomes: A prospective, observational study in South Asia: The PURPOSE study. // *BJOG.* – 2023. – Vol. 130, № 3. P. 43-52. DOI: 10.1111/1471-0528.17643
25. Akolekar R., Machuca M., Mendes M., Paschos V., Nicolaides K.H. Prediction of stillbirth from placental growth factor at 11-13 weeks // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 48, № 5. P. 618-623. DOI: 10.1002/uog.17288.
26. Aleem S., Bhutta Z. A. Infection-related stillbirth: an update on current knowledge and strategies for prevention. // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2021. – Vol. 19, № 9. P. 1117-1124. doi:10.1080/14787210.2021.1882849
27. Al-Fattah A. N., Mahindra M. P., Yusrika M. U., et al. A prediction model for stillbirth based on first trimester pre-eclampsia combined screening. // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2024. – Vol. 167, № 3. P. 1101-1108. DOI: 10.1002/ijgo.15755
28. Al-Qassabi J., Tan S. P. F., Phonboon P., Galetin A., Rostami-Hodjegan A., Scotcher D. Facing the Facts of Altered Plasma Protein Binding: Do Current Models Correctly Predict Changes in Fraction Unbound in Special Populations? // *J Pharm Sci.* – 2024. – Vol.113, № 6. P. 1664-1673. DOI: 10.1016/j.xphs.2024.02.024
29. Amodeo S., Cavoretto P. I., Seidenari A., et al. Second trimester uterine arteries pulsatility index is a function of placental pathology and provides insights on stillbirth aetiology: A multicenter matched case-control study. // *Placenta.* – 2022. – № 121. P. 7-13. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.02.021
30. Ananth C. V., Brandt J. S., Hill J., et al. Historical and Recent Changes in Maternal Mortality Due to Hypertensive Disorders in the United States, 1979 to 2018. // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 78, № 5. P. 1414-1422. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17661
31. Andrade C. Exposure of Pregnancy to Pregestational Diabetes, Gestational Diabetes, and Antidiabetic Medications With Especial Focus on Major Congenital and Cardiac

Malformations in Offspring. // *J Clin Psychiatry*. – 2024. – Vol. 85, № 1. P. 24f15318. DOI: 10.4088/JCP.24f15318

32. Ansar M., Ali M. A., Ali N., et al. Ultrasound shear wave elastography of the placenta: a potential tool for early detection of fetal growth restriction. // *Clin Imaging*. – 2024. – № 116. P. 110329. DOI: 10.1016/j.clinimag.2024.110329

33. Artemieva K. A., Stepanova Y. V., Stepanova I. I., et al. Morfofunctional and Molecular Changes in Placenta and Peripheral Blood in Preeclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. // *Dokl Biol Sci*. – 2023. – Vol. 513, № 1. P. 387-394. DOI: 10.1134/S0012496623700722

34. Arvizu M., Minguez-Alarcon L., Stuart J. J., et al. Physical activity before pregnancy and the risk of hypertensive disorders of pregnancy. // *Am J Obstet Gynecol MFM*. – 2022. – Vol. 4, № 2. P. 100556. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100556

35. Ashoor G., Syngelaki A., Papastefanou I., Nicolaides K. H., Akolekar R. Development and validation of model for prediction of placental dysfunction-related stillbirth from maternal factors, fetal weight and uterine artery Doppler at mid-gestation. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 59, № 1. P. 61-68. DOI: 10.1002/uog.24795

36. Asrat B., Shimelis T., Assefa A. A., Hussen S. Seroprevalence of rubella virus infection among antenatal care clients of Halaba Town public health facilities, southern Ethiopia. // *Sci Rep*. – 2023. – Vol. 13, № 1. P. 7220. DOI: 10.1038/s41598-023-34444-w

37. Atkinson J. A., Carmichael S. L., Leonard S. A. Hypertensive Disorders in Pregnancy: Differences by Hispanic Ethnicity and Black Race. // *J Racial Ethn Health Disparities*. – 2026. – Vol. 13, № 1. P. 54-62. DOI: 10.1007/s40615-024-02224-5

38. Beke A., Simonyi A. Association of neonatal and fetal malformations with polyhydramnios and oligohydramnios - introduction of a new "association factor". // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2025. – Vol. 25, № 1. P. 707. DOI: 10.1186/s12884-025-07797-5

39. Benfo A., Zumesew F., Akoto E. B., et al. Exploring the perspective of young adults about anaemia prevention; the contributions of knowledge about at-risk groups and

- consequences of anaemia. // *BMC Public Health*. – 2023. – Vol. 23, № 1. P. 2081. DOI: 10.1186/s12889-023-16980-2
40. Benson A. E., Shatzel J. J., Ryan K. S., et al. The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. // *Eur J Haematol*. – 2022 – Vol. 109, № 6. P. 633-642. DOI: 10.1111/ejh.13870
41. Bligard K. H., Dicke J. M., Stout M. J., et al. Etiology and evaluation of stillbirth in patients with obesity. // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2022. – Vol. 35, № 25. P. 10181-10186. DOI: 10.1080/14767058.2022.2122797
42. Boo Y. Y., Bora A. K., Chhabra S., et al. Maternal and fetal factors associated with stillbirth in singleton pregnancies in 13 hospitals across six states in India: A prospective cohort study. // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2024. – Vol. 165, № 2. P. 462-473. DOI: 10.1002/ijgo.15367
43. Boriboonhirunsarn D., Sunsaneevithayakul P., Pannin C., Wamuk T. Prevalence of early-onset GDM and associated risk factors in a university hospital in Thailand. // *J Obstet Gynaecol*. – 2021. – Vol. 41, № 6. P. 915-919. DOI: 10.1080/01443615.2020.1820469
44. Bravo M. A., Miranda M. L. A longitudinal study of exposure to fine particulate matter during pregnancy, small-for-gestational age births, and birthweight percentile for gestational age in a statewide birth cohort. // *Environ Health*. – 2022. – Vol. 21, № 1. P. 9. DOI: 10.1186/s12940-021-00823-x
45. Brink L. T., Springer P. E., Nel D. G., Potter M. D., Odendaal H. J. The tragedy of smoking, alcohol, and multiple substance use during pregnancy. // *S Afr Med J*. – 2022. – Vol. 112, № 8. P. 526-538. DOI: 10.7196/SAMJ.2022.v112i8.16480
46. Brito Nunes C., Huang P., Wang G., et al. Mendelian randomization study of maternal coffee consumption and its influence on birthweight, stillbirth, miscarriage, gestational age and pre-term birth. // *Int J Epidemiol*. – 2023. – Vol. 52, № 1. P. 165-177. DOI: 10.1093/ije/dyac121

47. Brouwers L., de Gier S., Vogelvang T. E., et al. Prevalence of placental bed spiral artery pathology in preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. // *Placenta*. – 2024. – № 156. P. 1-9. DOI: 10.1016/j.placenta.2024.08.010
48. Cater J. H., Mañucat-Tan N. B., Georgiou D. K., et al. A Novel Role for Plasminogen Activator Inhibitor Type-2 as a Hypochlorite-Resistant Serine Protease Inhibitor and Holdase Chaperone. // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 7. P. 1152. DOI: 10.3390/cells11071152
49. Cersonsky T. E. K., Cersonsky R. K., Silver R. M., Dudley D. J., Pinar H. Placental Lesions Associated With Stillbirth by Gestational Age, as Related to Cause of Death: Follow-Up Results From the Stillbirth Collaborative Research Network. // *Pediatr Dev Pathol*. – 2024. – Vol. 27, № 1. P. 39-44. DOI: 10.1177/10935266231197349
50. Cersonsky T. E. K., Silver R. M., Saade G. R., Dudley D. J., Reddy U. M., Pinar H. Macroscopic lesions of maternal and fetal vascular malperfusion in stillborn placentas: Diagnosis in the absence of microscopic histopathological examination. // *Placenta*. – 2023. – № 140. P. 60-65. DOI: 10.1016/j.placenta.2023.07.296
51. Cervantes O., Sun S., Huang H., et al. Maternal Influenza A Virus Infection Induces Antiviral and Immune Dysregulation in the Placenta and Fetus Without Vertical Transmission. Preprint. // *bioRxiv*. – 2025. – № 2025. P. 675688. DOI: 10.1101/2025.10.06.675688
52. Chebet M., Olupot-Olupot P., Weeks A. D., et al. Term stillbirths in Eastern Uganda: a community-based prospective cohort study. // *Glob Health Action*. – 2025. – Vol. 18, № 1. P. 2448895. DOI: 10.1080/16549716.2024.2448895
53. Chen C., Ilango S. D., Henneman L. R. F., Casey J. A., Benmarhnia T. The local impacts of coal and oil power plant retirements on air pollution and cardiorespiratory health in California: An application of generalized synthetic control method. // *Environ Res*. – 2023. – № 226. P. 115626. DOI: 10.1016/j.envres.2023.115626
54. Chen P. H., Johnson L., Limketkai B. N., et al. Trends in the Prevalence of Hepatitis C Infection During Pregnancy and Maternal-Infant Outcomes in the US, 1998 to 2018. //

JAMA Netw Open. – 2023. – Vol. 6. № 7. P. e2324770. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.24770

55. Chen X., Huang L., Zhong C., et al. Association between environmental tobacco smoke before and during pregnancy and the risk of adverse birth outcomes: a birth cohort study in Wuhan, China. // Environ Sci Pollut Res Int. – 2021. – Vol. 28, № 21. P. 27230-27237. DOI: 10.1007/s11356-021-12626-1

56. Chorniy A., Currie J., Sonchak L. DOES PRENATAL WIC PARTICIPATION IMPROVE CHILD OUTCOMES? // Am J Health Econ. – 2020. – Vol. 6, № 2. P. 169-198. DOI: 10.1086/707832

57. Christensen G. M., Rowcliffe C., Chen J., et al. In-utero exposure to indoor air pollution or tobacco smoke and cognitive development in a South African birth cohort study. // Sci Total Environ. – 2022. – № 834. P. 155394. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.155394

58. Christou A., Mbishi J., Matsui M., et al. Stillbirth rates and their determinants in a national maternity hospital in Phnom Penh, Cambodia in 2017-2020: a cross-sectional assessment with a nested case-control study. // Reprod Health. – 2023. – Vol. 20, № 1. P. 157. DOI: 10.1186/s12978-023-01703-y

59. Cindrova-Davies T., Sferruzzi-Perri A. N. Human placental development and function. // Semin Cell Dev Biol. – 2022. – № 131. P. 66-77. DOI: 10.1016/j.semcdb.2022.03.039

60. Cools P. The role of Escherichia coli in reproductive health: state of the art. // Res Microbiol. – 2017. – Vol. 168, № 9-10. P. 892-901. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.02.002

61. Coorens T. H. H., Oliver T. R. W., Sanghvi R., et al. Inherent mosaicism and extensive mutation of human placentas. // Nature. – 2021. – Vol. 592, № 7852. P. 80-85. DOI: 10.1038/s41586-021-03345-1

62. Dalton S. E., Workalemahu T., Allshouse A. A., et al. Copy number variants and fetal growth in stillbirths. // Am J Obstet Gynecol. – 2023. – Vol. 228, № 5. P. 579.e1-579.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.11.1274

63. Das J. K., Lakhani S., Rahman A. R., et al. Malaria in pregnancy: Meta-analyses of prevalence and associated complications. // *Epidemiol Infect.* – 2024. – № 152. P. e39. DOI: 10.1017/S0950268824000177
64. Das R., Sharma N., Lyngdoh B. S., et al. Analysis of the prevalence, etiology, and risk factors of stillbirth from a teaching institute of North Eastern India- A retrospective study. // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* – 2022. – № 11. P. 1191. DOI: 10.18203/2320-1770.IJRCOG20220903
65. Dasgupta S., Maity P., Banerjee U., Mukhopadhyay P., Saha S., Das B. Clinicopathological study of annexin A5 & apelin in pre-eclamptic placentae with emphasis on foetal outcome. // *Indian J Med Res.* – 2021. – Vol. 154, № 6. P. 813-822. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_433\_21
66. Deer E., Vaka V. R., McMaster K. M., et al. Vascular endothelial mitochondrial oxidative stress in response to preeclampsia: a role for angiotension II type 1 autoantibodies. // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2021. – Vol. 3, № 1. P. 100275. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100275
67. Deganich M., Boudreaux C., Benmerzouga I. Toxoplasmosis Infection during Pregnancy. // *Trop Med Infect Dis.* – 2022. – Vol. 8, № 1. P. 3. DOI: 10.3390/tropicalmed8010003
68. Delanghe J. R., Delrue C., Speeckaert R., Speeckaert M. M. Unlocking the link between haptoglobin polymorphism and noninfectious human diseases: insights and implications. // *Crit Rev Clin Lab Sci.* – 2024. – Vol. 61, № 4. P. 275-297. DOI: 10.1080/10408363.2023.2285929
69. Deng J., Song J., Zhang A., Qu F., Wu Y., Chen T. Evaluating placental microstructure and microcirculation in predicting the progression of gestational hypertension to preeclampsia: a systematic comparison between virtual MR elastography, IVIM, ultrasound and lab indexes. // *Magn Reson Imaging.* – 2025. – № 122. P. 110453. DOI: 10.1016/j.mri.2025.110453

70. Dhaded S. M., Saleem S., Goudar S. S., et al. The causes of preterm neonatal deaths in India and Pakistan (PURPOSE): a prospective cohort study. // *Lancet Glob Health*. – 2022. – Vol. 10, № 11. P. e1575-e1581. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00384-9
71. di Gioia C., Zullo F., Bruno Vecchio R. C., et al. Stillbirth and fetal capillary infection by SARS-CoV-2. // *Am J Obstet Gynecol MFM*. – 2022. – Vol. 4, № 1. P. 100523. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100523
72. Drumond E. F. Precisamos falar sobre evitabilidade dos óbitos fetais no Brasil [We need to talk about avoidability of fetal deaths in Brazil]. // *Cad Saude Publica*. – 2021. – Vol. 37, № 9. P. e00196121. DOI: 10.1590/0102-311X00196121
73. Duan C. C., Zhang X. H., Li S. S., Wu W., Qiu L. Q., Xu J. Risk Factors for Stillbirth among Pregnant Women Infected with Syphilis in the Zhejiang Province of China, 2010-2016. // *Can J Infect Dis Med Microbiol*. – 2021. – № 2021. P. 8877962. DOI: 10.1155/2021/8877962
74. Eberle A., Czuzoj-Shulman N., Abenhaim H. A. Timing of delivery in obese women and risk of stillbirth. // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2022. – Vol. 35, № 25. P. 7771-7777. DOI: 10.1080/14767058.2021.1937107
75. Eggenhuizen G. M., Go A., Koster M. P. H., Baart E. B., Galjaard R. J. Confined placental mosaicism and the association with pregnancy outcome and fetal growth: a review of the literature. // *Hum Reprod Update*. – 2021. – Vol. 27, № 5. P. 885-903. DOI: 10.1093/humupd/dmab009
76. Enns J. E., Nickel N. C., Chartier M., et al. An unconditional prenatal income supplement is associated with improved birth and early childhood outcomes among First Nations children in Manitoba, Canada: a population-based cohort study. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2021. – Vol. 21, № 1. P. 312. DOI: 10.1186/s12884-021-03782-w
77. Fathi M., Vakili K., Deravi N., et al. Coronavirus diseases and pregnancy: COVID-19, SARS, and MERS. // *Przegl Epidemiol*. – 2020. – Vol. 74, № 2. P. 276-289. DOI: 10.32394/pe.74.21

78. Feleke B. E., Feleke T. E., Nigussie A. A., Misgan E. The effects of stillbirth and abortion on the next pregnancy: a longitudinal study. // *BMC Womens Health*. – 2021. – Vol. 21, № 1. P. 340. DOI: 10.1186/s12905-021-01485-0
79. Fishel Bartal M., Sibai B. M. Eclampsia in the 21st century. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 226, № 2S. P. S1237-S1253. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.037
80. Fotopoulou E. T., Jenkins C., Painset A., Amar C. *Listeria monocytogenes*: the silent assassin. // *J Med Microbiol*. – 2024. – Vol. 73, № 3. P. 001800. DOI: 10.1099/jmm.0.001800
81. G. B. D. 2021 Global Stillbirths Collaborators. Global, regional, and national stillbirths at 20 weeks' gestation or longer in 204 countries and territories, 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. // *Lancet*. – 2024. – Vol. 404, № 10466. P. 1955-1988. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01925-1
82. Gandhi C., Page J. Stillbirth risk factors, causes and evaluation. // *Semin Perinatol*. – 2024. – Vol. 48, № 1. P. 151867. DOI: 10.1016/j.semperi.2023.151867
83. Garabedian C., Sibiude J., Anselem O., et al. Fetal death: Expert consensus of the French College of Obstetricians and Gynecologists. // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2025. – Vol. 168, № 3. P. 999-1008. DOI: 10.1002/ijgo.16079
84. Geraghty N. J., Satapathy S., Kelly M., Cheng F., Lee A., Wilson M. R. Expanding the family of extracellular chaperones: Identification of human plasma proteins with chaperone activity. // *Protein Sci*. – 2021. – Vol. 30, № 11. P. 2272-2286. DOI: 10.1002/pro.4189
85. Girma D., Abita Z., Abocherugn H. G., et al. The rate of stillbirth and its associated factors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2025. – Vol. 25, № 1. P. 1332. DOI: 10.1186/s12884-025-08489-w
86. Godfrey V., Eliufoo E., Kessy I. P., et al. Maternal alcohol consumption during pregnancy and associated factors among pregnant women in Tanzania: evidence from the 2022 Tanzania Demographic and Health Survey. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2025. – Vol. 25, № 1. P. 359. DOI: 10.1186/s12884-025-07149-3

87. Goldenberg R. L., Saleem S., Goudar S. S., et al. The PURPOSE cause of death study in stillbirths and neonatal deaths in India and Pakistan: A review. // *BJOG*. – 2023. – Vol. 130, № 3. P. 26-35. DOI: 10.1111/1471-0528.17635
88. Gonçalves B. P., Procter S. R., Paul P., et al. Group B streptococcus infection during pregnancy and infancy: estimates of regional and global burden. // *Lancet Glob Health*. – 2022. – Vol. 10, № 6. P. e807-e819. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00093-6
89. González A., Peguero A., Meler E., et al. Neonatal morbidity in early-onset fetal growth restriction with and without anticoagulant therapy. // *Pediatr Res*. – 2025. doi: 10.1038/s41390-025-04347-9.
90. Greenberg V. R., Silasi M., Lundsberg L. S., et al. Perinatal outcomes in women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol. 224, № 5. P. 521.e1-521.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.049
91. Greve V. H., Greve T., Helmig R. B. Bacteriuria in pregnancy in a danish contemporary cohort of women. // *Infect Dis Obstet Gynecol*. – 2020. – № 2020. P. 8398537. DOI: 10.1155/2020/8398537
92. Gualdani E., Di Cianni G., Seghieri M., Francesconi P., Seghieri G. Pregnancy outcomes and maternal characteristics in women with pregestational and gestational diabetes: a retrospective study on 206,917 singleton live births. // *Acta Diabetol*. – 2021. – Vol. 58, № 9. P. 1169-1176. DOI: 10.1007/s00592-021-01710-0
93. Guerby P., Tasta O., Swiader A., et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. // *Redox Biol*. – 2021. – № 40. P. 101861. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101861
94. Gwako G. N., Obimbo M. M., Gichangi P. B., Kinuthia J., Gachuno O. W., Were F. Association between obstetric and medical risk factors and stillbirths in a low-income urban setting. // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2021. – Vol. 154, № 2. P. 331-336. DOI: 10.1002/ijgo.13528
95. Gwako G. N., Were F., Obimbo M. M., et al. Association between utilization and quality of antenatal care with stillbirths in four tertiary hospitals in a low-income urban

setting. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. – Vol. 100, № 4. P. 676-683. DOI: 10.1111/aogs.13956

96. Hamadneh S., Hamadneh J. Active and Passive Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Outcomes: A Study From a Developing Country. // *Ann Glob Health.* – 2021. – Vol. 87, № 1. P. 122. DOI: 10.5334/aogh.3384

97. Han T. T., Huang J. H., Li L. X., et al. Integration of hepatitis B virus into patients' sperm genome and its clinical risks. // *Andrology.* – 2024. – Vol. 12, № 8. P. 1787-1798. DOI: 10.1111/andr.13618

98. Henry C. J., Higgins M., Carlson N., Song M. K. Racial Disparities in Stillbirth Risk Factors among non-Hispanic Black Women and non-Hispanic White Women in the United States. // *MCN Am J Matern Child Nurs.* – 2021. – Vol. 46, № 6. P. 352-359. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000772

99. Hjort L., Novakovic B., Cvitic S., et al. Placental DNA methylation in pregnancies complicated by maternal diabetes and/or obesity: State of the art and research gaps. // *Epigenetics.* – 2022. – Vol. 17, № 13. P. 2188-2208. DOI: 10.1080/15592294.2022.2111755

100. Hookham L., Tusubira V., Wamawobe A., et al. Infectious Causes of Stillbirths: A Descriptive Etiological Study in Uganda. // *Open Forum Infect Dis.* – 2025. – Vol. 11, № 3. P. S165-S172. DOI: 10.1093/ofid/ofae606

101. Hosier H., Xu X., Underwood K., et al. Racial and ethnic differences in severe maternal morbidity among singleton stillbirth deliveries. // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2022. – Vol. 4, № 6. P. 100708. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100708

102. Hu X., Zhang L. Uteroplacental Circulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Functional Adaptation and Maladaptation. // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 16. P. 8622. DOI: 10.3390/ijms22168622

103. Hu Z., Zhang M., Fan J., et al. High-Level Secretion of Pregnancy Zone Protein Is a Novel Biomarker of DNA Damage-Induced Senescence and Promotes Spontaneous Senescence. // *J Proteome Res.* – 2023. – Vol. 22, № 11. P. 3570-3579. DOI: 10.1021/acs.jproteome.3c00403

104. Huang Y., Jiang W., Zhou R. DAMP sensing and sterile inflammation: intracellular, intercellular and inter-organ pathways. // *Nat Rev Immunol.* – 2024. – Vol. 24, № 10. P. 703–719. DOI: 10.1038/s41577-024-01027-3
105. Hufstetler K., Llata E., Miele K., Quilter L. A. S. Clinical Updates in Sexually Transmitted Infections, 2024. // *J Womens Health (Larchmt).* – 2024. – Vol. 33, № 6. P. 827-837. DOI: 10.1089/jwh.2024.0367
106. Hug L., You D., Blencowe H., et al. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398, № 10302. P. 772-785. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01112-0
107. Hung T. H., Hsu T. Y., Hsu J., et al. Influence of gestational hypertension and maternal air pollutant exposure on birth outcomes. // *Environ Sci Pollut Res Int.* – 2024. – Vol. 31, № 29. P. 42264-42276. DOI: 10.1007/s11356-024-33944-0
108. Hunter L. A., Ayala N. K. Parvovirus B19 in Pregnancy: A Case Review. // *J Midwifery Womens Health.* – 2021. – Vol. 66, № 3. P. 385-390. DOI: 10.1111/jmwh.13254
109. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 2021.* – 2021. – URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> [accessed on 14 March 2022].
110. Ishak M., Khalil A. Prediction and prevention of stillbirth: dream or reality. // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 33, № 5. P. 405-411. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000744
111. Jemie H. Prevalence and determinants of stillbirth in attended deliveries in University Hospital Eastern Ethiopia. // *Caspian J Reprod Med.* – 2022. – Vol. 8, № 1. P. 9–14. DOI: 10.1186/S13104-019-4397-7
112. Johansson K., Bodnar L. M., Stephansson O., Abrams B., Hutcheon J. A. Safety of low weight gain or weight loss in pregnancies with class 1, 2, and 3 obesity: a population-based cohort study. // *Lancet.* – 2024. – Vol. 403, № 10435. P. 1472-1481. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00255-1

113. Kagan K. O., Hoopmann M., Geipel A., Sonek J., Enders M. Prenatal parvovirus B19 infection. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2024. – Vol. 310, № 5. P. 2363-2371. DOI: 10.1007/s00404-024-07644-6
114. Kalinderi K., Delkos D., Kalinderis M., et al. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. // *J Obstet Gynaecol.* – 2018. – Vol. 38, № 4. P. 448–453. DOI: 10.1080/01443615.2017.1370579
115. Kassa Z. Y., Hussen S., Asnake S. Sero-prevalence of rubella among pregnant women in Sub-Saharan Africa: a meta-analysis. // *Hum Vaccin Immunother.* – 2020. – Vol. 16, № 10. P. 2472-2478. DOI: 10.1080/21645515.2020.1729027
116. Kenfack-Zanguim J., Kenmoe S., Bowo-Ngandji A., et al. Systematic review and meta-analysis of maternal and fetal outcomes among pregnant women with bacterial vaginosis. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2023. – № 289. P. 9-18. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.08.013
117. Khatibi T., Hanifi E., Sepehri M. M., Allahqoli L. Proposing a machine-learning based method to predict stillbirth before and during delivery and ranking the features: nationwide retrospective cross-sectional study. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2021. – Vol. 21, № 1. P. 202. DOI: 10.1186/s12884-021-03658-z.
118. Kiefer M. K., Adebayo A., Cleary E., et al. Gestational Weight Gain and Adverse Maternal and Neonatal Outcomes for Pregnancies Complicated by Pregestational and Gestational Diabetes. // *Am J Perinatol.* – 2022. – Vol. 39, № 7. P. 691-698. DOI: 10.1055/s-0041-1739512
119. Kodama Y., Sameshima H., Ohashi M., Ikenoue T. Impact of new gestational diabetes mellitus criteria on stillbirth: a regional population-based study in Japan. // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2013. – Vol. 39, № 7. P. 1242-1245. DOI: 10.1111/jog.12055
120. Koivu A., Sairanen M. Predicting risk of stillbirth and preterm pregnancies with machine learning. // *Health Inf Sci Syst.* – 2020. – Vol. 8, № 1. P. 14. DOI: 10.1007/s13755-020-00105-9.
121. Kokhanov A. Congenital Abnormalities in the Infant of a Diabetic Mother. // *Neoreviews.* – 2022. – Vol. 23, № 5. P. e319-e327. DOI: 10.1542/neo.23-5-e319

122. Kulkarni V. G., Sunilkumar K. B., Nagaraj T. S., et al. Maternal and fetal vascular lesions of malperfusion in the placentas associated with fetal and neonatal death: results of a prospective observational study. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 225, № 6. P. 660.e1-660.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.06.001
123. Kuppusamy P., Prusty R. K., Chaaithanya I. K., Gajbhiye R. K., Sachdeva G. Pregnancy outcomes among Indian women: increased prevalence of miscarriage and stillbirth during 2015-2021. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2023. – Vol. 23, № 1. P. 150. DOI: 10.1186/s12884-023-05470-3
124. Lai J., Syngelaki A., Nicolaides K. H., von Dadelszen P., Magee L. A. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224, № 5. P. 518.e1-518.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.004
125. Lakhali-Littleton S. Advances in understanding the crosstalk between mother and fetus on iron utilization. // *Semin Hematol.* – 2021. – Vol. 58, № 3. P. 153-160. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2021.06.003
126. Löb S., Vattai A., Kuhn C., et al. The Pregnancy Zone Protein (PZP) is significantly downregulated in the placenta of preeclampsia and HELLP syndrome patients. // *J Reprod Immunol.* – 2022. – № 153. P. 103663. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103663
127. Lebov J. F., Nason M., Stolka K. B., et al. Zika in Infants and Pregnancy (ZIP) study: results from a prospective international cohort study of prenatal Zika virus infection and adverse fetal and infant outcomes. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2025. – Vol. 25, № 1. P. 903. DOI: 10.1186/s12884-025-07774-y
128. Leonard S. A., Formanowski B. L., Phibbs C. S., et al. Chronic Hypertension in Pregnancy and Racial-Ethnic Disparities in Complications. // *Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 142, № 4. P. 862-871. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005342
129. Litwinska M., Litwinska E., Lisnere K., et al. Stratification of pregnancy care based on risk of pre-eclampsia derived from uterine artery Doppler at 19-24 weeks' gestation. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 58, № 1. P. 67-76. DOI: 10.1002/uog.23623

130. Lolaso T. Stillbirth and associated factors among women delivered in public hospitals, southwest ethiopia. // *Ethiopian J Reproductive Health (EJRH)*. – 2021. – № 13. P. 2. DOI: 10.69614/ejrh.v13i2.425
131. Machefsky A., Hufstetler K., Bachmann L., et al. Rising Stillbirth Rates Related to Congenital Syphilis in the United States From 2016 to 2022. // *Obstet Gynecol.* – 2024. – Vol. 44. P. 493-500. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005700
132. Mackeen A. D., Boyd V. E., Schuster M., et al. The impact of prepregnancy body mass index on pregnancy and neonatal outcomes. // *J Osteopath Med.* – 2024. – Vol. 124, № 10. P. 447-453. DOI: 10.1515/jom-2024-0025
133. Magee L. A., Brown M. A., Hall D. R., et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. // *Pregnancy Hypertens.* – 2022. – № 27. P. 148-169. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.09.008
134. Malacova E., Tippaya S., Bailey H. D., et al. Stillbirth risk prediction using machine learning for a large cohort of births from Western Australia, 1980-2015. // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. P. 5354. DOI: 10.1038/s41598-020-62210-9.
135. Malaza N., Masete M., Adam S., et al. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19, № 17. P. 10846. DOI: 10.3390/ijerph191710846
136. Maleki Z., Ghaem H., Seif M., Foruhari S. Incidence and maternal-fetal risk factors of stillbirth. A population-based historical cohort and a nested case-control study. // *Ann Ig.* – 2021. – Vol. 33, № 3. P. 231-241. DOI: 10.7416/ai.2021.2430
137. Manjee K., Price E., Ernst L. M. Comparison of the Autopsy and Placental Findings in Second vs Third Trimester Stillbirth. // *Pediatr Dev Pathol.* – 2023. – Vol. 26, № 4. P. 345-351. DOI: 10.1177/10935266231165854
138. Masresha B. G., Shibeshi M. E., de Wee R., et al. On the Path to Measles and Rubella Elimination Following Rubella-Containing Vaccine Introduction, 2000-2023, Namibia. // *Vaccines (Basel).* – 2024. – Vol. 12, № 9. P. 957. DOI: 10.3390/vaccines12090957

139. Maswime S., Pule C., Bebell L. M., et al. Stillbirth rate by maternal HIV serostatus and antiretroviral use in pregnancy in South Africa: An audit. // *S Afr Med J.* – 2021. – Vol. 111, № 9. P. 822-823. DOI: 10.7196/SAMJ.2021.v111i9.15831
140. Mathieu M., Lambert V., Carles G., et al. Incidence, causes, and risk factors of stillbirth in an Amazonian context: Saint Laurent du Maroni maternity ward 2016-2021. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* – 2023. – № 18. P. 100190. DOI: 10.1016/j.eurox.2023.100190
141. Mazarico E., Molinet-Coll C., Martinez-Portilla R. J., Figueras F. Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta-analysis. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2020. – Vol. 99, № 2. P. 167-174. DOI: 10.1111/aogs.13730.
142. McClure E. M., Ghanchi N. K., Kim J., Goldenberg R. L. Stillbirth and Infection. // *Clin Perinatol.* – 2026. – Vol. 53, № 1. P. 57-72. DOI: 10.1016/j.clp.2025.10.004
143. McClure E. M., Saleem S., Goudar S. S., et al. The causes of stillbirths in south Asia: results from a prospective study in India and Pakistan (PURPOSE). // *Lancet Glob Health.* – 2022. – Vol. 10, № 7. P. e970-e977. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00180-2
144. McPherson E. Fetoplacental ratios in stillbirths and second trimester miscarriages. // *Am J Med Genet A.* – 2020. – Vol. 182, № 2. P. 322-327. DOI: 10.1002/ajmg.a.61426.
145. McPherson E. W. 3137 fetuses in 33 years: What we have learned from the Wisconsin stillbirth service program. // *Am J Med Genet A.* – 2021. – Vol. 185, № 9. P. 2683-2689. DOI: 10.1002/ajmg.a.62143
146. Megli C. J., Coyne C. B. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. // *Nat Rev Microbiol.* – 2022. – Vol. 20, № 2. P. 67-82. DOI: 10.1038/s41579-021-00610-y
147. Mengesha S., Dangisso M. H. Burden of stillbirths and associated factors in Yirgalem Hospital, Southern Ethiopia: a facility based cross-sectional study. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20, № 1. P. 591. DOI: 10.1186/s12884-020-03296-x

148. Mengistu S., Debella A., Mulatu T., et al. Stillbirth and Associated Factors Among Women Who Gave Birth at Hiwot Fana Specialized University Hospital, Harar, Eastern Ethiopia. // *Front Pediatr.* – 2022. – № 10. P. 820308. DOI: 10.3389/fped.2022.820308
149. Mforteh A. A. A., Pishoh D. W., Boten M., et al. Stillbirth rate and associated factors at the Bamenda Regional hospital, North-West region, Cameroon, from 2018 to 2022: a case control study. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2024. – Vol. 24, № 1. P. 270. DOI: 10.1186/s12884-024-06486-z
150. Minwuyelet A., Yewhalaw D., Siferih M., Atenafu G. Current update on malaria in pregnancy: a systematic review. // *Trop Dis Travel Med Vaccines.* – 2025. – Vol. 11, № 1. P. 14. DOI: 10.1186/s40794-025-00248-1
151. Mitchell L. E. Maternal effect genes: Update and review of evidence for a link with birth defects. // *HGG Adv.* – 2021. – Vol. 3, № 1. P. 100067. DOI: 10.1016/j.xhgg.2021.100067
152. Mwabwiru L. R., Cho Y. S., Mahande M. J., et al. Impact of advanced maternal age on perinatal outcomes in Tanzania: Insights from Kilimanjaro Christian Medical Center Birth Registry. // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10, № 2. P. e24608. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24608
153. Morales-Prieto D. M., Fuentes-Zacarias P., Murrieta-Coxca J. M., et al. Smoking for two-effects of tobacco consumption on placenta. // *Mol Aspects Med.* – 2022. – № 87. P. 101023. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101023
154. Márquez-Lázaro J., Madera M., Bernabe E. Particulate matter 2.5 exposure during pregnancy and birth outcomes: Evidence from Colombia. // *Sci Total Environ.* – 2024. – № 927. P. 172369. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.172369
155. Mukherjee I., Dhar R., Singh S., et al. Oxidative stress-induced impairment of trophoblast function causes preeclampsia through the unfolded protein response pathway. // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. P. 18415. DOI: 10.1038/s41598-021-97799-y
156. Mulatu T., Debella A., Feto T., Dessie Y. Determinants of stillbirth among women who gave birth at Hiwot Fana Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia: A

facility-based cross-sectional study. // SAGE Open Med. – 2022. – № 10. P. 20503121221076370. DOI: 10.1177/20503121221076370

157. Mulla M. J., Salmon J. E., Chamley L. W., et al. A role for uric acid and the Nalp3 inflammasome in antiphospholipid antibody-induced IL-1 $\beta$  production by human first trimester trophoblast. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 6. P. e65237. DOI: 10.1371/journal.pone.0065237

158. Mustafa A., Shekhar C. Contrast in utilization of maternal and child health services between Himalayan region and rest of India: Evidence from National Family Health Survey (2015-16). // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – Vol. 21, № 1. P. 606. DOI: 10.1186/s12884-021-04081-0

159. Nakamura Y., Iwata S., Yokoi K., et al. Influence of Intrauterine Inflammation, Delivery, and Postnatal Feeding on the Temporal Changes of Serum Alpha 1 Acid Glycoprotein Levels in Extremely-Low-Birth-Weight Infants. // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 23. P. 5162. DOI: 10.3390/nu14235162

160. Nardi E., Seravalli V., Serena C., et al. A study on the placenta in stillbirth: an evaluation of molecular alterations through next generation sequencing. // Placenta. – 2022. – № 129. P. 7-11. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.09.004

161. Navaee M., Kashanian M., Kabir A., et al. Maternal and fetal/neonatal outcomes in pregnancy, delivery and postpartum following bariatric surgery and comparison with pregnant women with obesity: a study protocol for a prospective cohort. // Reprod Health. – 2024. – Vol. 21, № 1. P. 8. DOI: 10.1186/s12978-023-01736-3

162. Nkwabong E., Megoze Tanon A., Nguetack Dongmo F. Risk factors for stillbirth after 28 complete weeks of gestation. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2022. – Vol. 35, № 25. P. 6368-6372. DOI: 10.1080/14767058.2021.1912727

163. Nordholm A. C., Trier Møller F., Fischer Ravn S., et al. Epidemic of parvovirus B19 and disease severity in pregnant people, Denmark, January to March 2024. // Euro Surveill. – 2024. – Vol. 29, № 24. P. 2400299. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.24.2400299

164. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. // *Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 137, № 6. P. e128-e144. DOI: 10.1097/AOG.00000000000004395
165. O'Brien K. O. Maternal, fetal and placental regulation of placental iron trafficking. // *Placenta.* – 2022. – № 125. P. 47-53. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.12.018
166. Oddsson A., Sulem P., Sveinbjornsson G., et al. Deficit of homozygosity among 1.52 million individuals and genetic causes of recessive lethality. // *Nat Commun.* – 2023. – Vol. 14, № 1. P. 3453. DOI: 10.1038/s41467-023-38951-2
167. Odendaal H., Dukes K. A., Elliott A. J., et al. Association of Prenatal Exposure to Maternal Drinking and Smoking With the Risk of Stillbirth. // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 4, № 8. P. e2121726. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.21726
168. Oni H. T., Buultjens M., Mohamed A. L., Islam M. M. Neonatal Outcomes of Infants Born to Pregnant Women With Substance Use Disorders: A Multilevel Analysis of Linked Data. // *Subst Use Misuse.* – 2022. – Vol. 57, № 1. P. 1-10. DOI: 10.1080/10826084.2021.1958851
169. Ou A. C., Zimmerman L. A., Alexander J. P., et al. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Elimination - Worldwide, 2012-2022. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2024. – Vol. 73, № 8. P. 162-167. DOI: 10.15585/mmwr.mm7308a2
170. Park H. B., Choi B. C., Baek K. H. PGK1 modulates balance between pro- and anti-inflammatory cytokines by interacting with ITI-H4. // *Biomed Pharmacother.* – 2023. – № 161. P. 114437. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114437
171. Patel O., Pradhan P., Das P., Mishra S. K. Placental Pathology and Maternal Risk Factors for Stillbirth: A Case-Control Study. // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, № 5. P. e39339. DOI: 10.7759/cureus.39339
172. Patel S. Danger-associated molecular patterns (DAMPs): the derivatives and triggers of inflammation. // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2018. – Vol. 18, № 11. P. 63. DOI: 10.1007/s11882-018-0817-3
173. Pavord S., Daru J., Prasannan N., et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. // *Br J Haematol.* – 2020. – Vol. 188, № 6. P. 819-830. DOI: 10.1111/bjh.16221

174. Perera D. N., Palliyaguruge C. L., Eapasinghe D. D., et al. Factors affecting iron absorption and the role of fortification in enhancing iron levels. // *Nutr Bull.* – 2023. – Vol. 48, № 4. P. 442-457. DOI: 10.1111/nbu.12643
175. Purbey A., Nambiar A., Roy Choudhury D., et al. Stillbirth rates and its spatial patterns in India: an exploration of HMIS data. // *Lancet Reg Health Southeast Asia.* – 2022. – № 9. P. 100116. DOI: 10.1016/j.lansea.2022.100116
176. Qian Z., Li T., Xia Y., et al. Genotype 4 Hepatitis E virus replicates in the placenta, causes severe histopathological damage, and vertically transmits to fetuses. // *J Infect.* – 2023. – Vol. 87, № 1. P. 34-45. DOI: 10.1016/j.jinf.2023.05.003
177. Qu H., Khalil R. A. Role of ADAM and ADAMTS disintegrin and metalloproteinases in normal pregnancy and preeclampsia. // *Biochem Pharmacol.* – 2022. – № 206. P. 115266. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115266
178. Quraishi S. M., Hazlehurst M. F., Loftus C. T., et al. Association of prenatal exposure to ambient air pollution with adverse birth outcomes and effect modification by socioeconomic factors. // *Environ Res.* – 2022. – № 212. P. 113571. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113571
179. Rathore S. S., Oberoi S., Hilliard J., et al. Maternal and fetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. // *Trop Med Int Health.* – 2022. – Vol. 27, № 7. P. 619-629. DOI: 10.1111/tmi.13783
180. Sanusi A. A., Sinkey R. G., Tita A. T. N. Clinical Trials That Have Changed Obstetric Practice: The Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial. // *Clin Obstet Gynecol.* – 2024. – Vol. 67, № 2. P. 411-417. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000857
181. Scalise C., Cordasco F., Sacco M. A., Ricci P., Aquila I. The Importance of Post-Mortem Investigations in Stillbirths: Case Studies and a Review of the Literature. // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19, № 14. P. 8817. DOI: 10.3390/ijerph19148817

182. Schoots M. H., Bezemer R. E., Dijkstra T., et al. Distribution of decidual mast cells in fetal growth restriction and stillbirth at (near) term. // *Placenta*. – 2022. – № 129. P. 104-110. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.10.007
183. Schwartz D. A., Dashraath P., Baud D. Oropouche Virus (OROV) in Pregnancy: An Emerging Cause of Placental and Fetal Infection Associated with Stillbirth and Microcephaly following Vertical Transmission. // *Viruses*. – 2024. – Vol. 16, № 9. P. 1435. DOI: 10.3390/v16091435
184. Shabil M., Khatib M. N., Zahiruddin Q. S., et al. Dengue Infection During Pregnancy and Adverse Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *Rev Med Virol*. – 2024. – Vol. 34, № 5. P. e2582. DOI: 10.1002/rmv.2582
185. Sharma B., Lahariya C., Majella M. G., et al. Burden, Differentials and Causes of Stillbirths in India: A Systematic Review and Meta Analysis. // *Indian J Pediatr*. – 2023. – Vol. 90, № 1. P. 54-62. DOI: 10.1007/s12098-023-04749-9
186. Shikesho R. N., Amakali-Nauseb T., Nyarko K. M. Maternal and fetal risk factors for stillbirth in Otjozondjupa Region, Namibia: a case-control study. // *Pan Afr Med J*. – 2023. – № 44. P. 73. DOI: 10.11604/pamj.2023.44.73.26724
187. Silva A. I., Camelo A., Madureira J., et al. Urinary cotinine assessment of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure status and its associations with perinatal outcomes: a cross-sectional birth study. // *Environ Res*. – 2022. – № 203. P. 111827. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111827
188. Siva N., Nayak B. S., Roy A., et al. Causes and risk factors for stillbirth in India: A systematic review protocol. // *Public Health*. – 2025. – № 239. P. 32-36. DOI: 10.1016/j.puhe.2024.12.029
189. Smith G. C. S. Predicting and preventing stillbirth at term. // *Semin Perinatol*. – 2024. – Vol. 48, № 1. P. 151869. DOI: 10.1016/j.semperi.2023.151869
190. Smith M. M., Cersonsky T. E. K., Ayala N. K., et al. Social vulnerability index and stillbirth: a secondary analysis of the Stillbirth Collaborative Research Network. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2024. – Vol. 230, № 5. P. e67-e77. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.12.010

191. Song X., Li Q., Diao J., et al. Association Between First-Trimester Maternal Cytomegalovirus Infection and Stillbirth: A Prospective Cohort Study. // *Front Pediatr.* – 2022. – № 10. P. 803568. DOI: 10.3389/fped.2022.803568
192. Sperling J. D., Maggio L., Has P., et al. Prenatal Care Adherence and Neonatal Intensive Care Unit Admission or Stillbirth among Women with Gestational and Preexisting Diabetes Mellitus. // *Am J Perinatol.* – 2018. – Vol. 35, № 2. P. 103-109. DOI: 10.1055/s-0037-1603343
193. Stabile G., Gentile R. M., Carlucci S., et al. Maternal and fetal outcomes of intraplacental choriocarcinoma complicated by fetomaternal hemorrhage: a systematic review. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2023. – Vol. 36, № 2. P. 2285238. DOI: 10.1080/14767058.2023.2285238
194. Staff A. C., Fjeldstad H. E., Fosheim I. K., et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. P. S895-S906. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.026
195. Stanley K. E., Giordano J., Thorsten V., et al. Causal Genetic Variants in Stillbirth. // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383, № 12. P. 1107-1116. DOI: 10.1056/NEJMoa1908753
196. Stephansson O., Sandström A. Can short- and long-term maternal and infant risks linked to hypertension and diabetes during pregnancy be reduced by therapy? // *J Intern Med.* – 2024. – Vol. 296, № 3. P. 216-233. DOI: 10.1111/joim.13823
197. Surekha M. V., Sujatha T., Gadhiraaju S., et al. Impact of maternal iron deficiency anaemia on the expression of the newly discovered multi-copper ferroxidase, Zyklopen, in term placentas. // *J Obstet Gynaecol.* – 2022. – Vol. 42, № 1. P. 74-82. DOI: 10.1080/01443615.2021.1882968
198. Swain P. K., Jena A. Trend, Pattern, and Prevalence of Adverse Pregnancy Outcomes among Women of Reproductive Age in India, 1992-2021. // *Indian J Community Med.* – 2024. – Vol. 49, № 4. P. 622-628. DOI: 10.4103/ijcm.ijcm\_337\_23

199. Sweeting A., Enticott J., Immanuel J., et al. Relationship between early-pregnancy glycemia and adverse outcomes: findings from the TOBOGM study. // *Diabetes Care*. – 2024. – Vol. 47, № 12. P. 2085–2092. DOI: 10.2337/dc23-2214
200. Taha M. N., Al-Ghumgham Z., Ali N., et al. Tobacco Use and Exposure to Environmental Tobacco Smoke amongst Pregnant Women in the United Arab Emirates: The Mutaba'ah Study. // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 12. P. 7498. DOI: 10.3390/ijerph19127498
201. Thompson R. A., Thompson J. M. D., Wilson J., et al. Risk factors for late preterm and term stillbirth: A secondary analysis of an individual participant data meta-analysis. // *BJOG*. – 2023. – Vol. 130, № 9. P. 1060-1070. DOI: 10.1111/1471-0528.17444
202. Tiwari P., Gupta M. M., Jain S. L. Placental findings in singleton stillbirths: a case-control study from a tertiary-care center in India. // *J Perinat Med*. – 2021. – Vol. 50, № 6. P. 753-762. DOI: 10.1515/jpm-2021-0179
203. Togha M., Rahimi P., Farajzadeh A., et al. Proteomics analysis revealed the presence of inflammatory and oxidative stress markers in the plasma of migraine patients during the pain period. // *Brain Res*. – 2022. – № 1797. P. 148100. DOI: 10.1016/j.brainres.2022.148100
204. Townsend R., Sileo F. G., Allotey J., et al. Prediction of stillbirth: an umbrella review of evaluation of prognostic variables. // *BJOG*. – 2021. – Vol. 128, № 2. P. 238-250. DOI: 10.1111/1471-0528.16510
205. Tîrnovanu M. C., Lozneau L., Tîrnovanu Ş. D., et al. Uterine Fibroids and Pregnancy: A Review of the Challenges from a Romanian Tertiary Level Institution. // *Healthcare (Basel)*. – 2022. – Vol. 10, № 5. P. 855. DOI: 10.3390/healthcare10050855
206. Tsai H. J., Su C. F. Retrospective analysis of stillbirth and induced termination of pregnancies: Factors affecting determination. // *Taiwan J Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 61, № 6. P. 1098. DOI: 10.1016/j.tjog.2022.09.002
207. Tóth E., Posta M., Györffy D., et al. Novel proteomics biomarkers of recurrent pregnancy loss reflect the dysregulation of immune interactions at the maternal-fetal

- interface. // *Front Immunol.* – 2025. – № 16. P. 1621168. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1621168
208. UNICEF Data. Never Forgotten. The situation of stillbirth around the globe. – 2023. – URL: <https://data.unicef.org/resources/never-forgotten-the-situation-of-stillbirth-around-the-globe/> [accessed on 14 March 2026].
209. UNICEF Data. Stillbirths and stillbirth rates. – 2025. – URL: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/stillbirths/> [accessed on 14 March 2026].
210. Valtanen R. S., Buhimschi C. S., Bahtiyar M. O., et al. Conformation-dependent anti-A $\beta$  monoclonal antibody signatures of disease status and severity in urine of women with preeclampsia. // *Pregnancy Hypertens.* – 2022. – № 28. P. 51-59. DOI: 10.1016/j.preghy.2022.01.007
211. Vamja R., M. Y., Patel M., et al. Impact of maternal thyroid dysfunction on fetal and maternal outcomes in pregnancy: a prospective cohort study. // *Clin Diabetes Endocrinol.* – 2024. – Vol. 10, № 1. P. 50. DOI: 10.1186/s40842-024-00212-6
212. Vats H., Saxena R., Sachdeva M. P., Walia G. K., Gupta V. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: A systematic review and meta-analysis. // *Obes Res Clin Pract.* – 2021. – Vol. 15, № 6. P. 536-545. DOI: 10.1016/j.orcp.2021.10.005
213. Vera-Ponce V. J., Loayza-Castro J. A., Ballena-Caicedo J., et al. Global prevalence of preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome: a systematic review and meta-analysis. // *Front Reprod Health.* – 2025. – № 7. P. 1706009. DOI: 10.3389/frph.2025.1706009
214. Waller J. A., Saade G. Stillbirth and the placenta. // *Semin Perinatol.* – 2024. – Vol. 48, № 1. P. 151871. DOI: 10.1016/j.semperi.2023.151871
215. Wang J., Liu W., Zhuang Y., et al. Influenza A virus infection disrupts the function of syncytiotrophoblast cells and contributes to adverse pregnancy outcomes. // *J Med Virol.* – 2024. – Vol. 96, № 6. P. e29687. DOI: 10.1002/jmv.29687

216. Wang R., Yan W., Du M., Tao L., Liu J. The effect of influenza virus infection on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. // *Int J Infect Dis.* – 2021. – № 105. P. 567-578. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.095
217. Wasuwanich P., Rajborirug S., Egerman R. S., Wen T. S., Karnsakul W. Hepatitis C Prevalence and Birth Outcomes among Pregnant Women in the United States: A 2010-2020 Population Study. // *Pathogens.* – 2024. – Vol. 13, № 4. P. 321. DOI: 10.3390/pathogens13040321
218. Wawer A. A., Hodyl N. A., Fairweather-Tait S., Froessler B. Are Pregnant Women Who Are Living with Overweight or Obesity at Greater Risk of Developing Iron Deficiency/Anaemia? // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 5. P. 1572. DOI: 10.3390/nu13051572
219. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. Geneva: World Health Organization. – 2016. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912> [accessed on 14 March 2026].
220. Wingert A., Pillay J., Sebastianski M., et al. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9, № 3. P. e021347. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021347
221. Wolfson C., Qian J., Creanga A. A. Levels, Trends, and Risk Factors for Stillbirths in the United States: 2000-2017. // *Am J Perinatol.* – 2024. – Vol. 41, № 1. P. e601-e611. DOI: 10.1055/a-1925-2131
222. World Health Organization. Global nutrition monitoring framework: operational guidance for tracking progress in meeting targets for 2025. – 2017. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513609> [accessed on 14 March 2026].
223. World Health Organization. Prevalence of anemia in pregnant women. – 2020. – URL: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anemia-in-pregnant-women> [accessed on 24 March 2026].
224. Ye W., Luo C., Huang J., et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. // *BMJ.* – 2022. – № 377. P. e067946. DOI: 10.1136/bmj-2021-067946

225. Young M. F., Oaks B. M., Rogers H. P., et al. Maternal low and high hemoglobin concentrations and associations with adverse maternal and infant health outcomes: an updated global systematic review and meta-analysis. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2023. – Vol. 23, № 1. P. 264. DOI: 10.1186/s12884-023-05489-6
226. Zahradeen S. U., Muhammad I. D., Adamou N., et al. Seroprevalence and risk factors for rubella infection in pregnant women attending a tertiary hospital in Kano-Nigeria. // *Pan Afr Med J*. – 2023. – № 46. P. 97. DOI: 10.11604/pamj.2023.46.97.39433

## Приложение А (справочное)

### Шкала психологического стресса PSM-25

*Цель* – измерение стрессовых ощущений в соматических, поведенческих и эмоциональных показателях.

Оцените, пожалуйста, ваше состояние за последнюю неделю с помощью 8-балльной шкалы. Для этого на бланке опросника рядом с каждым утверждением обведите число от 1 до 8, которое наиболее точно определяет ваши переживания. Здесь нет неправильных или ошибочных ответов.

*Цифры от 1 до 8 означают частоту переживаний:* 1 – «никогда»; 2 – «крайне редко»; 3 – «очень редко»; 4 – «редко»; 5 – «иногда»; 6 – «часто»; 7 – «очень часто»; 8 – «постоянно (ежедневно)»

№	УТВЕРЖДЕНИЯ (ВЫСКАЗЫВАНИЯ)	ОЦЕНКА
1	Я напряжен и взволнован (взвинчен)	1 2 3 4 5 6 7 8
2	У меня ком в горле, и (или) я ощущаю сухость во рту	1 2 3 4 5 6 7 8
3	Я перегружен работой. Мне совсем не хватает времени.	1 2 3 4 5 6 7 8
4	Я проглатываю пищу или забываю поесть.	1 2 3 4 5 6 7 8
5	Я обдумываю свои идеи снова и снова; я меняю свои планы; мои мысли постоянно повторяются.	1 2 3 4 5 6 7 8
6	Я чувствую себя одиноким, изолированным и непонятым.	1 2 3 4 5 6 7 8
7	Я страдаю от физического недомогания; у меня болит голова, напряжены мышцы шеи, боли в спине, спазмы в желудке.	1 2 3 4 5 6 7 8
8	Я поглощён мыслями, измучен или обеспокоен.	1 2 3 4 5 6 7 8
9	Меня внезапно бросает то в жар, то в холод.	1 2 3 4 5 6 7 8

10	Я забываю о встречах или делах, которые должен сделать или решить.	1 2 3 4 5 6 7 8
11	Я легко могу заплакать.	1 2 3 4 5 6 7 8
12	Я чувствую себя уставшим.	1 2 3 4 5 6 7 8
13	Я крепко стискиваю зубы.	1 2 3 4 5 6 7 8
14	Я не спокоен.	1 2 3 4 5 6 7 8
15	Мне тяжело дышать, и (или) у меня внезапно перехватывает дыхание	1 2 3 4 5 6 7 8
16	Я имею проблемы с пищеварением и с кишечником (боли, колики, расстройства или запоры).	1 2 3 4 5 6 7 8
17	Я взволнован, обеспокоен или смущен.	1 2 3 4 5 6 7 8
18	Я легко пугаюсь; шум или шорох заставляет меня вздрагивать.	1 2 3 4 5 6 7 8
19	Мне необходимо более чем полчаса для того, чтобы заснуть.	1 2 3 4 5 6 7 8
20	Я сбит с толку; мои мысли спутаны; мне не хватает сосредоточенности, и я не могу сконцентрировать внимание.	1 2 3 4 5 6 7 8
21	У меня усталый вид; мешки или круги под глазами.	1 2 3 4 5 6 7 8
22	Я чувствую тяжесть на своих плечах.	1 2 3 4 5 6 7 8
23	Я встревожен. Мне необходимо постоянно двигаться; я не могу устоять на одном месте.	1 2 3 4 5 6 7 8
24	Мне трудно контролировать свои поступки, эмоции, настроение или жесты.	1 2 3 4 5 6 7 8
25	Я напряжен.	1 2 3 4 5 6 7 8

Чем больше баллов, тем выше уровень психологического стресса.

- больше 155 баллов – высокий уровень стресса, свидетельствует о состоянии дезадаптации и психического дискомфорта, необходимости применения широкого спектра средств и методов для снижения нервно-психической напряженности, психологической разгрузки, изменения стиля мышления и жизни.
- в интервале 155-100 баллов – средний уровень стресса.
- меньше 99 баллов – низкий уровень стресса, свидетельствует о состоянии психологической адаптированности к рабочим нагрузкам

**Приложение Б**  
**(справочное)**

**Анкета участника исследования**

<b>1. Ваша национальность</b>	_____
<b>2. Ваш возраст</b>	_____
<b>3. Состоите ли Вы в зарегистрированном браке?</b>	<input type="checkbox"/> Нет, брак гражданский <input type="checkbox"/> Да, брак зарегистрирован
<b>4. Ваши показатели</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Масса тела _____ кг</li> <li>• Рост _____ см</li> </ul>
<b>5. Ваше образование</b>	<input type="checkbox"/> Среднее общее <input type="checkbox"/> Среднее специальное <input type="checkbox"/> Неоконченное высшее <input type="checkbox"/> Высшее
<b>6. Ваша профессия</b>	_____
<b>7. Работали ли Вы когда-либо на вредном производстве?</b>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да      Где? _____
<b>8. Связаны ли условия Вашего труда с интенсивными физическими нагрузками?</b>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
<b>9. Был ли у Вас когда-либо длительный контакт с вредными веществами?</b>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да С какими? _____
<b>10. Вы курите?</b>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (если да, то ответьте что?) <input type="checkbox"/> Сигареты <input type="checkbox"/> Электронные сигареты/вейп
<b>11. Курят ли люди, проживающие с Вами?</b>	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<b>12. Употребляете ли Вы алкоголь?</b>	<input type="checkbox"/> Нет, вообще не потребляю <input type="checkbox"/> Нет, ранее употребляла <input type="checkbox"/> Да, редко (раз неделю/месяц) <input type="checkbox"/> Да, ежедневное
<b>13. Ваш возраст, когда пришла первая менструация?</b>	_____

<b>14. Сколько дней у Вас длится менструальное кровотечение?</b>	<hr/> <hr/>
<b>15. Какая продолжительность Вашего менструального цикла? (Если менструальный цикл нерегулярный, то укажите минимальный и максимальный).</b>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
<b>16. Характер менструаций</b>	<input type="checkbox"/> Скучный <input type="checkbox"/> Умеренный <input type="checkbox"/> Обильный
<b>17. Болезненные ли у Вас менструации?</b>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
<b>18. Возраст начала половой жизни</b>	<hr/>
<b>19. Были/есть какие-либо гинекологические заболевания (подчеркните подходящие ответы, при необходимости напишите заболевание)</b>	<input type="checkbox"/> Нет, я здорова <input type="checkbox"/> Бактериальный вагиноз <input type="checkbox"/> Острые воспалительные заболевания женских половых органов: - вульвит - бартолинит - вагинит - эндоцервицит - эндометрит - сальпингит - сальпингоофорит <input type="checkbox"/> Заболевания шейки матки: - эктопия - эктропион - рубцовая деформация - полип цервикального канала <input type="checkbox"/> Аномальные маточные кровотечения (кровотечения чрезмерные по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (менее 24 дней) <input type="checkbox"/> Гиперплазия эндометрия <input type="checkbox"/> Полип эндометрия <input type="checkbox"/> Миома матки <input type="checkbox"/> Эндометриоз

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- шейки матки</li> <li>- тела матки (аденомиоз)</li> <li>- яичников</li> <li>- брюшины</li> <li><input type="checkbox"/> Пороки развития половых органов</li> <hr/> <li><input type="checkbox"/> Поликистоз яичников</li> <li><input type="checkbox"/> Апоплексия яичников</li> <li><input type="checkbox"/> Образования яичников</li> <li><input type="checkbox"/> Заболевания молочных желез</li> <hr/> <li><input type="checkbox"/> Другие заболевания (написать какие)</li> <hr/> </ul>
<p><b>20. Были ли у Вас госпитализации в гинекологический стационар?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Нет</li> <li><input type="checkbox"/> Да      По поводу _____</li> </ul>
<p><b>21. Были ли у Вас когда-либо внутриматочные вмешательства (гистероскопия (гистерорезектоскопия) / раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки / вакуум-аспирация содержимого полости матки / установка внутриматочного контрацептива?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Нет</li> <li><input type="checkbox"/> Да      Какое именно?</li> <hr/> <hr/> <p style="text-align: center;">По поводу чего?</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> </ul>
<p><b>22. Болели ли Вы в течение беременности острой респираторной вирусной инфекцией?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Нет, не болела</li> <li><input type="checkbox"/> Да ( в каком триместре? _____ )</li> </ul>
<p><b>23. Были/есть какие-либо хронические экстрагенитальные заболевания (подчеркните подходящие ответы, при необходимости напишите заболевание)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Нет, я здорова</li> <li><input type="checkbox"/> Да <ul style="list-style-type: none"> <li>- Тонзиллит</li> <li>- Заболевания органов дыхательной системы (гайморит, трахеит, бронхит, бронхиальная астма)</li> <li>- Заболевания сердца (врожденные пороки развития, нарушения ритма сердца, пролапс митрального клапана)</li> </ul> </li> </ul>

	<p>- Заболевания сосудов (гипертоническая болезнь, гипотония, варикозное расширение вен нижних конечностей)</p> <p>- Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, панкреатит, жировой гепатоз, желчнокаменная болезнь)</p> <p>- Заболевания органов мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь, пиелонефрит, цистит)</p> <p>- Заболевания щитовидной железы (узел/узлы, хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, гипертиреоз)</p> <p>- Заболевания крови (анемия, тромбоцитопения, наследственная тромбофилия)</p> <p>- Миопия Какая степень? _____</p> <p>- Остеохондроз позвоночника</p> <p>- Неврологическое заболевание Какое? _____</p> <p>- Аутоиммунное заболевание Какое? _____</p>
<p><b>24. Какая по счету данная беременность?</b></p>	<p>_____</p>
<p><b>25. Чем закончились Ваши предыдущие беременности?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Родами живым плодом (с 22 недель беременности)</p> <p><input type="checkbox"/> Родами мертвым плодом (с 22 недель беременности)</p> <p><input type="checkbox"/> Самопроизвольным выкидышем в раннем сроке (до 9 недель 6 дней)</p> <p><input type="checkbox"/> самопроизвольным выкидышем в большом сроке (с 10 недели беременности)</p> <p><input type="checkbox"/> Неразвивающейся беременностью</p> <p><input type="checkbox"/> Абортом по собственному желанию</p> <p><input type="checkbox"/> Прерывание беременности по медицинским показаниям</p> <p><input type="checkbox"/> Внематочной беременностью</p>
<p><b>26. Были ли у Вас роды? (если да, то указать в каком году и на каком сроке беременности, роды самопроизвольные или путем операции кесарево</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

сечение, вес, рост и пол ребенка)	_____
<b>27. Были ли у Вас осложнения во время предыдущих беременностей? (рвота беременных, угроза самопроизвольного выкидыша или преждевременных родов, ИЦН, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия и др.)</b>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____
<b>28. Принимаете ли Вы в настоящее время какие-либо препараты? (если да, то укажите названия препаратов)</b>	<input type="checkbox"/> Нет, не принимаю <input type="checkbox"/> Да _____ _____ _____ _____
<b>29. Проходили ли Вы предгравидарную подготовку перед данной беременностью?</b>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да

## Приложение В (справочное)

### Форма информированного согласия

Код участника: \_\_\_\_\_

#### Информированное согласие

на участие в исследовании «Прогнозирование антенатальной гибели плода»

Исследовательская группа кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН приглашает Вас принять участие в клиническом исследовании, целью которого является снижение антенатальной гибели плода.

Прежде чем Вы примете решение об участии в этом исследовании, мы бы хотели предоставить Вам информацию об этом исследовании, о том, что ожидает Вас, и о возможных рисках.

#### Условия участия в исследовании

Вы можете принять участие в исследовании, если:

- Ваш возраст от 18 до 49 лет;
- У Вас одноплодная беременность в сроке 22<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> недель;
- Вы согласны на обработку Ваших персональных данных без их раскрытия третьим лицам.

#### Добровольность участия

Ваше участие в исследовании должно быть исключительно добровольным. Данное согласие не должно даваться под влиянием обмана, психического или физического насилия или в условиях несвободы. Ваше согласие не должно быть вынуждено стечением тяжелых жизненных обстоятельств (недостатком материальных средств) и/или не обусловлено какой-либо зависимостью от исследователя (-лей).

Вы можете принять решение не участвовать в исследовании сейчас или отказаться продолжать участвовать на любом этапе без каких-либо негативных последствий.

#### Конфиденциальность

Ваши имя, фамилия и должность не будут упомянуты где-либо в связи с теми сведениями, которые вы сообщите. Все результаты будут представляться без указания ваших персональных данных. Все данные, собранные в ходе исследования, будут доступны только исследовательской группе. По результатам исследования мы планируем опубликовать результаты в реферируемых журналах. Данные о Вашей личности будут храниться не более 10 лет.

#### Процедура исследования

Вы можете принять участие в исследовании улучшения исходов беременности при ожирении.

Подготовка к исследованию включает анкетирование, лабораторные методы исследования, масс-спектрометрия, морфологический метод, комплекс математико-статистических методов.

Этапы исследования включают:

1. Анкетирование.
2. Лабораторный метод (масс-спектрометрия).
3. Морфологический метод.

#### Возможные неудобства

Процедура исследования не предполагает воздействия на витальные функции, репродуктивную систему и не требует приема лекарственных средств до, во время и после участия в исследовании, т.к. исследование направлено на снижение антенатальной гибели плода.

К возможным неудобствам можно отнести дискомфорт в местах инъекции, пребывание в незнакомом замкнутом помещении, и являются основаниями для прекращения исследования.

По окончании исследования участникам может быть предоставлена информация об общих результатах исследования. Если у Вас возникло желание ознакомиться со своими индивидуальными результатами, то вы можете обратиться к исследователю Патриной Екатерине Васильевне по электронному адресу mukovnikova1997@gmail.com в теме письма просьба указать «Индивидуальные результаты», в тексте письма необходимо указать ФИО участника.

#### **ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ НА УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ**

*Подписывая данную форму информированного согласия, я подтверждаю, что прочитал(а) и понял(а) цели, процедуру, методы и возможные неудобства участия в исследовании, получил информационный листок. Я был(а) проинформирован о продолжительности исследуемого воздействия и сроках проведения подобных исследований вообще. Я получил информацию о действиях в случае возможных неудобств. У меня была возможность задать все интересующие меня вопросы. Я получил(а) удовлетворительные ответы и уточнения по всем вопросам, интересовавшим меня в связи с данным исследованием. Данное согласие дается не под влиянием обмана, психического или физического насилия, или в условиях несвободы. Мое согласие не вынуждено стечением тяжелых жизненных обстоятельств (недостатком материальных средств) и/или не обусловлено какой-либо зависимостью от исследования автора(-ов). Я даю свое согласие на участие в исследовании.*

ФИО участника исследования	
Дата рождения	
Подпись участника исследования	

Дата: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

202\_

*Я объяснил(а) респонденту предложенную выше форму информированного согласия, а также ответил(а) на все вопросы респондента относительно участия в исследовании. Его(ее) решение принять участие в исследовании не навязано кем-то, а является осознанным и добровольным, о чем получено согласие.*

Ф.И.О. и подпись интервьюера  
202\_

Дата: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_