

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.3-008.6-037:618-053.13-07

**ЛЕМЕШЕВСКАЯ**  
**Татьяна Владимировна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОЗДНИХ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПО БИОХИМИЧЕСКИМ И УЛЬТРАЗВУКОВЫМ МАРКЕРАМ  
КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА  
ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2018

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

**Научный руководитель:**

**Прибушеня Оксана Владимировна**

кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией медицинской генетики и мониторинга врожденных пороков развития государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

**Официальные оппоненты:**

**Арестова Ирина Михайловна**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Барановская Елена Игоревна**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:**

государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 23 мая 2018 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон: 8 (017) 277 16 21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_» апреля 2018 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.18.01,  
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н. Волкова

## ВВЕДЕНИЕ

Поздние акушерские осложнения, такие как преэклампсия, преждевременные роды (ПР), мертворождение, являются в мире ведущими причинами материнской и перинатальной смертности, заболеваемости и одними из наиболее значимых в медицинском, социальном и экономическом аспектах состояниями в акушерстве и перинатологии [ВОЗ, 2011]. Несмотря на современные достижения в области оказания медицинской помощи беременным женщинам и роженицам, частота случаев таких осложнений не имеет тенденции к снижению в развитых странах, в том числе и в Беларуси [ВОЗ, 2011, 2014; Здравоохранение в Республике Беларусь: официальный статистический сборник за 2015 год, 2016; Froen J., 2011].

Для коррекции поздних акушерских осложнений, связанных с нарушением плацентации, проводится регламентированная протоколом ВОЗ медицинская профилактика [Фомина М. П., 2016; Макацария А. Д., 2017; Rimoin D., 2013], эффективный результат от применения которой в группе беременных женщин высокого риска может быть достигнут только при ее назначении с конца I триместра [Сидорова И. С., 2016; Roberge S., 2017]. В связи с мультифакториальностью, обуславливающей развитие преэклампсии, ПР, мертворождение, в настоящее время нет адекватного метода их прогнозирования с достаточной чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью результатов [Ravenswaaij R., 2011; Brunelli V. B., 2015]. В рамках комбинированного пренатального скрининга I триместра по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода, проводимого в Беларуси, оценивается ряд ультразвуковых и биохимических маркеров. В свою очередь скрининг может представлять диагностическое окно и для прогнозирования поздних акушерских осложнений [Nicolaides K. H., 2011]. Поиск факторов для формирования групп беременных женщин высокого риска по развитию преэклампсии, ПР, мертворождению и разработка на их основе методов прогнозирования позволит осуществлять персонифицированное ведение беременности, снизить материнскую и перинатальную смертность за счет проведения медицинской профилактики и своевременного родоразрешения, детскую инвалидность, сократить затраты на выхаживание и лечение новорожденных, что является приоритетной задачей здравоохранения Беларуси.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с научными программами (проектами), темами.** Диссертационное исследование выполнено в рамках научного исследования по заданиям: 03.05 «Разработать и внедрить усовершенствованную программу пренатального скрининга на врожденные пороки, хромосомные болезни плода и тяжелые гестозы беременных» отраслевой научно-технической программы

«Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы укрепления здоровья женщин и детей, направленных на решение демографических проблем в государстве» («Здоровье женщины и ребенка – благополучие семьи и государства»), сроки выполнения – 2011–2013 гг. (№ госрегистрации 20110950 от 18.05.2011); 03.09 «Разработать и внедрить программу медико-генетического консультирования, пренатальной диагностики и пренатальных инвазивных процедур при применении вспомогательных репродуктивных технологий» отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить новые лечебно-диагностические и профилактические методы, направленные на охрану и укрепление здоровья матери и ребенка» («Здоровье матери и ребенка – богатство общества»), 2015–2017 гг. (№ госрегистрации 20151159 от 10.07.2015).

**Цель исследования:** разработать метод прогнозирования преэклампсии и установить факторы риска преждевременных родов и мертворождения на основе оценки биофизических показателей и биохимических маркеров комбинированного пренатального скрининга I триместра для повышения эффективности медицинской профилактики поздних акушерских осложнений и улучшения исходов беременности и родов.

**Задачи исследования:**

1. Определить клиническую значимость анамнестических, антропометрических данных, биохимических маркеров комбинированного пренатального скрининга, среднего артериального давления, доплерометрии маточных артерий, ультразвукового исследования шейки матки для прогнозирования в I триместре беременности преэклампсии, преждевременных родов, мертворождения.

2. Установить диапазоны нормальных значений и пороговые уровни выявленных антропометрических, ультразвуковых и биохимических факторов риска при одноплодной беременности в I триместре для прогнозирования преэклампсии, преждевременных родов, мертворождения.

3. Разработать метод прогнозирования в I триместре беременности преэклампсии на основе выявленных факторов, оценить его клиническую значимость и эффективность.

4. Провести сравнительный анализ гистологических особенностей плаценты у пациентов с мертворождением для изучения его причины.

5. На основе выявленных клинических факторов разработать алгоритм формирования групп высокого риска по преэклампсии, преждевременным родам, мертворождению при выполнении комбинированного пренатального скрининга I триместра и ведения беременности в этих группах.

**Объект исследования:** 931 беременная женщина, в том числе 193 пациента с поздними акушерскими осложнениями (преэклампсия, ПР, мертворождение), 53 плаценты от беременностей с мертворождением.

**Предмет исследования:** акушерские и перинатальные исходы, анамнестические и антропометрические данные беременных женщин, показатели среднего артериального давления (САД), доплерометрии (ДПМ) маточных артерий, длины шейки матки, биохимических маркеров комбинированного пренатального скрининга (альфа-фетопротеин – AFP, свободная  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина – free  $\beta$ -hCG, ассоциированный с беременностью плазменный белок А – PAPP-A, плацентарный фактор роста – PLGF) в I триместре беременности, их диагностическая и прогностическая значимость; патоморфологическая структура плаценты.

**Научная новизна.** Определены биофизические и биохимические факторы риска развития преэклампсии. Установлены диапазоны нормальных значений САД, пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий, биохимического маркера PLGF при одноплодной беременности в I триместре для использования при прогнозировании преэклампсии. Разработан и внедрен в процесс оказания медицинской помощи беременным женщинам в Республике Беларусь новый клинически эффективный метод прогнозирования в I триместре беременности преэклампсии на основе балльной оценки девяти клинических факторов. Метод позволяет уже в 10–13 недель гестации формировать группу высокого риска по развитию преэклампсии и, в свою очередь, своевременно проводить патогенетически обоснованную медицинскую профилактику данной патологии.

Доказано, что в I триместре при одноплодной беременности укорочение шейечно-истмического отдела происходит за счет укорочения только длины шейки матки, на основании чего показана необходимость измерения при ультразвуковом исследовании (УЗИ) только этого отдела. Определен диапазон нормальных значений длины шейки матки и пороговый уровень данного показателя для формирования группы беременных высокого риска по ПР. Установлено пороговое значение белка PAPP-A, являющегося биохимическим маркером нарушения плацентации, для формирования группы женщин высокого риска по мертворождению.

Впервые для практического применения разработан алгоритм формирования групп высокого риска по преэклампсии, ПР, мертворождению при выполнении комбинированного пренатального скрининга I триместра и ведения беременности в этих группах. Расширение скрининга оценкой дополнительных показателей позволяет массово использовать полученные результаты диссертационного исследования на втором, третьем, четвертом уровнях оказания перинатальной помощи.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Для прогнозирования преэклампсии в I триместре беременности следует использовать установленные диапазоны нормальных значений: среднего артериального давления – 80–95 мм рт. ст. (0,94–1,10 МоМ),

пульсационного индекса маточных артерий – 1,36–2,12 (0,87–1,27 МоМ), белка PLGF – 0,67–1,59 МоМ, влияние регистрации дикротической выемки и локализации хориона по боковым стенкам матки на кривую скорости кровотока в маточных артериях.

2. Разработанный метод прогнозирования в I триместре беременности преэклампсии, основанный на балльной оценке девяти анализируемых факторов риска, имеет оценку «полезный» ( $AUC=0,82\pm 0,052$ ,  $LR^+ - 3,21$  и  $LR^- - 0,29$ ) для применения в клинической практике с прогностической значимостью отрицательного результата 97%. Беременных женщин с суммой баллов, равной диагностическому порогу (-2) и более, следует относить к группе высокого риска по развитию преэклампсии и проводить медицинскую профилактику.

3. Для прогнозирования преждевременных родов в I триместре при одноплодной беременности необходимо использовать измерение длины только шейки матки без учета истмического отдела. При совокупном наличии трех факторов, для которых доказана полезная клиническая значимость: длина шейки матки  $\leq 39,4$  мм, возраст  $\geq 30$  лет, рост  $\leq 1,64$  м, беременных женщин следует относить к группе высокого риска по преждевременным родам.

4. Воспалительные изменения в плаценте являются основной причиной мертворождения в 22–28 недель беременности. Недостаточность функции трофобласта чаще ( $p<0,05$ ) наблюдается у доношенных мертворожденных и характеризуется снижением ( $p<0,001$ ) медианы концентрации в крови PAPP-A и низкой массой плаценты. При величине PAPP-A  $\leq 0,34$  МоМ в I триместре беременных женщин следует относить к группе высокого риска по мертворождению и проводить медицинскую профилактику.

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Тема диссертационного исследования, цель, задачи, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации сформулированы соискателем совместно с научным руководителем кандидатом медицинских наук, доцентом Прибушеной О. В. Диссертантом лично выполнен патентно-информационный поиск, проанализирован материал первичной медицинской документации в группах исследования, подобраны группы контроля, проведено анкетирование пациентов после родоразрешения. Совместно с научным руководителем впервые внедрены в процесс оказания медицинской помощи беременным женщинам в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (РНПЦ «Мать и дитя») методы ДПМ маточных артерий и УЗИ шейки матки в I триместре беременности. Эти исследования, а также УЗИ плода в 176 случаях проведены совместно с научным руководителем, в 335 случаях (66%) выполнены автором самостоятельно. Диссертантом лично проведен сравнительный анализ гистологических особенностей плаценты при мертворождении по материалам патологоанатомического отделения детской

патологии учреждения здравоохранения «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска. Также лично сформирована электронная база данных, проведена статистическая обработка информации, анализ полученных результатов и сформулированы выводы. Основные научные результаты, изложенные в диссертации, получены автором лично. Соискатель самостоятельно установил факторы риска развития преэклампсии, ПР, мертворождения, диапазон нормальных значений биофизических показателей и биохимического маркера PLGF в МоМ (Multiple of Median, кратное медианы), рассчитал диагностический порог (cut-off point) значимости анализируемых факторов, разработал метод прогнозирования в I триместре беременности вероятности развития преэклампсии, оценил его клиническую значимость и эффективность. Иллюстрации ультразвуковых изображений, использованных в диссертации, взяты из личного архива и оформлены автором самостоятельно.

Результаты исследования представлены в публикациях, написанных без соавторов (2 статьи, 2 тезисов докладов) и в совместных публикациях. Личный вклад автора в публикации составляет 90%.

**Апробация диссертации и информация об использовании её результатов.** Материалы диссертации доложены на научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 28.01.2014); республиканских научно-практических конференциях с международным участием: «Междисциплинарный подход в акушерско-гинекологической службе» (Минск, 17.04.2014), «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 16.10.2015, 21.10.2016); 1-м Международном междисциплинарном конгрессе «Проблемы репродукции» (Минск, 27–28.04.2017); Международной конференции «Репродуктивная медицина: взгляд молодых – 2017» в рамках IV Национального конгресса «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (Санкт-Петербург, 14–17.06.2017); XVI Всемирном конгрессе по медицине плода (Любляна, Словения, 25–29.06.2017); Всероссийском конгрессе «Современные принципы ультразвуковой и лучевой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии» в рамках форума «Мать и Дитя – 2017» (Москва, 27–29.09.2017).

Практические результаты диссертации оформлены в виде двух инструкций по применению [17, 18], 15 актов внедрения в работу учреждений здравоохранения Республики Беларусь и учебный процесс БГМУ и БелМАПО, включены в клинический протокол № 17 от 19.02.2018 «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии».

**Опубликование результатов диссертации.** Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 8 статьях, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 5,6 авторских листа, в 2 статьях

в сборниках научных трудов, 2 статьях в сборниках материалов конференций, 4 тезисах докладов, 2 инструкциях по применению.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы описания материала и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, списка публикаций автора и приложений. Текст диссертации изложен на 147 страницах компьютерного текста. Всего содержит 25 таблиц на 11 страницах, 15 рисунков на 6 страницах, 3 приложения на 20 страницах. Библиографический список, размещенный на 19 страницах, включает 209 использованных источников (35 на русском и 174 на английском языках) и 18 публикаций соискателя.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Настоящее исследование выполнено в 2011–2017 гг. на базе лабораторий медицинской генетики и мониторинга врожденных пороков развития (ВПР) и клинико-диагностической (генетической) лаборатории РНПЦ «Мать и дитя». Для решения поставленных задач изучены осложнения беременности: преэклампсия, ПР, мертворождение. Клиническое исследование выполнено в два этапа: ретроспективное (случай-контроль), проспективное (сплошное исследование).

**Общая характеристика ретроспективных групп исследования.** Группу преэклампсии составили 32 женщины с одноплодной беременностью, родоразрешенные по поводу преэклампсии средней тяжести и тяжелой степени в соответствии с рубриками МКБ-10: O11, O14.0, O14.1. Группу ПР составили 67 пациентов со спонтанными ПР (O60) в 22<sup>+0</sup>–33<sup>+6</sup> недель гестации. Группу мертворождения – 53 женщины, завершившие беременность мертвым плодом (O36.4), среди которых пренатальный скрининг проведен в 35 наблюдениях. Выполнен анализ гистологических особенностей 53 плацент.

Контрольные группы (для каждой группы исследования отдельно) сформированы по принципу «случай-контроль» в соотношении 1:2 по данным архива пренатального скрининга РНПЦ «Мать и дитя» с учетом пяти показателей: возраст и масса тела беременной, регион проживания (г. Минск), расовая принадлежность, копчико-теменной размер (КТР) плода. У всех пациентов беременность завершилась срочными родами без акушерских осложнений.

**Общая характеристика проспективной группы исследования.** Обследованы 511 пациентов с одноплодной беременностью, которая завершилась живорождением или мертворождением в 22 или более недель гестации с массой плода 500 г и более. В 27 случаях беременность осложнилась преэклампсией (O11,



O14.0, O14.1), в 13 случаях произошли самопроизвольные ПР (O60), в 1 случае – антенатальная гибель плода (O36.4) в сроке гестации 37–38 недель.

Данные о течении и исходах беременности в ретроспективных и проспективной группах получены из материалов первичной медицинской документации акушерских стационаров г. Минска. В исследование не включались случаи пренатального или постнатального выявления ВПР и хромосомных болезней у плода, прерывания беременности по медико-генетическим показаниям, самопроизвольного аборта (O03).

Все пациенты прошли **комбинированный пренатальный скрининг** по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в сроке гестации  $10^{+5}$ – $13^{+2}$  недель (75–93 дня), включающий сбор анамнеза, антропометрических данных, УЗИ плода, биохимическое исследование крови с оценкой концентрации трофобластических белков: AFP, free  $\beta$ -hCG, PAPP-A.

С целью прогнозирования в I триместре развития преэклампсии в проспективной группе **скрининг был расширен** дополнительными исследованиями: ДПМ маточных артерий для оценки величины периферического сопротивления, измерением САД. Для прогнозирования ПР проведено УЗИ шейки матки. В ретроспективных группах преэклампсии и контроля и проспективной группе выполнена оценка концентрации маркера плацентарной недостаточности PLGF. Вышеуказанные исследования проведены при однократном обращении беременной в учреждение.

УЗИ плода выполнено на аппаратах Voluson E8 (GE) и Medison Accuvix V10 с использованием трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков (2,5–9,3 МГц). ДПМ маточных артерий в I триместре с измерением ПИ осуществляли согласно протоколу «The Fetal Medicine Foundation». Для оценки влияния на показатели кривой скорости кровотока (КСК) в I триместре фиксировали наличие дикротической выемки, расположение хориона, варианты топографии маточных артерий, особенности положения матки, наличие объемных образований в малом тазу.

УЗИ шейки матки в I триместре проведено трансвагинально согласно протоколу, рекомендованному «The Fetal Medicine Foundation». Выполнялось измерение длины шейки матки, ограниченной слизистой цервикального канала, и длины истмического отдела. Под шеечно-истмическим комплексом понимали сумму длины шейки и истмического отдела матки.

Измерение артериального давления выполнено после проведения УЗИ согласно «Руководству по диагностике и лечению артериальной гипертензии у взрослых» осциллометрическим методом при помощи электронных автоматических тонометров (Omron M2 Basic – Omron Healthcare, Япония). Рассчитано САД согласно протоколу «The Fetal Medicine Foundation».

Исследование концентрации маркерных белков проведено при значении КТР плода 38,0–70,4 мм (по таблицам Hadlock) на аппарате Victor D3 (Perkin Elmer, Финляндия) иммунофлуоресцентным методом в течение 24 часов после забора периферической венозной крови для проспективной группы, в образцах замороженной сыворотки крови для ретроспективных групп. Расчет концентрации AFP, free  $\beta$ -hCG, PAPP-A и PLGF в образцах осуществлен с помощью программного обеспечения MultiCalc.

Обработка полученных данных выполнена с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0 (BXXR207F383502FA-D). Значения ПИ в маточных артериях, САД, концентрации PLGF с учетом КТР плода и массы тела беременной преобразованы в МоМ с помощью десятичного логарифма и уравнения кривой. Диапазоны нормальных значений САД, ПИ, PLGF, длины шейки матки рассчитаны по формуле  $M \pm 1\sigma$ . При нормальном распределении количественных признаков использовали методы параметрической статистики. Оценку достоверности разности сравниваемых величин проводили на основании величины критерия Стьюдента ( $t$ ). При непараметрическом распределении использовали критерий Манна–Уитни ( $U$ ), при сравнении трех и более групп – критерий  $z$ . Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки, определяли на основании величины критерия соответствия ( $\chi^2$ ) или Фишера ( $F$ ). Для определения связи между явлениями использовали коэффициенты корреляции Пирсона ( $r$ ), Спирмена ( $\rho$ ). Влияние фактора на величину показателя определяли методом однофакторного дисперсионного анализа Крускала–Уоллиса ( $H$ ). Вероятность (шанс) наличия анализируемых факторов оценены с помощью отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала ( $\pm 95\%$  ДИ). Диагностический порог (cut-off point) анализируемых факторов, их чувствительность, специфичность определены с применением ROC-анализа. При создании модели прогнозирования преэклампсии проведен многофакторный анализ, для определения информативности анализируемых факторов и их диагностических коэффициентов использованы метод Вальда А., Генкина А. и формула Кульбака С.

### **Результаты собственных исследований**

**Особенности доплерометрии маточных артерий в первом триместре.** На скорость кровотока оказывает влияние ( $p < 0,05$ ) локализация хориона. При расположении хориона на одной из боковых стенок матки периферическое сопротивление в маточных артериях с этой стороны ниже, чем с противоположной. При других локализациях хориона скорость кровотока распределена равномерно по обоим сосудам. Установлено, что наличие дикротической выемки статистически значимо повышает показатели КСК в той маточной артерии, в кровотоке которой она регистрируется. Влияния

измерения периферического сопротивления кровотока в маточных артериях выше уровня внутреннего зева шейки матки вследствие топографических вариантов хода указанных сосудов, матки в *hyperretroflexio versio*, наличия миомы матки на величину ДПМ показателей не выявлено ( $p>0,05$ ).

**Прогнозирование преэклампсии.** В группе исследования из 511 случаев 5,3% (27) осложнились развитием преэклампсии. Срок родоразрешения составил 36 (35–36) недель со значением массы тела новорожденного 2950 (2650–3270) г.

Определены диапазоны нормальных значений в I триместре беременности: САД – 80–95 мм рт. ст. (0,94–1,10 МоМ), ПИ маточных артерий – 1,36–2,12 (0,87–1,27 МоМ), PLGF – 0,67–1,59 МоМ.

В ретроспективном и проспективном исследованиях статистически значимых различий по биофизическим факторам (САД, ПИ маточных артерий) и биохимическим маркерам скрининга (PAPP-A, PLGF) между группами преэклампсии и сравнения не выявлено ( $p>0,05$ ). Поэтому оценка отдельных показателей не может использоваться для прогнозирования преэклампсии.

Установлены пороговые значения и преобладание ( $p<0,05$ ) в группе преэклампсии следующих факторов: возраст  $\geq 31$  года – в 3,2 раза; ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> – в 3,7 раза; преэклампсия во время предыдущей беременности – в 27,3 раза; преэклампсия у родственников первой степени родства – в 38,7 раза; наличие хронической артериальной гипертензии (ХАГ) – в 34,3 раза; САД  $\geq 1,08$  МоМ – в 2,3 раза; ПИ  $\geq 1,15$  МоМ – в 6,2 раза; PAPP-A  $\leq 0,64$  МоМ – в 2,7 раза; PLGF  $\leq 0,51$  МоМ – в 2,5 раза. Данные факторы отобраны для формирования группы высокого риска по развитию преэклампсии.

Для оценки сочетанного влияния и вклада каждого фактора в вероятность развития преэклампсии проведен многофакторный анализ. Рассчитана информативность анализируемых факторов. С учетом величины диагностического порога их значения разбиты на диапазоны, для каждого из которых рассчитан диагностический коэффициент (величина в баллах), выраженный в целых числах со знаком (+) или (–). Составлена таблица прогнозирования преэклампсии (таблица 1). Установлено, что наибольшей информативностью и диагностическим коэффициентом обладают анамнестические данные. Информативность остальных факторов не различается, поэтому разработанный метод позволяет, прежде всего, выявить женщин группы высокого риска по развитию преэклампсии среди условно здоровых (без ХАГ, преэклампсии в анамнезе). Рассчитан диагностический порог метода прогнозирования преэклампсии – значение суммы диагностических коэффициентов всех 9 факторов равное (–2) балла. Пациентов с суммой баллов (–2) и более следует относить к группе высокого риска по развитию преэклампсии. С целью автоматизации процесса расчета возможно использование пакета Excel, что представлено в инструкции по применению [18].

Таблица 1. – Таблица прогнозирования в I триместре беременности преэклампсии

Наименование фактора	Информативность	Диапазон	Диагностический коэффициент
ХАГ	1,348	Да	+12
		Нет	-1
Преэклампсия во время предыдущей беременности	1,023	Да	+11
		Нет	-1
ПИ, МоМ	0,649	$\geq 1,15$	+3
		$< 1,15$	-2
Преэклампсия у родственников первой степени родства	0,476	Да	+13
		Нет	0
Возраст, полных лет	0,457	$\geq 31$	+2
		$< 31$	-2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,441	$\geq 25$	+3
		$< 25$	-1
PLGF, МоМ	0,441	$\leq 0,51$	+3
		$> 0,51$	-1
САД, МоМ	0,407	$\geq 1,08$	+3
		$< 1,08$	-1
РАРР-А, МоМ	0,406	$\leq 0,64$	+2
		$> 0,64$	-2

Оценить клиническую значимость и эффективность разработанного метода можно с помощью расчета площади под ROC-кривой (AUC), прогностической значимости и отношения правдоподобия (LR). Клиническая значимость метода полезная, так как значение AUC составило  $0,82 \pm 0,052$  ( $p < 0,001$ ) (таблица 2).

Таблица 2. – Результаты ROC-анализа метода прогнозирования преэклампсии

Диагностический порог (cut-off point)	Значение AUC, p	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая значимость положительного результата теста, %	Прогностическая значимость отрицательного результата теста, %	LR <sup>+</sup>	LR <sup>-</sup>
$\geq 2,0$	$0,82 \pm 0,052$ , $p < 0,001$	77,8	75,8	24,0	97,0	3,21	0,29

Поскольку популяционная частота преэклампсии в Республике Беларусь составляет 4,8%, прогностическая значимость положительного результата теста в этой популяции будет низкой (24%), даже при условии высокой чувствительности и специфичности теста. Прогностическая значимость отрицательного результата составила 97,0%. LR обобщает ту же информацию, что и показатели чувствительности, специфичности и прогностической значимости, но не зависит от распространенности болезни. Клиническая значимость теста является наиболее полезной при  $LR^+ > 5$  и  $LR^- < 0,2$ , полезной при  $2 < LR^+ \leq 5$  и  $0,2 < LR^- \leq 0,5$ , польза отсутствует при  $LR^+ \leq 2$  и  $LR^- > 0,5$  [Петри А., 2015]. Клиническая значимость разработанного метода ( $LR^+ = 3,21$ ,  $LR^- = 0,29$ ) – полезная.

**Прогнозирование преждевременных родов.** В группе исследования из 511 случаев в 2,5% (13) произошли ПР. Медиана срока родоразрешения составила 35 (33–36) недель со значением массы тела новорожденного 2500 (2420–2900) г. В группу срочных родов (СР) вошли 97,5% (498) случаев, родоразрешенных в 40 (39–40) недель со значением массы тела новорожденного 3440 (3130–3750) г.

В I триместре рассчитан диапазон нормальных значений длины шейки матки – 36,3–47,7 мм и шейчно-истмического комплекса – 41,4–57,0 мм. В группе ПР установлено уменьшение ( $p < 0,05$ ) длины шейчно-истмического комплекса в сравнении с группой СР за счет длины только шейки матки (таблица 3). Поэтому в I триместре необходимо проводить измерение длины только шейки матки.

Таблица 3. – Длина шейки матки при УЗИ в I триместре, мм, Me (25%–75%)

Длина	Группа СР, n=498	Группа ПР, n=13	Статистическая значимость различий
Шейки матки	41,8 (38,2–46,0)	38,9 (35,6–42,2)	U=1085,0, p=0,026
Истмического отдела матки	6,8 (5,2–8,3)	6,0 (4,5–9,8)	U=1584,0, p=0,600
Шейчно-истмического комплекса	48,7 (44,7–53,8)	44,4 (43,0–48,6)	U=1075,0, p=0,009

В ретроспективном и проспективном исследованиях статистически значимых различий по биохимическим маркерам скрининга (AFP, free  $\beta$ -hCG, PAPP-A, PLGF) между группами ПР и СР не выявлено ( $p > 0,05$ ). Поэтому отдельно указанные факторы не могут использоваться для прогнозирования ПР.

Установлены пороговые значения и преобладание ( $p < 0,05$ ) в группе ПР следующих факторов: возраст  $\geq 30$  лет – в 5,7 раза (95% ДИ 1,6–20,6); рост  $\leq 1,64$  м – в 5,1 раза (95% ДИ 1,4–18,3); ранние ПР (22<sup>+0</sup>–33<sup>+6</sup> недель) в анамнезе – в 15,5 раз (95% ДИ 11,1–21,7); наличие соматических заболеваний – в 4,7 раза (95% ДИ 3,3–6,8); наличие инфекции мочеполовых путей при беременности – в 18,2 раза (95% ДИ 12,3–26,9); истмико-цервикальная недостаточность – в 11,5 раза (95% ДИ 8,4–15,8), длина шейки матки  $\leq 39,4$  мм – в 4,2 раза (95% ДИ 1,3–13,7).

Показано, что 85,1% случаев ПР произошли у нерожавших женщин или имеющих СР в анамнезе. С целью прогнозирования ПР в указанной группе использованы пороговые значения: возраст  $\geq 30$  лет, рост  $\leq 1,64$  м, длина шейки матки  $\leq 39,4$  мм (таблица 4).

Таблица 4. – Результаты ROC-анализа факторов прогнозирования ПР

Показатель	Наименование фактора		
	Длина шейки матки, мм	Рост, м	Возраст, полных лет
Диагностический порог	$\leq 39,4$	$\leq 1,64$	$\geq 30$
Значение AUC	0,80	0,78	0,78
95% ДИ	0,62–0,86	0,57–0,85	0,57–0,86
Значение p	0,017	0,026	0,023
Чувствительность, %	76,7	75,5	75,3
Специфичность, %	77,9	65,8	65,5
LR <sup>+</sup>	3,47	2,21	2,18
LR <sup>-</sup>	0,30	0,37	0,38

Поскольку значения AUC всех трех факторов составили 0,78–0,80 ( $p < 0,05$ ),  $LR^+$  и  $LR^-$  укладываются в диапазоны  $2 < LR^+ \leq 5$  и  $0,2 < LR^- \leq 0,5$ , клиническая значимость их применения для прогнозирования ПР является полезной. В случае наличия указанных факторов в совокупности у беременной без отягощенного ПР анамнеза женщину следует относить к группе высокого риска по ПР.

**Прогнозирование мертворождения.** Оценка возможности прогнозирования мертворождения выполнена исключительно в группе ретроспективного исследования, поскольку в проспективной группе коэффициент мертворождаемости составил 2‰ (1 случай). Результаты исследования структуры патологических изменений в плаценте представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Морфологическая характеристика плаценты при внутриутробной гибели плодов

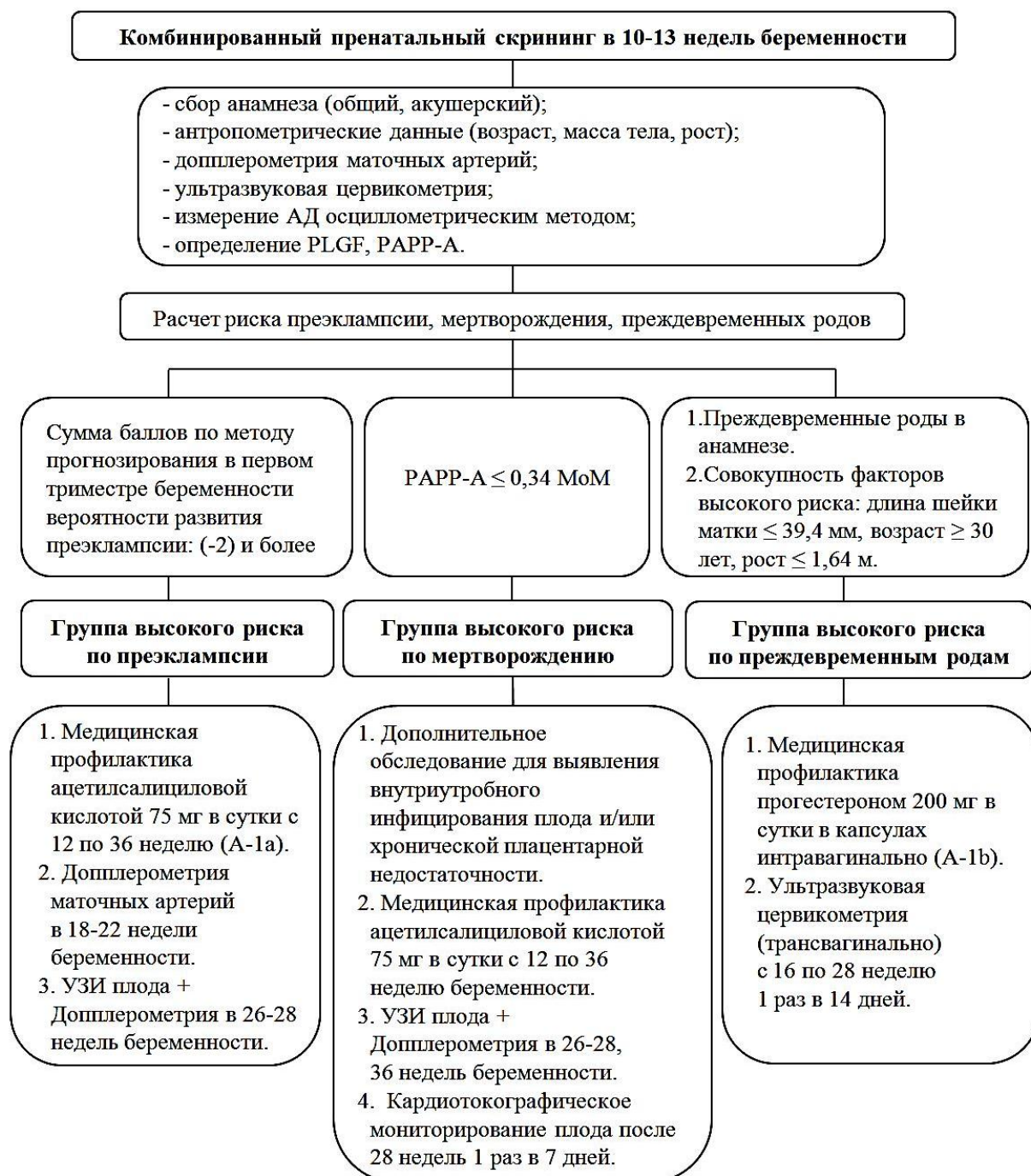
Патология плаценты	Гестационный возраст мертворожденных					
	22–28 недель		29–36 недель		37 недель и более	
	n	%	n	%	n	%
Аномалии массы	2	15,4±5,01	5	19,2±6,73	5	35,7±10,81
Патология пуповины	0	–	2	7,7±2,83	1	7,1±3,08
Расстройства кровообращения	0	–	3	11,5±4,27	3	21,4±6,97
Воспаление	7	53,8±13,83	8	30,8±8,05	2	14,3±4,20
Нарушения созревания и компенсаторно-приспособительные процессы	3	23,1±7,69	7	26,9±7,70	2	14,3±4,20
Смешанная патология	1	7,7±3,39	1	3,8±1,77	1	7,1±3,08
Всего	13	–	26	–	14	–

Установлена разнородность плацентарных причин мертворождения: основной являются воспалительные изменения – 32,1% (17) случаев, которые значительно чаще ( $p < 0,05$ ) встречаются в раннем гестационном сроке (22–28 недель). В плацентах доношенных мертворожденных (37 недель и более) преобладали аномалии массы в виде гипоплазии плаценты как проявление перенесенной первичной плацентарной недостаточности и встречались чаще ( $p < 0,05$ ) по сравнению с плацентами при мертворождении в 22–28 недель.

Значения биохимических маркеров AFP, free  $\beta$ -hCG в группах сравнения статистически не отличались ( $p > 0,05$ ) и не могут применяться для прогнозирования мертворождения.

Уровень сывороточного белка PAPP-A – маркера, отражающего недостаточность функции трофобласта, в группе мертворождения составил 0,59 (0,34–0,74) МоМ, что значимо ниже ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля. Установлено, что у пациентов с мертворождением вероятность (шанс)  $PAPP-A \leq 0,34$  МоМ ( $\leq 25$  перцентиля) в 12 раз выше, чем в контрольной группе и является статистически значимой (ОШ=11,8, 95% ДИ 7,7–18,1;  $p = 0,001$ ). Поэтому значение  $PAPP-A \leq 0,34$  МоМ необходимо использовать для формирования группы высокого риска по мертворождению.

**Алгоритм формирования групп высокого риска по акушерским осложнениям и ведения беременности.** На основе выявленных клинических факторов для практического применения разработан алгоритм индивидуального ведения беременных женщин с высоким риском преэклампсии, ПР, мертворождения при выполнении комбинированного пренатального скрининга I триместра (рисунок).



Уровень убедительности доказательств:

A-1a – систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований;  
A-1b – отдельные рандомизированные контролируемые исследования.

**Рисунок. – Алгоритм формирования групп высокого риска по акушерским осложнениям при выполнении комбинированного пренатального скрининга I триместра и ведения беременности в этих группах**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. В I триместре беременности в группе сравнения диапазоны нормальных значений составляют: САД – 80–95 мм рт. ст. (0,94–1,10 МоМ), ПИ маточных артерий – 1,36–2,12 (0,87–1,27 МоМ), белка PLGF – 0,67–1,59 МоМ. Статистически значимых различий по значению САД, ПИ, а также всех биохимических маркеров пренатального скрининга (AFP, free  $\beta$ -hCG, PAPP-A, PLGF) между группами преэклампсии и сравнения не выявлено ( $p > 0,05$ ) [5, 7, 13].

2. У женщин с преэклампсией установлено преобладание ( $p < 0,05$ ) следующих факторов риска: возраст  $\geq 31$  года – в 3,2 раза; ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> – в 3,7 раза; преэклампсия во время предыдущей беременности – в 27,3 раза; преэклампсия у родственников первой степени родства – в 38,7 раза; наличие ХАГ – в 34,3 раза; САД  $\geq 1,08$  МоМ – в 2,3 раза; ПИ  $\geq 1,15$  МоМ – в 6,2 раза; PAPP-A  $\leq 0,64$  МоМ – в 2,7 раза; PLGF  $\leq 0,51$  МоМ – в 2,5 раза. Полученные анамнестические, антропометрические, инструментальные и лабораторные данные позволили обосновать выбор этих факторов для формирования группы высокого риска по развитию преэклампсии [5, 7, 9, 12, 18].

3. Наличие дикротической выемки при проведении ДПМ в I триместре беременности повышает ( $p < 0,05$ ) показатели КСК в той маточной артерии, в кровотоке которой она регистрируется. Локализация хориона также оказывает влияние на КСК ( $p < 0,05$ ) и должна учитываться при проведении ДПМ и интерпретации полученных результатов. При расположении хориона на одной из боковых стенок матки периферическое сопротивление в маточных артериях с этой стороны ниже, чем с противоположной. При других локализациях хориона скорость кровотока распределена равномерно по обоим сосудам. Влияния измерения периферического сопротивления кровотока в маточных артериях выше уровня внутреннего зева шейки матки (в точке, находящейся на 1 см дистальнее перехода маточной артерии из внутренней подвздошной артерии) вследствие топографических вариантов хода указанных сосудов, матки в hyperretroflexio versio, наличия миомы матки на величину показателей ДПМ не выявлено ( $p > 0,05$ ) [3, 4, 6, 8, 17].

4. Разработан метод прогнозирования в I триместре беременности преэклампсии на основе рассчитанных диагностических коэффициентов (баллов) анализируемых факторов и балльной таблицы. Метод имеет оценку «полезный» ( $AUC = 0,82 \pm 0,052$ ,  $LR^+ = 3,21$  и  $LR^- = 0,29$ ) для применения в клинической практике, прогностическая значимость отрицательного результата метода составляет 97%. Диагностическим порогом (cut-off point) является значение суммы, равное (-2) балла. Пациентов с суммой баллов (-2) и более следует относить к группе высокого риска по развитию преэклампсии [5, 16, 18].

5. В структуре ПР 85,1% случаев произошли у нерожавших женщин или имеющих СР в анамнезе. У пациентов при преждевременно завершившейся



беременности установлено преобладание ( $p < 0,05$ ) следующих факторов риска: возраст  $\geq 30$  лет – в 5,7 раза; рост  $\leq 1,64$  м – в 5,1 раза; ранние ПР ( $22^{+0}$ – $33^{+6}$  недель) в анамнезе – в 15,5 раз; наличие соматических заболеваний – в 4,7 раза; наличие инфекции мочеполовых путей при беременности – в 18,2 раза; истмико-цервикальная недостаточность – в 11,5 раза; длина шейки матки  $\leq 39,4$  мм – в 4,2 раза. Статистически значимой разницы в уровне AFP, free  $\beta$ -hCG, PAPP-A, PLGF между группами ПР и СР не установлено ( $p > 0,05$ ) [1, 10].

6. Диапазон нормальных значений в I триместре при одноплодной беременности длины шейки матки составляет 36,3–47,7 мм, шеечно-истмического комплекса – 41,4–57,0 мм. В I триместре беременности в группе ПР длина шейки матки короче ( $p < 0,05$ ), и необходимо проводить измерение только длины шейки матки, за счет укорочения которой уменьшается шеечно-истмический комплекс ( $p < 0,05$ ). Для прогнозирования ПР установлены пороговые значения трех факторов: длина шейки матки  $\leq 39,4$  мм, возраст  $\geq 30$  лет, рост  $\leq 1,64$  м, характеризующиеся полезной клинической значимостью ( $2 < LR^+ \leq 5$  и  $0,2 < LR^- \leq 0,5$ ). При наличии данных факторов в совокупности, пациент относится к группе высокого риска по ПР [1, 10, 11].

7. У женщин с мертворождением установлено преобладание ( $p < 0,05$ ) в 22,4 раза хронических соматических заболеваний: ХАГ, гемодинамически значимых врожденных пороков сердца, сахарного диабета 1 типа, экзогенно-конституционального ожирения 2–3 степени. Различий по значению free  $\beta$ -hCG и AFP между группами мертворождения и контроля не выявлено ( $p > 0,05$ ) [2, 14].

8. Воспалительные изменения в плаценте чаще ( $p < 0,05$ ) встречаются при мертворождении в раннем гестационном возрасте (22–28 недель) по сравнению с доношенными плодами. Аномалии массы чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдаются в последах доношенных (37 недель и более) мертворожденных по сравнению с плацентами при мертворождении в раннем гестационном возрасте. В группе женщин с мертворождением медиана концентрации биохимического маркера PAPP-A составляет 0,59 (0,34–0,74) МоМ, что ниже ( $p < 0,001$ ), чем в контрольной группе. Это отражает недостаточность функции трофобласта в I триместре беременности в группе мертворождения. Также установлено, что в данной группе концентрация PAPP-A  $\leq 0,34$  МоМ наблюдалась в 12 раз чаще ( $p = 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Поэтому значение данного биохимического маркера  $\leq 0,34$  МоМ необходимо использовать для формирования группы риска по мертворождению и проведению профилактических мероприятий [2, 10, 15].

9. Разработан алгоритм формирования групп высокого риска по преэклампсии, ПР, мертворождению при выполнении комбинированного пренатального скрининга I триместра и ведения беременности в этих группах, что позволяет улучшить исходы беременности и родов за счет своевременного проведения медицинской профилактики указанных осложнений [10].

### Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При проведении комбинированного пренатального скрининга беременных в I триместре выполнять измерения САД, ПИ в маточных артериях, концентрации PLGF и PAPP-A, руководствуясь инструкцией по применению «Метод комбинированного пренатального скрининга на ранних сроках беременности для диагностики врожденных пороков развития и хромосомных болезней плода и прогнозирования поздних метаболических и сосудистых осложнений беременности», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 06.03.2014, регистрационный номер 201-1213 [17].

2. С целью прогнозирования в I триместре беременности развития преэклампсии комбинированный пренатальный скрининг дополнить ДПМ маточных артерий, руководствуясь «Протоколом доплеромерии маточных артерий в I триместре беременности» [4, 17], и проводить расчет риска согласно инструкции по применению «Метод определения вероятности развития преэклампсии», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017, регистрационный номер 032-0517 [18]. Беременных женщин с суммой баллов, равной диагностическому порогу (-2) и более, следует относить к группе высокого риска по развитию преэклампсии и проводить медицинскую профилактику [18].

3. Для прогнозирования в I триместре беременности ПР комбинированный пренатальный скрининг дополнить ультразвуковой оценкой длины шейки матки, руководствуясь «Методом ультразвуковой оценки состояния шейки матки в I триместре беременности» [1]. При совокупности трех факторов: длина шейки матки  $\leq 39,4$  мм, возраст  $\geq 30$  лет, рост  $\leq 1,64$  м беременных женщин следует относить к группе высокого риска ПР и проводить медицинскую профилактику [10].

4. При величине PAPP-A  $\leq 0,34$  МоМ, полученной в I триместре беременности при проведении комбинированного пренатального скрининга, женщин следует относить к группе высокого риска по мертворождению и проводить медицинскую профилактику [10].

5. Для формирования групп беременных высокого риска по акушерским осложнениям, проведения медицинской профилактики и улучшения исходов беременности и родов выявление и ведение пациентов группы высокого риска по преэклампсии, ПР, мертворождению осуществлять согласно «Алгоритму формирования групп высокого риска по акушерским осложнениям при выполнении комбинированного пренатального скрининга I триместра и ведения беременности в этих группах» [10].

6. Полученные данные рекомендуются к использованию в образовательном процессе высших учебных заведений медицинского профиля и последипломного образования.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ****Статьи в научных журналах**

1. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование преждевременных родов по анамнестическим, биохимическим и ультразвуковым маркерам I триместра беременности / Т. В. Лемешевская, Э. Р. Юсубова, О. В. Прибушеня // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 5. – С. 15–23.
2. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование мертворождения по результатам комбинированного скрининга I триместра беременности / Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушеня // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 213–218.
3. Лемешевская, Т. В. Преэклампсия: возможности прогнозирования в первом триместре беременности / Т. В. Лемешевская // Здоровоохранение. – 2017. – № 7. – С. 48–56.
4. Лемешевская, Т. В. Особенности доплерометрии маточных артерий в I триместре беременности / Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушеня // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 6. – С. 1163–1171.
5. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование преэклампсии при проведении расширенного комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности / Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушеня // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 12. – С. 52–59.

**Статьи в сборниках научных трудов**

6. Допплерометрия маточных артерий в I триместре беременности / О. В. Прибушеня, Т. В. Лемешевская, М. Г. Дувакина, И. В. Наумчик // Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегод. / Респ. науч. мед. б-ка ; ред.: В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2012. – Вып. 17. – С. 56–57.
7. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование гестоза по анамнестическим, ультразвуковым и биохимическим маркерам первого триместра беременности / Т. В. Лемешевская, А. А. Гусина, О. В. Прибушеня // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 156–161.
8. Прибушеня, О. В. Допплерометрия маточных артерий в первом триместре при одноплодной и многоплодной беременности / О. В. Прибушеня, Т. В. Лемешевская // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 162–167.
9. Прогнозирование поздних акушерских осложнений по маркерам комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности [Электронный ресурс] / Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушеня, А. А. Гусина,

Н. Б. Гусина, И. В. Наумчик // Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегод. / Респ. науч. мед. б-ка ; ред.: В. И. Жарко [и др.]. – Режим доступа: [http://med.by/dmn/book.php?book=15-6\\_9](http://med.by/dmn/book.php?book=15-6_9). – Дата доступа: 03.06.2016.

10. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование преждевременных родов при проведении комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности / Т. В. Лемешевская // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2017. – Вып. 10. – С. 61–66.

#### **Материалы конференций**

11. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование преждевременных родов по анамнестическим и биохимическим маркерам, биометрии шейки матки в первом триместре беременности / Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушеня // XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя»: материалы, Москва, 23–26 сент. 2014 г. / гл. ред.: Г. Т. Сухих. – М., 2014. – С. 102–103.

12. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности / Т. В. Лемешевская // Проблемы репродукции : материалы 1-го Междунар. междисциплинар. конгр., Минск, 27–28 апр. 2017 г. – [Опубл. в журн.] Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 283–285.

#### **Тезисы докладов**

13. Лемешевская, Т. В. Возможности прогнозирования гестоза по анамнестическим, биофизическим и ультразвуковым маркерам 1 триместра беременности / Т. В. Лемешевская, М. Г. Дувакина, О. В. Прибушеня // Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тез. IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь, Минск, 15–16 нояб. 2012 г. – [Опубл. в журн.] Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5. – С. 361–364.

14. Нагибович, С. Ю. Возможности прогнозирования мертворождения по анамнестическим, ультразвуковым и биохимическим маркерам 1 триместра беременности / С. Ю. Нагибович, Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушеня // Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тез. IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь, Минск, 15–16 нояб. 2012 г. – [Опубл. в журн.] Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5. – С. 399–402.

15. Лемешевская, Т. В. Возможности прогнозирования риска мертворождения в первом триместре беременности / Т. В. Лемешевская // Журн. акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, спец. вып. – С. 120–121.

16. Lemeshevskaya, T. Preeclampsia prediction in the first trimester of pregnancy [Electronic resource] / T. Lemeshevskaya, O. Pribushenya // 16th World

Congress in Fetal Medicine, Ljubljana, 25–29th June 2017. – Mode of access: <https://fetalmedicine.org/abstracts/2017/var/pdf/abstracts/2017/2235.pdf>. – Date of access: 02.11.2017.

### **Инструкции по применению**

17. Метод комбинированного пренатального скрининга на ранних сроках беременности для диагностики врожденных пороков развития и хромосомных болезней плода и прогнозирования поздних метаболических и сосудистых осложнений беременности : инструкция по применению от 06.03.2014, № 201-1213 [Электронный ресурс] / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; авт.: Н. Б. Гусина, О. В. Прибушеня, А. А. Гусина, Т. В. Лемешевская, И. В. Наумчик // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний : сб. инструкт.-метод. док. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2016. – Режим доступа: <http://med.by/methods/author.php?auth=3127>. – Дата доступа: 03.06.2016.

18. Метод определения вероятности развития преэклампсии: инструкция по применению от 01.06.2017, № 032-0517 [Электронный ресурс] / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; авт.: Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушеня // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний : сб. инструкт.-метод. док. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2017. – Режим доступа: <http://med.by/methods/author.php?auth=3127>. – Дата доступа: 11.07.2017.

**РЭЗІЮМЭ**

**Лемяшэўская Таццяна Уладзіміраўна**  
**Прагназаваанне позніх акушэрскіх ускладненняў па біяхімічных і ўльтрагукавых маркёрах камбінаванага прэнатальнага скрынінгу першага трыместра**

**Ключавыя словы:** прээклампсія, дачасныя роды, мёртванароджанне, камбінаваны прэнатальны скрынінг I трыместра, ультрагукавое даследаванне, доплераметрыя маткавых артэрыяў, даўжыня шыйкі маткі, біяхімічны маркёр, плацэнта.

**Мэта даследавання:** распрацаваць метады прагназавання прээклампсіі і ўсталяваць фактары рызыкі дачасных родаў і мёртванароджання на аснове ацэнкі біяхімічных паказчыкаў і біяхімічных маркёраў камбінаванага прэнатальнага скрынінгу I трыместра для павышэння эфектыўнасці медыцынскай прафілактыкі позніх акушэрскіх ускладненняў і паляпшэння зыходаў цяжарнасці і родаў.

**Метады даследавання:** клінічныя, інструментальныя, ультрагукавыя, лабараторныя (біяхімічныя), марфалагічныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Распрацаваны і ўкаранены клінічна эфектыўны «Метады прагназавання ў I трыместры цяжарнасці развіцця прээклампсіі», заснаваны на бальнай ацэнцы дзевяці клінічных фактараў, для фарміравання групы цяжарных жанчын высокай рызыкі. Усталяваны дыяпазоны нармальных паказчыкаў сярэдняга артэрыяльнага ціску, пульсацыйнага індэксу маткавых артэрыяў, біяхімічнага маркёра PLGF. Даказана неабходнасць вымярэння пры ўльтрагукавым даследаванні ў I трыместры пры аднаплоднай цяжарнасці толькі даўжыні шыйкі маткі, за кошт якой адбываецца ўкарачэнне шыечна-істмічнага аддзела. Вызначаны парогавыя значэнні даўжыні шыйкі маткі, трафабластычнага бялку PAPP-A для фарміравання груп цяжарных жанчын высокай рызыкі па дачасных родах і мёртванароджанню. Для своечасовага правядзення медыцынскай прафілактыкі распрацаваны «Алгарытм фарміравання груп высокай рызыкі па развіцці прээклампсіі, дачасных родах, мёртванароджанню пры выкананні камбінаванага прэнатальнага скрынінгу I трыместра і вядзення цяжарнасці ў гэтых групах».

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны на другім, трэцім, чацвёртым узроўнях аказання перынатальнай дапамогі; у лекцыйных і практычных курсах вышэйшых навучальных устаноў медыцынскага профілю і паслядыпломнай адукацыі.

**Галіна прымянення:** акушэрства і гінекалогія, ультрагукавая дыягностыка, прэнатальная дыягностыка, адукацыйны працэс.

**РЕЗЮМЕ**

**Лемешевская Татьяна Владимировна**

**Прогнозирование поздних акушерских осложнений по биохимическим и ультразвуковым маркерам комбинированного пренатального скрининга первого триместра**

**Ключевые слова:** преэклампсия, преждевременные роды, мертворождение, комбинированный пренатальный скрининг I триместра, ультразвуковое исследование, доплерометрия маточных артерий, длина шейки матки, биохимический маркер, плацента.

**Цель исследования:** разработать метод прогнозирования преэклампсии и установить факторы риска преждевременных родов и мертворождения на основе оценки биофизических показателей и биохимических маркеров комбинированного пренатального скрининга I триместра для повышения эффективности медицинской профилактики поздних акушерских осложнений и улучшения исходов беременности и родов.

**Методы исследования:** клинические, инструментальные, ультразвуковые, лабораторные (биохимические), морфологические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна.** Разработан и внедрен клинически эффективный «Метод прогнозирования в I триместре беременности развития преэклампсии», основанный на балльной оценке девяти клинических факторов, для формирования группы беременных женщин высокого риска. Установлены диапазоны нормальных значений среднего артериального давления, пульсационного индекса маточных артерий, биохимического маркера PLGF. Доказана необходимость измерения при ультразвуковом исследовании в I триместре при одноплодной беременности только длины шейки матки, за счет которой происходит укорочение шеечно-истмического отдела. Определены пороговые значения длины шейки матки, трофобластического белка PAPP-A для формирования групп беременных женщин высокого риска по преждевременным родам и мертворождению. Для своевременного проведения медицинской профилактики разработан «Алгоритм формирования групп высокого риска по развитию преэклампсии, преждевременным родам, мертворождению при выполнении комбинированного пренатального скрининга I триместра и ведения беременности в этих группах».

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты могут быть использованы на втором, третьем, четвертом уровнях оказания перинатальной помощи; в лекционных и практических курсах высших учебных заведений медицинского профиля и последипломного образования.

**Область применения:** акушерство и гинекология, ультразвуковая диагностика, пренатальная диагностика, образовательный процесс.

## SUMMARY

### **Lemeshevskaya Tatyana** **Delayed Obstetrics Complications Prediction by Biochemical** **and Ultrasound Markers of the First Trimester Combined Prenatal Screening**

**Key words:** preeclampsia, preterm birth, stillbirth, combined prenatal first trimester screening, ultrasound examination, uterine artery Doppler investigation, cervical length, biochemical marker, placenta.

**Objective:** to develop a predicting method of preeclampsia development and establish preterm birth and stillbirth risk factors on the basis of biophysical indicators and biochemical markers of combined prenatal first trimester screening to increase medical prevention effectiveness of delayed obstetrics complications and thus to improve pregnancy and childbirth outcome.

**Methods:** clinical, instrumental, ultrasonic, laboratory (biochemical), morphological, statistical.

**Novelty and the obtained findings.** A clinically effective Method of Preeclampsia Development Prediction in the First Trimester of Pregnancy based on a scoring of nine clinical factors for the formation of high risk pregnant women groups was developed and implemented. The normal value ranges for average blood pressure, a uterine artery pulsatility index and a PLGF biochemical marker were established.

The necessity of only the cervix length measurement due to which the shortening of the cervicoistmic section occurs in case of single pregnancy ultrasound examination during the first trimester was proved. The threshold values of the cervix length and PAPP-A trophoblastic protein were determined to form the high risk of preterm and stillbirth delivery groups. The Algorithm for Preeclampsia Development, Preterm and Stillbirth High-risk Groups Formation during the First Trimester Combined Prenatal Screening and Pregnancy Management was developed for the timely application of medical prevention measures.

**Recommendations for use:** the obtained results can be used at the second, third and fourth levels of prenatal care and also for medical undergraduate and postgraduate students during lecture and practical classes.

**Application area:** obstetrics and gynecology, ultrasound diagnosis, prenatal diagnosis, educational process.



Подписано в печать 18.04.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,43. Тираж 60 экз. Заказ 261.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.