

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН С ВНУТРИУТРОБНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ

НОВИКОВА О.Н., УШАКОВА Г.А.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

PREDICTION OF ADVERSE PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH INTRAUTERINE INFECTION

OXSANA N. NOVIKOVA, GALINA A. USHAKOVA

*Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056),
Kemerovo, Russian Federation*

Резюме

Цель. Повышение точности и информативности прогнозирования перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании.

Материалы и методы. 375 беременных женщин ретроспективно были разделены на две группы: 239 с риском внутриутробного инфицирования и 136 неинфицированных пациенток. В зависимости от клинической картины и результатов обследования пациентки первой группы были разделены на три подгруппы: 1А – 56 беременных с первичным инфицированием трансплацентарными инфекциями во время беременности; 1Б – 98 беременных с обострением хронических инфекций во время беременности; 1В – 85 беременных с носительством хронических инфекций без обострения процесса. Всем беременным проведено исследование variability сердечного ритма матери и плода.

Результаты. На основании полученных данных были построены прогностические модели развития неблагоприятных перинатальных исходов (тяжелой асфиксии, реализации внутри-

тробного инфицирования). В качестве независимых факторов в регрессионном анализе идентифицированы: наличие энергодефицитных состояний (ЭДС) матери, ЭДС плода, совокупного показателя ЭДС матери и плода. В результате регрессионного анализа, для каждого независимо-го прогностического признака получены значения относительного риска с 95% доверительным интервалом - ОР (95%ДИ) и разработана балльная система для подсчета риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании.

Заключение. Предлагаемый способ дает возможность с высокой степенью вероятности прогнозировать степень тяжести ожидаемых перинатальных осложнений при внутриутробном инфицировании и планировать в оптимальные сроки совокупность лечебно-профилактических мероприятий для снижения осложнений у ребенка.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, внутриутробное инфицирование, риск перинатальных осложнений.

Abstract

Aim: To develop a method for prediction of adverse perinatal outcomes (severe asphyxia, intrauterine infection) in women with high risk of intrauterine infection.

Materials and Methods: We recruited 375 pregnant women and divided them into two groups: 239 patients with high risk of intrauterine infection and 136 non-infected women. Out of 239 infected patients, 56 had transplacental infection, 98

◀ English

suffered from exacerbations of chronic infections, and 85 had latent infections during the pregnancy. Upon the collection of clinical and laboratory data, we performed a stepwise logistic regression analysis.

Results: We revealed energy deficiency of mother or fetus as independent predictive factors of pregnancy outcomes in the cases with intrauterine

infection. Placental insufficiency was common for all patients with intrauterine infection.

Conclusion: Energy deficiency should be considered as a significant predictive factor of adverse perinatal outcome in patients with intrauterine infection.

Keywords: heart rate variability, intrauterine infection, adverse perinatal outcome.

Введение

Прогнозирование исходов беременности, развивающейся на фоне перинатально значимых инфекций, представляет важную и в настоящее время нерешенную задачу [1, 2, 3, 4], требует новых методологических подходов и клинических методов исследования системы мать – плацента – плод [5, 6]. Одним из клинических методов оценки функциональных систем матери и плода, взаимоотношений между ними является метод анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [7, 8, 9, 10]. Ритм сердца человека представляет собой сложный колебательный процесс, динамическая структура которого несет информацию о состоянии важнейших нейрогуморальных регуляторных систем организма [8, 9, 11].

В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные проблеме исследования вариабельности сердечного ритма матери и плода в акушерстве [9, 12]. Этими исследованиями доказывается высокая значимость анализа ВСР у матери и плода для прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений.

Цель исследования

Повышение точности и информативности прогнозирования перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование случай – контроль, в которое включено 375 женщин. Всем беременным при постановке на диспансерный учет и в 30 недель было проведено общеклиническое, стандартное акушерское обследование, УЗИ фетоплацентарного комплекса, бактериоскопический, бактериологический анализ содержимого влагалища, ИФА сыворотки крови с определением инфекций TORCH-комплекс-

са, ПЦР-диагностика микоплазменной, уреоплазменной, хламидийной и других инфекций, грибов.

Все беременные (375 человек) были разделены на группы: в первую группу были включены женщины, имеющие риск трансплацентарного инфицирования (клиническая картина, обнаружение возбудителей трансплацентарных инфекций методом ПЦР или титра иммуноглобулинов классов М, G методом ИФА) – 239 пациенток; во вторую группу включены женщины, у которых отсутствовал риск инфицирования – 136 пациенток. Женщины первой группы в зависимости от клинической картины и результатов обследования были разделены на три подгруппы: 1А – 56 беременных с первичным инфицированием трансплацентарными инфекциями во время беременности; 1Б – 98 беременных с обострением хронических инфекций во время беременности; 1В – 85 беременных с носительством хронических инфекций без обострения процесса. Беременным 1А и 1Б групп было назначено этиологическое лечение в зависимости от выявленного возбудителя согласно принятым протоколам. Пациентки, отказавшиеся от лечения по каким-либо причинам или прошедшие неполный курс терапии составили основную группу исследования.

После родоразрешения всем пациенткам было проведено исследование последа [13]. В результате в основную группу были включены 187 женщин и их плоды, у которых диагностированы трансплацентарные инфекции и при гистологическом исследовании последа обнаружены морфологические признаки гематогенного инфицирования последа.

Критериями включения в основную группу являлись: срок гестации 37-41 неделя, наличие трансплацентарных инфекций, морфологические признаки гематогенного поражения плаценты.

Таким образом, в процессе обследования в основной группе сформировались три подгруппы: 1А – с первичным инфицированием во время беременности (n=34); 1Б – с обострением хронических инфекций во время беременности (n=68); 1В – с носительством хронических инфекций (n=85).

Группу сравнения составили 136 беременных женщин, у которых на протяжении беременности не было выявлено трансплацентарных инфекций, сохранялся нормоценоз влагалища. Критериями включения в группу сравнения являлись: срок родов 37-41 неделя, отсутствие трансплацентарных инфекций, нормоценоз влагалища во время беременности, отсутствие морфологических признаков воспаления последа.

Всем пациенткам проведен анализ ВСР. Анализ ВСР основывался на расчетах статистических показателей, рекомендованных и утвержденных Европейским обществом кардиологов и Североамериканским обществом кардиостимуляции и электрофизиологии [14; 15; 16]. Техника и условия выполнения записи сердечного ритма матери соответствовали общепринятой методике [17].

Запись кардиоритмограммы у плода проводилась на фетальном мониторе «Fetalgard – 3000» [18; 19].

Использованы математические и спектральные методы анализа ВСР [9; 10]. Анализ ВСР включал исходную активность метабологуморальной, симпатoadреналовой и парасимпатической регуляции кардиоритма (нормо-, гипер- или гипоактивность); типы реакций на функциональные пробы (нормо-, гипер-, гипоактивность, функциональная ригидность, энергетическая складка); соотношение центрального и автономного контуров регуляции сердечного ритма. При возвращении показателей всех компонентов спектра после функциональной нагрузки к исходным и при нормальном их соотношении адаптационные резервы расценивались как хорошие; при приближении показателей к условной норме при сохраненном их соотношении – как удовлетворительные; при отсутствии правильных взаимоотношений между компонентами спектра в период восстановления – как низкие [11].

Для оценки вегетативной регуляции проводился расчет математических показателей: моды (Мо, с), амплитуды моды (АМо, %), ди-

апазона вариации сердечного ритма (ДВ, с), индекса напряжения (ИН, усл. ед.).

Результаты

При всех видах клинического течения трансплацентарного инфицирования развивается плацентарная недостаточность. Адаптационные нарушения представлены гипoadaptацией (от 23,53 до 38,23 %), феноменом функциональной ригидности (от 11,77 до 38,24 %), энергетической складки (от 16,18 до 35,29 %), нарушением баланса регуляции сердечного ритма за счет автономного или центрального контура регуляции (от 47 до 60,29 %), снижением уровня компенсаторных реакций в восстановительный период (100 %), ригидностью ВСР (CV от $6,22 \pm 2,1$ до $7,1 \pm 2,5$ %).

На основании полученных данных были построены прогностические модели развития неблагоприятных перинатальных исходов (тяжелой асфиксии, реализации ВУИ). Для оценки связи факторов риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании был проведен логистический регрессионный анализ. В качестве независимых факторов в регрессионном анализе идентифицированы: наличие энергодефицитных состояний (ЭДС) матери, ЭДС плода, совокупного показателя ЭДС матери и плода. В результате регрессионного анализа, для каждого независимого прогностического признака получены значения относительного риска с 95% доверительным интервалом - ОР (95%ДИ). Каждому независимому прогностическому признаку присвоен вес, равный величине его ОР, и разработана балльная система для подсчета риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании при ЭДС матери, ЭДС плода, совокупного показателя ЭДС матери и плода (таблица 1).

Для практического использования шкалы определены пограничные значения суммы баллов, разделяющие пациенток на группы низкого, промежуточного и высокого риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при ВУИ с помощью ROC-анализа. В таблице 2 представлены прогностические чувствительность и специфичность оценки новых шкал риска развития неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с ВУИ.

Таблица 1. Независимые прогностические факторы развития неблагоприятных перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании при ЭДС матери, плода и сочетании ЭДС матери и плода

Энергодефицитные состояния матери			
Прогностический признак	ОР	95% ДИ	Балл для шкалы
Коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов плода в исходном состоянии CV \leq 5,4	2,4751	1,3953 до 4,3905	2
Индекс резистентности артерии пуповины \leq 0,58	2,9300	1,6425 до 5,2270	3
Коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов матери в исходном состоянии CV \leq 7,8	2,8338	1,5803 до 5,0818	3
Интервал RR _{min} матери в период восстановления после ментального теста \leq 531 с	2,3418	1,3148 до 4,1709	2
Энергодефицитные состояния плода			
Прогностический признак	ОР	95% ДИ	Балл для шкалы
Коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов плода в исходном состоянии CV \leq 5,4	2,4666	1,3579 до 4,4806	2
Индекс резистентности артерии пуповины \leq 0,58	3,2892	1,8036 до 5,9983	3
Коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов матери в исходном состоянии CV \leq 7,8	2,3414	1,2440 до 4,4069	2
Интервал RR _{min} матери в период восстановления после ментального теста \leq 531 с	3,8410	2,0487 до 7,2013	4
Энергодефицитные состояния матери и плода			
Прогностический признак	ОР	95% ДИ	Балл для шкалы
Коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов матери в исходном состоянии CV \leq 7,8	3,2330	1,8299 до 5,7120	3
Коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов плода в исходном состоянии CV \leq 5,4	2,8835	1,6486 до 5,0435	3
Индекс резистентности артерии пуповины \leq 0,58	3,0090	1,7080 до 5,3012	3

Таблица 2. Прогностические чувствительность и специфичность для новой шкалы риска неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с ВУИ и ЭДС матери, плода и сочетанными ЭДС состояниями матери и плода

Энергодефицитные состояния матери				
Сумма баллов	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ
\geq 0	100,00	95,0 – 100,0	0,00	0,0 – 5,0
>0	97,22	90,3 – 99,7	22,22	13,3 – 33,6
>2	90,28	81,0 – 96,0	50,00	38,0 – 62,0
>3	81,94	71,1 – 90,0	70,83	58,9 – 81,0
>4	77,78	66,4 – 86,7	75,00	63,4 – 84,5
>5	52,78	40,7 – 64,7	87,50	77,6 – 94,1
>6	50,00	38,0 – 62,0	91,67	82,7 – 96,9
>7	33,33	22,7 – 45,4	94,44	86,4 – 98,5
>8	12,5	5,9 – 22,4	100,00	95,0 – 100,0
>10	0,00	0,0 – 5,0	100,00	95,0 – 100,0
Энергодефицитные состояния плода				
Сумма баллов	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ
\geq 0	100,00	94,5 – 100,0	0,00	0,0 – 5,0
>0	98,46	91,7 – 100,0	22,22	13,3 – 33,6
>2	92,31	83,0 – 97,5	50,00	38,0 – 62,0
>3	90,77	81,0 – 96,5	70,83	58,9 – 81,0
>4	81,54	70,0 – 90,1	75,00	63,4 – 84,5
>5	72,31	59,8 – 82,7	87,50	77,6 – 94,1
>6	58,46	45,6 – 70,6	91,67	82,7 – 96,9
>7	44,62	32,3 – 57,5	94,44	86,4 – 98,5
>11	0,00	0,0 – 5,5	100,00	95,0 – 100,0
Энергодефицитные состояния матери и плода				
Сумма баллов	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ
\geq 0	100,00	95,3 – 100,0	0,00	0,0 – 4,7
>0	94,81	87,2 – 98,6	41,56	30,4 – 53,4
>3	66,23	54,6 – 76,6	93,51	85,5 – 97,9
>6	19,48	11,3 – 30,1	100,00	95,3 – 100,0
>9	0,00	0,0 – 4,7	100,00	95,3 – 100,0

Признак с высокой специфичностью чаще дает истинный результат при наличии отрицательного исхода (обнаруживает отрицательные примеры, т.е. неблагоприятные исходы). Специфичный диагностический тест диагностирует доподлинно больных с высоким риском развития неблагоприятных перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании при значении специфичности более 50%. При показателе специфичности ближе к 100% риск развития события считается очень высоким.

Обсуждение

В результате проведенного исследования получены следующие данные: а) три группы риска развития неблагоприятных перинатальных исходов (НПИ) при наличии ЭДС матери: I – группа низкого риска развития НПИ (0 – 2 баллов); II – группа среднего риска развития НПИ (3 – 5 баллов); III – группа высокого риска развития НПИ (6 – 10 баллов); б) три группы риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при наличии ЭДС плода: I – группа низкого риска развития НПИ (0 – 2 баллов); II – группа среднего риска развития НПИ (3-5 баллов); III – группа высокого риска развития НПИ (6-11 баллов); в) две группы риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при наличии ЭДС и у матери и у плода: I – группа низкого риска развития НПИ (0-3 баллов); II – группа высокого риска развития НПИ (4-9 баллов).

В дальнейшем в ходе исследования проведена проверка работоспособности моделей на независимой выборке пациенток с внутриутробной инфекцией (n=70). Значение χ^2 полученной модели при ЭДС матери составило 51,956 при уровне достоверности $p < 0,0001$. Вероятность правильной классификации модели составила 78,33 %. Значение χ^2 полученной модели при ЭДС плода составило 51,151 при уровне достоверности $p < 0,0001$. Вероятность правильной классификации модели составила 81,11 %. Значение χ^2 полученной модели при ЭДС матери и плода составило 48,408 при уровне достоверности $p < 0,0001$. Вероятность правильной классификации модели составила 77,64 %.

Для наглядного изображения прогностической эффективности новых шкал построены характеристические кривые с оценкой площади под ROC-кривой. У новых прогности-

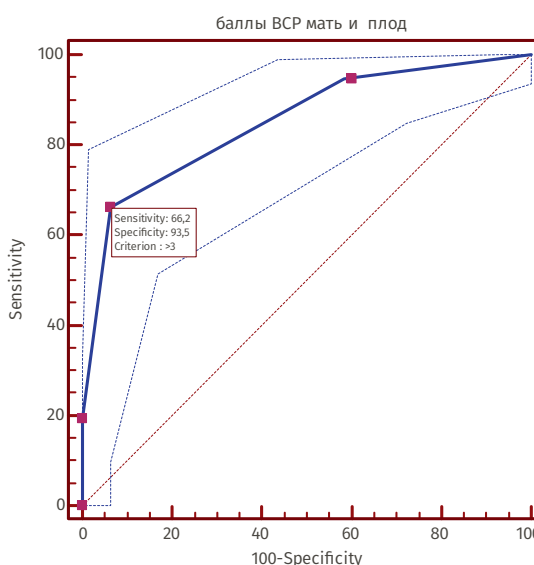
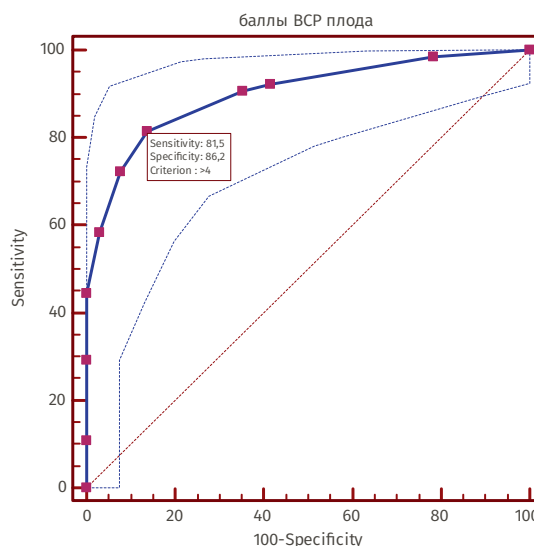
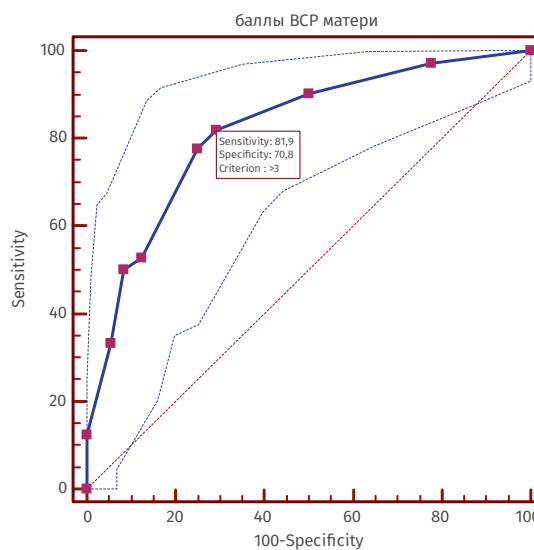


Рисунок 1. Характеристическая ROC-кривая новой модели: а - при ЭДС матери, б - при ЭДС плода, в - при ЭДС матери и плода

Figure 1. ROC curve analysis for assessing sensitivity and specificity of maternal / fetal energy deficiency

ческих шкал площадь под ROC-кривой составила: а) при ЭДС матери – 0,763 (рис. 1а); б) при ЭДС плода – 0,768 (рис.1б); в) при сочетании ЭДС матери и плода – 0,744 (рис.1в).

Для решения поставленной задачи прогнозирования степени риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании путем проведения анализа ВСР матери и плода, определяют коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов плода в исходном состоянии (CVPI), индекс резистентности артерии пуповины (ИР), коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов матери в исходном состоянии (CVMI), интервал RR_{\min} матери в период восстановления после ментального теста (RR_{\min} МПТ), после чего рассчитывают сумму коэффициентов, значимых для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов на основании состояния матери Σ_1 , для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов на основании состояния плода Σ_2 , для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов на основании состояния плода и матери Σ_3 по формулам:

$\Sigma_1 = 2$ (при CV плода в исходном состоянии менее 5,4) + 3 (при ИР менее 0,58) + 3 (при CV матери в исходном состоянии менее 7,8) + 2 (при RR_{\min} матери в исходном состоянии менее 531);

$\Sigma_2 = 2$ (при CV П I менее 5,4) + 3 (при ИР более 0,58) + 2 (при CV M I менее 0,78) + 4 (при RR_{\min} M I менее 531);

$\Sigma_3 = 3$ (при CV П I менее 5,4) + 3 (при CV M I менее 7,8) + 3 (при ИР более 0,58) и

при значениях Σ_1 от 0 до 2 прогнозируют низкий; от 3 до 5 баллов – средний; от 6 до 10 баллов – высокий риск развития неблагоприятных перинатальных исходов;

при значениях Σ_2 от 0 до 2 прогнозируют низкий; от 3 до 5 баллов - средний; от 6 до 11 баллов – высокий риск развития неблагоприятных перинатальных исходов;

при значениях Σ_3 от 0 до 3 прогнозируют низкий, а от 4 до 9 баллов – высокий риск развития неблагоприятных перинатальных исходов.

Заключение

Внутриутробное инфицирование чрезвычайно сложно для диагностики, лечения и прогнозирования перинатальных исходов. Это обусловлено рядом причин: полиэтиологичностью, многофакторным воздействием инфекционного агента на плод, трудностью антенатальной диагностики, отсутствием четких связей тяжести инфекционного заболевания матери и степенью поражения плода, неоднозначным подходом к лечебным и профилактическим мероприятиям у беременных и новорожденных (иммуномодуляция, антибиотикопрофилактика, антибактериальная терапия и др.) Внутриутробные инфекции часто формируют процессы, практически не различимые по результатам объективного обследования и сходные клинически. Тем не менее, у инфицированного плода могут отмечаться как локальные, так и генерализованные поражения. Информативными клиническими симптомами инфицирования плодного яйца являются многоводие, стойкая тахикардия у плода, гипотрофия плода, реже - маловодие. При изучении перинатальных исходов у женщин с высоким риском развития внутриутробной инфекции было отмечено, что ведущими диагнозами были гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, реализация внутриутробного инфицирования, синдром массивной аспирации мекониальными околоплодными водами, морфофункциональная незрелость. Клинические проявления ВУИ чрезвычайно разнообразны, поэтому в современной медицине особое значение имеет разработка наиболее информативных методов ее диагностики и прогнозирования неблагоприятных исходов. Недостатками известных способов прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов является использование единственного показателя индекса напряжения, отсутствие балльной системы шкалы прогноза, в результате чего невозможно разграничить тяжесть ожидаемых отклонений периода адаптации. Предлагаемый способ дает возможность с высокой степенью вероятности прогнозировать степень тяжести ожидаемых перинатальных осложнений при ВУИ и планировать в оптимальные сроки родоразрешение и лечебно-профилактические мероприятия для снижения осложнений у ребенка.

Литература / References:

1. Novikova ON, Mustafina LR, Ushakova GA, Logvinov SV. Perinatal outcomes with an infected placenta. Mother and newborn in Kuzbass. 2015; (2): 14-18. Russian (Новикова О.Н., Мустафина Л.Р., Ушакова Г.А., Логвинов С.В. Перинатальные исходы при инфицированной плаценте // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2015. №2. С.14-18).
2. Blencowe H, Cousens S. Addressing the challenge of neonatal mortality. *Trop. Med. Int. Health*. 2013; 18 (3): 303-312.
3. Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian. J. Pediatr.* 2011; 78 (1): 88-95.
4. Petit E, Abergel A, Dedet B, Subtil D. The role of infection in preterm birth. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2012; 41 (1): 14-25.
5. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 17 (1): 12-19.
6. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26 (1): 86-102.
7. Astakhov AA, Astakhov IA. Concept of blood circulation regulation for Anesthesiologists and Resuscitation. Slow oscillatory processes in humans and II School on nonlinear dynamics in physiology and medicine: Coll. scientific. tr. IV All-Russia. Symp. Novokuznetsk. 2005. p.230-234. Russian (Астахов А.А., Астахов И.А. Концепции регуляции кровообращения для анестезиологов и реаниматологов // *Медленные колебательные процессы в организме человека и II школа по нелинейной динамике в физиологии и медицине: сб. науч. тр. IV Всерос. симп. Новокузнецк*. 2005. С. 230-234).
8. Baevsky PM, Ivanov GG. Heart Rate Variability: theoretical aspects and clinical applications. M.: Medicine, 2000. 78 p. Russian (Баевский П.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Медицина. 2000. 78 с).
9. Regulatory and adaptation processes in the mother - placenta - fetus in physiological and complicated pregnancy / G.A.Ushakova [et al.]; ed. G.A. Ushakova. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat, 2015. 283p. Russian (Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать – плацента – плод при физиологической и осложненной беременности / Г.А. Ушакова [и др.]; под ред. Г.А.Ушаковой. Кемерово: Кузбассвуиздат, 2015. 283 с.)
10. Fleischman AN. Energy deficient state, neurovegetative regulation of physiological functions and the variability of the heart. In: Slow oscillatory processes in humans and II School on nonlinear dynamics in physiology and medicine: Coll. scientific. tr. IV All-Russian. Symp. Novokuznetsk. 2005. p.10-19. Russian (Флейшман А.Н. Энергодефицитные состояния, нейровегетативная регуляция физиологических функций и вариабельность ритма сердца // *Медленные колебательные процессы в организме человека и II школа по нелинейной динамике в физиологии и медицине: сб. науч. тр. IV Всерос. симп. Новокузнецк*. 2005. С.10-19).
11. Fleischmann AN. Heart rate variability and slow oscillations hemodynamics: nonlinear phenomena in clinical practice. Novosibirsk: Publishing House of the SB RAS. 2009. 194 p. Russian (Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: Изд-во СОРАН. 2009. 194 с).
12. Tsirelnikov NI. Placenta and fetal relationships as a basis for the development and differentiation of definitive organs and tissues. *Arch. pathology*. 2005; 67 (1): 54-58. Russian (Цирельников Н.И. Плацентарно-плодные взаимоотношения как основа развития и дифференцировки definitive органов и тканей. // *Арх. патологии*. 2005. Т. 67, № 1. С. 54-58).
13. Novikova ON. Functional and morphological condition of the fetoplacental complex at pregnant women with the becoming infected of fetal egg. *Mother and child in the Kuzbass*. 2012; (1): 48-53. Russian (Новикова О.Н. Функциональное и морфологическое состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с инфицированным плодным яйцом // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012. №1. С. 48-53).
14. Heart rate variability. Measurement Standards of physiological interpretation, and clinical use / working group of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. St. Petersburg, 2000. 63 p. (Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения физиологической интерпретации и клинического использования / Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии. СПб. 2000. 63 с).
15. Katashinskaya-Zvezdina EV, Bakanina NA, Fleischmann AN. The Study of the effectiveness of different options for maintenance the pregnancy by using valuation neuroautonomic software for analysis of heart rate variability. In: Slow oscillatory processes in the body human. Theoretical and applied aspects of nonlinear hemodynamics in physiology and medicine: Coll. scientific. tr. VI All-Russia. Symp. and IV School-Seminar with Intern. Participation. Novokuznetsk: IzdKuzGPA, 2011. p. 126-138. Russian (Каташинская-Звездина Е.В., Баканина Н.А., Флейшман А.Н. Исследование эффективности различных вариантов сопровождения беременности с использованием оценки нейровегетативного обеспечения по анализу вариабельности ритма сердца // *Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной гемодинамики в физиологии и медицине: сб. науч. тр. VI Всерос. симп. и IV Школы-семинара с междунар. участием*. Новокузнецк: Изд-во КузГПА. 2011. С. 126-138).
16. Ushakova GA. Gravidamy homeostasis (homeokinesis), methodological approaches and research methods. *Achievements of the modern natural sciences*. 2011; (2): 38-41. Russian (Ушакова Г.А. Гравидарный гомеостаз (гомеокинез), методологические подходы и методы исследования // *Успехи современного естествознания*. 2011. № 2. С. 38-41).
17. Retz JV, Ushakova GA. A method for diagnosing the physiological course of pregnancy and forms of chronic placental insufficiency / Patent № 2232161 of the Federal Service for Intellectual Property, Patents and Trademarks on 27.08.2008, Moscow. Russian (Рец Ю.В., Ушакова Г.А. Способ диагностики физиологического течения беременности и формы хронической фетоплацентарной недостаточности / Патент № 2232161 Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам от 27.08.2008, Москва).
18. Retz JV, Ushakova GA. A method of predicting the course of pregnancy / Patent № 2290861 of the Federal Service for Intellectual Property, Patents and Trademarks of 10.01.2007, Moscow. Russian (Рец Ю.В., Ушакова Г.А. Способ прогнозирования течения беременности / Патент № 2290861 Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам от 10.01.2007, Москва).
19. Official registration certificate «Fetal» № 2005613111 of the Federal Service for Intellectual Property, Patents and Trade marks on 29.11.05, Moscow. Russian (Свидетельство об официальной регистрации «Fetal» № 2005613111 Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам от 29.11.2005, Москва).

Сведения об авторах

Новикова Оксана Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Ушакова Галина Александровна – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия.

Authors

Prof. Oksana N. Novikova, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

Prof. Galina A. Ushakova, MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Новикова Оксана Николаевна,
ул. Ворошилова 22а, Кемерово, 650056, Россия
E-mail: oxana777_07@mail.ru

Corresponding author:

Prof. Oksana N. Novikova,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056,
Russian Federation
E-mail: oxana777_07@mail.ru