

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 048965

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2025.02.07

(21) Номер заявки
202491039

(22) Дата подачи заявки
2024.04.22

(51) Int. Cl. G01N 33/50 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

(43) 2025.02.06

(96) 2024/ЕА/0023 (ВУ) 2024.04.22

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:

ГАНЧАР ЕЛЕНА ПЕТРОВНА;
ГУТИКОВА ЛЮДМИЛА
ВИТОЛЬДОВНА; НАУМОВ
АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ;
ДОРОШЕНКО ЕВГЕНИЙ
МИХАЙЛОВИЧ; СМИРНОВ
ВИТАЛИЙ ЮРЬЕВИЧ (ВУ)

(56) RU-A-2009140816

RU-C1-2593981

WO-A1-2015067857

WALLES B. ET AL., Maternal health care program and markers for late fetal death, ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA, 1994, vol. 73, no. 10, p.773-778. doi: 10.3109/00016349409072503 реферат

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству. У беременной женщины в III триместре в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием флюоресценции определяют концентрации таурина и метионина, полученные результаты подставляют в формулу

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где p - вероятность антенатальной гибели плода; $z = -2,47 - 0,106 \times [\text{Tau}] + 0,244 \times [\text{Met}]$; [Tau] - концентрация таурина (мкмоль/л); [Met] - концентрация метионина (мкмоль/л); e - основание натурального логарифма ($e = 2,718$). При значении p более 0,569 прогнозируют высокую вероятность антенатальной гибели плода, что позволит оптимизировать и персонифицировать акушерскую тактику, направленную на снижение вероятности реализации неблагоприятного прогноза.

B1

048965

048965

B1

Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству, и может использоваться для прогнозирования антенатальной гибели плода в III триместре беременности.

Профилактика репродуктивных потерь является одной из актуальных проблем современного акушерства и находится под постоянным вниманием ведущих отечественных и мировых научных школ. Особую значимость эта проблема приобрела в последние годы в связи со снижением уровня рождаемости и ростом показателя естественной убыли населения. На сегодняшний день сохранение репродуктивного здоровья женщины является приоритетной государственной задачей и рассматривается как важнейшая общемедицинская и социальная проблема [1, 2]. Антенатальная гибель плода является актуальной, социально значимой проблемой в современном акушерстве [3, 4]. Уровень антенатальной гибели плода остается высоким и составляет почти 50% в структуре перинатальных потерь. Мертворождаемость является одной из неотложных проблем, и является ключевым показателем здоровья женщин и их качества при беременности и родах [5-7]. Во многих странах показатель уровня смертности превышает уровень рождаемости. В сложившейся ситуации весьма значимую роль играет перинатальная смертность [8, 9]. К сожалению, до настоящего времени проблема антенатальной гибели плода является полиэтиологичной и неоднозначной проблемой, в том числе в плане выработки единых подходов к профилактике и акушерской тактике [10].

Известен способ индивидуального прогнозирования антенатальной гибели плода, при котором у беременных на 32 неделе гестации выявляют наличие факторов, оказывающих влияние на течение и исход беременности: социально-биологические факторы, общий и акушерско-гинекологический анамнез, экстрагенитальные заболевания, особенности и осложнения настоящей беременности, состояние плода, результаты клинико-лабораторно-инструментального обследования беременных, ятрогенные дефекты при ведении настоящей беременности. Определяют в баллах в соответствии с прогностической таблицей антенатальной гибели плода их прогностические коэффициенты, обозначаемые знаком "+" в случае агрессивного характера фактора и знаком "-" в случае его протективного характера. Полученные прогностические коэффициенты суммируют. При сумме баллов "+13 или больше" прогнозируют антенатальную гибель плода. При этом два раза в неделю проводят мониторинг состояния плода с помощью кардиотокографии и один раз в неделю оценивают биофизический профиль плода [11].

Недостатком данного способа является его трудоемкость и сложность в расчетах: в предложенных таблицах предлагается 107 параметров для анализа, каждый из которых имеет свой коэффициент.

Известен способ раннего прогнозирования антенатальных потерь в I триместре беременности, заключающийся в определении ряда признаков, имеющих взаимосвязь с формированием первичной фетоплацентарной недостаточности, следствием которой является антенатальная гибель плода, а именно X1 - хронический эндометрит, X2 - носительство TORCH-инфекции, X3 - рубец на матке, X4 - группа крови, X5 - воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), X6 - хламидиоз, X7 - самопроизвольный выкидыш, X8 - Rh-фактор, X9 - заболевания CCC, X10 - анемия и коэффициентов линейных классификационных функций, полученных при дискриминантном анализе, отличающийся тем, что рассчитываются и сравниваются прогностические коэффициенты F1 и F2 по формулам:

$$F1 = -0.590 + 0.301 \times X1 + 0.265 \times X2 + 0.482 \times X3 - 0.403 \times X4 - 0.399 \times X5 + 0.394 \times X6 -$$

$$0.365 \times X7 + 0.220 \times X8 - 0.247 \times X9 + 0.164 \times X10,$$

$$F2 = -2.087 - 0.666 \times X1 - 0.638 \times X2 - 0.875 \times X3 + 0.880 \times X4 + 0.750 \times X5 - 0.734 \times X6 + 0.653 \times X7 -$$

$$0.365 \times X8 + 0.468 \times X9 - 0.401 \times X10,$$

при $F1 > F2$ беременная относится к группе высокого риска репродуктивных потерь, при $F2 > F1$ данную пациентку можно отнести в группу с физиологическим течением беременности [12].

Недостатками данного способа является то, что показатели, используемые в формуле, неспецифичны и более коррелируют с невынашиванием беременности (хронический эндометрит, носительство TORCH-инфекции, хламидиоз, ВЗОМТ); не учитывается влияние неблагоприятных факторов во II, III триместре беременности, которые могут приводить к тяжелым плацентарным нарушениям и антенатальной гибели плода.

Наиболее близким к заявляемому, является способ прогнозирования антенатальной гибели плода путем исследования крови беременной, отличающийся тем, что в сыворотке крови беременных (начиная с 22-23 недель гестации) определяют уровень Д-димера, и при его значении 400-740 нг/мл прогнозируют антенатальную гибель плода [13].

Существенным недостатком известного способа является неспецифичность предложенного маркера для прогнозирования конкретного варианта перинатального исхода - антенатальной гибели плода, обусловленная способностью Д-димера к повышению в сыворотке крови беременных при вызывающих гиперкоагуляцию осложнениях гестации, таких как пре-эклампсия, преждевременная отслойка плаценты и экстрагенитальных заболеваниях беременных (сахарный диабет, заболевания почек). В связи с этим повышение уровня Д-димера в сыворотке крови беременных не следует рассматривать как прогностический критерий возможной угрозы антенатальной гибели плода.

Задачей настоящего изобретения является расширение арсенала способов прогнозирования антенатальной

тальной гибели плода в III триместре беременности, обладающих высокой точностью и объективностью.

Поставленная задача решается путем исследования крови беременной, при этом отличие состоит в том, что у женщины в III триместре беременности в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием флуоресценции определяют концентрации таурина и метионина, полученные результаты подставляют в формулу

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где p - вероятность антенатальной гибели плода;

$z = -2,47 - 0,106 \times [\text{Tau}] + 0,244 \times [\text{Met}]$;

$[\text{Tau}]$ - концентрация таурина (мкмоль/л);

$[\text{Met}]$ - концентрация метионина (мкмоль/л);

e - основание натурального логарифма ($e = 2,718$).

При расчетном значении p более 0,569 прогнозируют высокую вероятность антенатальной гибели плода.

Способ осуществляют следующим образом. У женщины в III триместре беременности в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с детектированием флуоресценции определяют концентрации таурина (Tau) (мкмоль/л) и метионина Met (мкмоль/л). Полученные результаты подставляют в формулу

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где p - вероятность антенатальной гибели плода;

$z = -2,47 - 0,106 \times [\text{Tau}] + 0,244 \times [\text{Met}]$;

$[\text{Tau}]$ - концентрация таурина (мкмоль/л);

$[\text{Met}]$ - концентрация метионина (мкмоль/л);

e - основание натурального логарифма ($e = 2,718$).

При расчетном значении $p > 0,569$ прогнозируют высокую вероятность антенатальной гибели плода.

Приводим доказательства возможности осуществления изобретения.

В исследование было включено 34 пациента: 1-ю группу (основную) составили 12 пациентов, у которых произошла антенатальная гибель плода в III триместре беременности; 2-ю группу (контрольную) - 22 женщины с физиологическим течением беременности и рождением новорожденного, без признаков хронической гипоксии.

У всех женщин в III триместре беременности в плазме крови методом ВЭЖХ на хроматографической системе Agilent 1100 с детектированием флуоресценции определяли содержание свободных аминокислот, их производных и метаболитов в плазме крови. Определялась концентрация цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), цистеинсульфиновая кислота (CSA), аспартата (Asp), глутатиона (GSH), гомоцистеиновой кислоты (HCA), глутамата (Glu), аспарагина (Asn), серина (Ser), гомосерина (HoSer), α-аминоадипиновой кислоты (αAAA), глутамина (Gln), гистидина (His), треонина (Thr), 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis), глицина (Gly), фосфоэтанолamina (PEA), цитруллина (Citr), аргинина (Arg), ансерина (Ans), аланина (Ala), β-аланина (βAla), карнозина (Car), таурина (Tau), пшотаурина (HrTau), ассиметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA), α-аминомасляной кислоты (αABA), β-аминомасляной кислоты (βABA), γ-аминомасляной кислоты (GABA), тирозина (Tyr), этаноламина (EA), валина (Val), метионина (Met), цистатионина (Ctn), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), оксализина (HLys), орнитина (Orn). Статистические расчеты сделаны с помощью программы STATISTICA 10.0 (SN-AXAR207F394425FA-Q). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Пациенты, включенные в исследование, не имели значимых различий по возрасту, социально-экономическому статусу ($p > 0,05$). Гестационный срок при родоразрешении в основной группе составил 35,6 (33,2-38,2) недели, в контрольной группе - 39,5 (38,5-39,4) ($p < 0,05$).

На следующем этапе исследования был проведен анализ содержания 48 аминокислот, их производных и метаболитов в плазме крови обследованных пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Содержание свободных аминокислот, их производных и метаболитов
в сравниваемых группах, мкмоль/л

Показатель	Контрольная группа, n=22	Основная группа n=12
Цистеиновая кислота (CA)	1,26 [0,808-1,67]	0,693 [0,306-0,846]*
Фосфосерин (PSer)	0,788 [0,541-1,05]	0,554 [0,399-0,797]
Цистеинсульфиновая кислота (CSA)	2,24 [0,82-3,11]	1,62 [0,657-2,72]
Аспарат (Asp)	296 [211-350]	169 [158-254]*
Глутатион (GSH)	2,34 [1,74-3,93]	6,99 [6,04-8,33]*
Гомоцистеиновая кислота (HCA)	0,0961 [0,0553-0,151]	0,0929 [0,0673-0,142]
Глутамат (Glu)	925 [762-1003]	582 [508-662]*
Аспарагин (Asn)	91,2 [59,7-119]	105 [94,9-115]
Серин (Ser)	329 [276-385]	271 [250-313]
А-аминоадипиновая кислота (aAAA),	4,71 [3,73-5,33]	3,57 [3,37-4,73]
Глутамин (Gln)	586 [321-746]	652 [596-758]
Гистидин (His)	86,5 [67,1-100]	92,7 [80,9-99,3]
Гомосерин (HoSer)	0,176 [0,106-0,242]	0,157 [0,134-0,233]
3-метилгистидин (3MHis)	0,684 [0,53-1,37]	1,58 [1,18-2,49]*
Глицин (Gly)	183 [141-202]	145 [119-163]
Фосфозаноламин (PEA)	0,298 [0,11-0,421]	0,146 [0,0689-0,371]
Треонин (Thr)	547 [398-605]	519 [495-603]
1-метилгистидин (1MHis)	2,14 [1,52-2,84]	1,77 [1,52-2,29]
Цитруллин (Citr)	37,8 [30,9-45,7]	39,9 [34,5-46,5]
Аргинин (Arg)	176 [138-190]	157 [148-176]
Ансерин (Ans)	1,27 [0,619-3,13]	1,87 [1,19-3,42]
β-аланин (bAla)	2,43 [1,85-3,08]	2,13 [1,59-2,6]
Карнозин (Car)	0,67 [0,42-0,796]	1,03 [0,836-1,26]*
Гипотаурин (HrTau)	0,758 [0,384-1,11]	0,603 [0,505-0,755]
Аланин (Ala)	1168 [1091-1369]	1223 [1061-1400]
Таурин (Tau)	90,4 [54,4-125]	57,6 [51,4-76,7]*
Ассиметричный диметиларгинин (ADMA)	1,2 [1,1-1,62]	1,32 [1,13-1,53]
Ссиметричный диметиларгинин (SDMA)	0,619 [0,442-0,866]	0,529 [0,455-0,637]
В-аминомасляная кислота (βABA),	1,43 [1-1,9]	1,36 [1,02-2,04]
γ-аминомасляная кислота (GABA),	1,03 [0,707-2,31]	1,24 [0,686-2,07]
Тирозин (Tyr)	111 [84,8-129]	106 [97,7-118]
А-аминомасляная кислота (αABA)	45,6 [33-67]	40 [34,1-49,1]
Этаноламин (EA)	10,7 [7,79-13,5]	10,6 [8,66-12,8]
Валин (Val),	616 [542-792]	559 [512-631]
Метионин (Met)	45,3 [27,5-55,6]	49,2 [45,3-53,5]
Цистатионин (Ctn)	12,2 [5,36-30,5]	11,9 [9,39-15,5]
Триптофан (Trp)	148 [89,1-175]	156 [129-172]
Фенилаланин (Phe)	239 [166-274]	173 [158-201]
Изолейцин (Ile)	181 [127-203]	149 [132-175]
Лейцин (Leu)	298 [253-362]	259 [223-319]
Оксилизин (HLys)	6,18 [2,55-7,66]	3,96 [2,72-4,71]
Орнитин (Orn)	102 [64,3-146]	67,9 [60,2-83,2]
Лизин (Lys)	645 [518-774]	562 [531-662]

Примечание:

данные представлены в виде медианы, 25-й и 75%-й процентиля;

* - статистически значимые различия (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$).

При анализе полученных данных было выявлено, что концентрация 7 параметров в сравниваемых группах статистически значимо различается: концентрация цистеиновой кислоты (CA), аспартата (Asp), глутатиона (GSH), глутамата (Glu), 3-метилгистидина (3MHis), карнозина (Car), таурина (Tau).

С целью выявления признаков, ассоциированных с антенатальной гибелью плода, была выполнена множественная логистическая регрессия исследуемых показателей. Снижение количества переменных модели, без существенного снижения её прогностической значимости, являлось важной задачей данного этапа. Для этого с помощью процедуры Боруа провели предварительный отбор переменных.

Значимости переменных в порядке их убывания представлены на фиг. 1.

Для дальнейшего анализа были отобраны показатели со значимостью $> 5,0$. Сравнение многофак-

торных регрессионных моделей, построенных с использованием переменных из этого списка, по минимальной величине AIC (информационного критерия Акаике) и имеющих достоверные коэффициенты регрессии позволило выбрать только одну, наиболее оптимальную модель. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Независимый параметр	Параметр регрессионного уравнения (в)	Стандартная ошибка	Тест Вальда	p	Отношение шансов (ОШ)
	-2,47	2,64	-0,935	0,35	
Tau	-0,106	0,0382	-2,78	0,00544	0,96 (0,9-3,1)
Met	0,244	0,0996	2,45	0,0142	1,13 (1,01-1,25)

Эффективность дихотомического диагностического теста представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты дихотомического диагностического теста Юдена

	Показатель	Границы 95% доверительного интервала, нижняя	Границы 95% доверительного интервала, верхняя
Точка разделения	0,569	-	-
Se (чувствительность)	0,955	0,772	0,999
Sp (специфичность)	0,917	0,615	0,998
PPV (прогностическая ценность положительного результата)	0,955	0,753	0,999
NPV (прогностическая ценность отрицательного результата)	0,917	0,639	0,998
DLR.Positive (положительное отношение правдоподобия)	11,5	1,75	75
DLR.Negative (отрицательное отношение правдоподобия)	0,0496	0,00725	0,339

Точка разделения определялась тестом Юдена (фиг. 2).

Прогностическая эффективность полученной модели была оценена при помощи ROC-анализа. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,928 [95% ДИ 0,807; 1,0] (фиг. 3).

Оценку риска антенатальной гибели плода можно вычислить по формуле, полученной на основании построенной регрессионной модели:

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

где p - вероятность антенатальной гибели плода;

$z = -2,47 - 0,106 \times [\text{Tau}] + 0,244 \times [\text{Met}]$;

[Tau] - концентрация таурина (мкмоль/л);

[Met] - концентрация метионина (мкмоль/л);

e - основание натурального логарифма (e = 2,718).

При расчетном значении $p > 0,569$ прогнозируют высокую вероятность антенатальной гибели плода. Чувствительность способа - 95,5%, специфичность - 91,7%.

На фиг. 1 показано графическое изображение переменных в порядке убывания.

На фиг. 2 - графическое изображение точки разделения.

На фиг. 3 представлен ROC-анализ - прогностическая эффективность полученной модели.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

Пример 1. Пациентка М., 29 лет, повторно беременная первородящая, с отягощенным акушерским анамнезом. Срок беременности 33 недели. Беременность отягощена угрозой прерывания в I-ом и III-м триместрах. Состояние женщины перед обследованием удовлетворительное. Жалоб нет. Предлежание плода головное. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 144 уд. в мин. Данные УЗИ и доплерометрии в пределах нормы. Концентрация таурина (Tau) - 51,4 мкмоль/л, метионина (Met) - 52,3 мкмоль/л. Получен результат по предложенной формуле $p=0,992$, что соответствует высокому риску антенатальной гибели плода. Диагностирована антенатальная гибель плода в 35 недель 4 дня, масса плода - 2650 г, длина - 45 см.

Пример 2. Пациентка Х., 24 года, повторно беременная первородящая, с отягощенным акушерским анамнезом. Срок беременности 32-33 недели. Беременность отягощена угрозой прерывания, ОРВИ - в I-ом триместре; анемией I степени, ожирением I степени, хроническим пелонефритом в стадии ремиссии. Состояние женщины перед обследованием удовлетворительное. Жалоб нет. Предлежание плода головное. Сердцебиение плода 148 уд. в мин, ясное, ритмичное. Концентрация таурина (Tau) - 111 мкмоль/л, метионина (Met) - 30,1 мкмоль/л. Получен результат по формуле $p=0,127$, что соответствует низкому риску антенатальной гибели плода. Роды через естественные родовые пути в 38-39 недель. Родился до-

ношенный ребенок с массой 3470 г, длиной 52 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Приведенные примеры подтверждают высокую эффективность предлагаемого способа, при этом достаточно однократного обследования женщин в III триместре беременности.

Таким образом, на основании изучения метаболического профиля у беременных в III триместре создан новый высокоточный метод прогнозирования антенатальной гибели плода с чувствительностью - 95,5%, специфичностью - 91,7%, что позволит оптимизировать и персонифицировать акушерскую тактику, направленную на снижение вероятности реализации неблагоприятного прогноза.

Литература

1. Стрижаков, А.Н. Этиология и патогенез антенатальной гибели плода / Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Попова Ю.Ю. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012. - Т. 11, № 3. - С. 31-40.
2. Беженарь, В.Ф. Беременность «высокого риска» и перинатальные потери / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, С.Г. Григорьев // Акушерство и гинекология. - 2020. - №3. - С.42-47. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.42-47>.
3. Антенатальная гибель плода: нерешенные вопросы / И.И. Иванов, Е.Н. Ляшенко, Н.В. Косолапова и др. // Таврический медико-биологический вестник. - 2020. - №23(1). - С.37-41. <https://dx.doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-1-37-41>.
4. Сравнительный анализ причин мертворождения в Российской Федерации в 2019 и 2020 годах / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, А.А. Чаусов, М.П. Шувалова // Акушерство и гинекология. - 2022. - №2. - С.80-90. <http://doi.org/10.18565/aig.2022.2.80-90>.
5. Волков, В.Г. Современные взгляды на проблему классификации и определения причин мертворождения / В.Г. Волков, М.В. Кастор // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2020. - №20 (3). - С.29-34. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202003129>.
6. Антенатальная гибель плода: клинико-биохимические параллели и особенности родоразрешения / Ю.К. Гусак, В.Г. Чикин, А.В. Хованов и др. // Главный врач Юга России. - 2020. - №5 (75). - С.18-23.
7. Антенатальная гибель плода: возможные причины и анализ / А.Б. Сексенова, Ж.О. Бузумова, Ж.У. Базарбаева и др. // Вестник КазНМУ. - 2017. - №3. - С.11-13.
8. Иванова, Л.А. Особенности строения плацентарного комплекса и основные причины перинатальных потерь / Л.А. Иванова, Е.В. Титкова // Педиатр. - 2018. - №9 (1). - С.5-10. <https://doi.org/10.17816/PED915-10>.
9. Баринаева, И.В. Патогенез антенатальной смерти: фенотипы плодовых потерь и танатогенез / И.В. Баринаева // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - №15(1). - С.68-78. <https://doi.org/10.17116/rosakush201515168-76>.
10. Антенатальные и интранатальные факторы риска, ассоциированные с гипоксией плода в родах / О.Р. Баев, А.М. Приходько, М.М. Зиганшина и др. // Акушерство и гинекология. - 2022. - №8. - С.47-53. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.47-53>.
11. RU 2 593 981, опубл.10.08.2016.
12. RU 2014 102 019, опубл. 27.07.2015.
13. RU 2009140816, опубл. 05.10.2011.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ прогнозирования антенатальной гибели плода в III триместре беременности, включающий исследования крови беременной, отличающийся тем, что в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием флуоресценции определяют концентрации таурина и метионина, полученные результаты подставляют в формулу

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где p - вероятность антенатальной гибели плода;

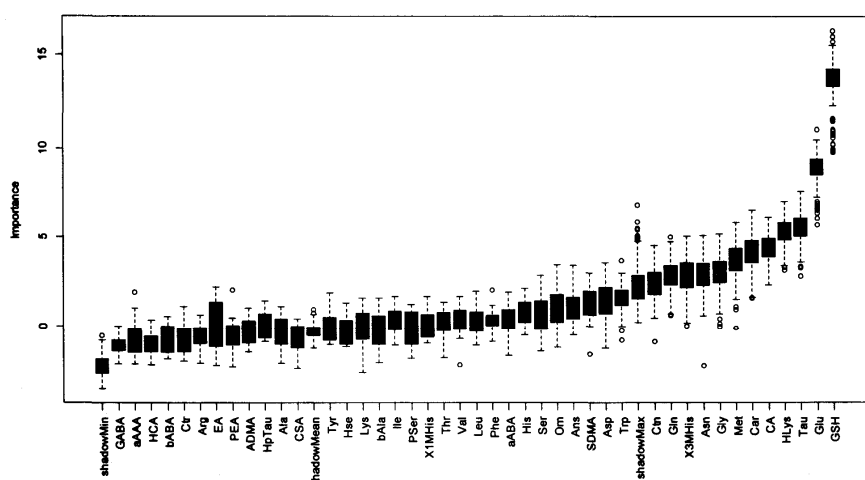
$z = -2,47 - 0,106 \times [\text{Tau}] + 0,244 \times [\text{Met}]$;

$[\text{Tau}]$ - концентрация таурина (мкмоль/л);

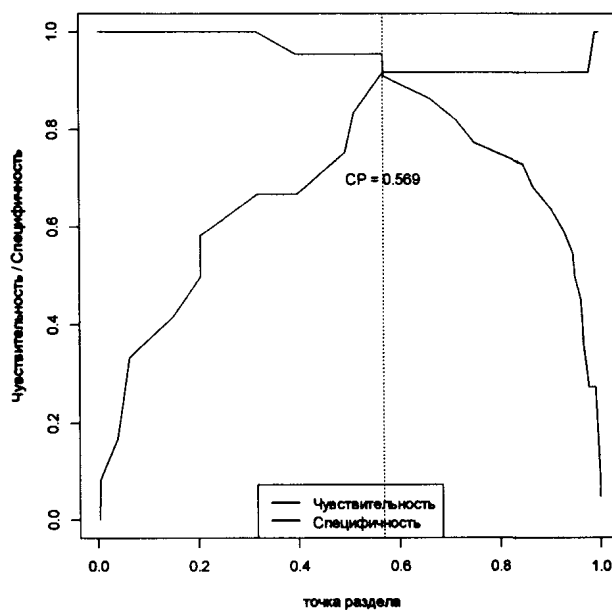
$[\text{Met}]$ - концентрация метионина (мкмоль/л);

e - основание натурального логарифма ($e = 2,718$),

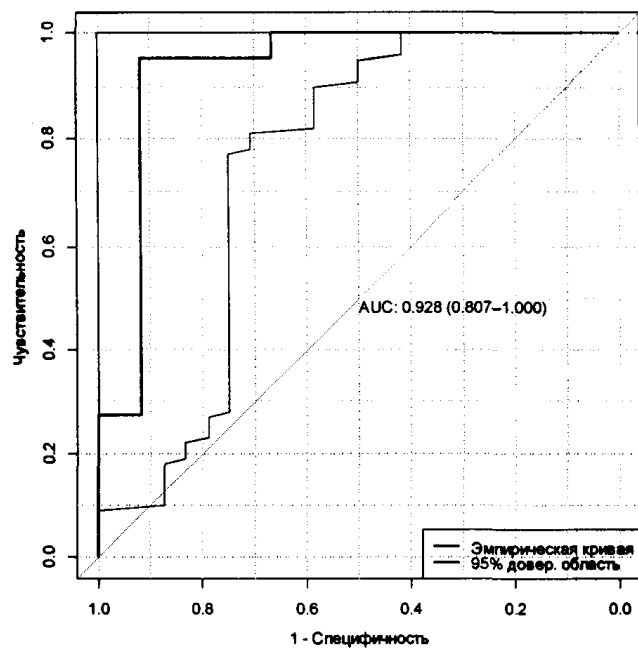
и при расчетном значении p более 0,569 прогнозируют высокую вероятность антенатальной гибели плода.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

