

## **НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**Ю. В. Тезиков, В. А. Мельников, И. С. Липатов**

*Самарский государственный медицинский университет*

Для оптимизации ведения беременных женщин группы высокого риска по плацентарной недостаточности предлагается клинический алгоритм, разработанный для модифицированной шкалы диагностики плацентарной недостаточности. Для разработки алгоритма и его апробации в клинических условиях обследованы 1192 беременные женщины, их плоды и новорожденные. Анализ состояния новорожденных показал более благоприятные перинатальные исходы при ведении беременных женщин по разработанному клиническому алгоритму.

*Ключевые слова:* плацентарная недостаточность, апоптоз, диагностика, алгоритм.

## **NEW APPROACHES TO MANAGING PREGNANT WOMEN WITH PLACENTAL INSUFFICIENCY**

**Y. V. Tezikov, V. A. Melnikov, I. S. Lipatov**

For optimization of management of pregnant women group of high risk for placental insufficiency a clinical algorithm is proposed that was developed for a modified scale of diagnostics of placental insufficiency. For development of the algorithm and its approbation in clinical conditions, 1192 pregnant women and their newborns were observed. The analysis of the condition of newborns has shown favorable perinatal outcomes upon managing pregnant women according to the developed clinical algorithm.

*Key words:* placental insufficiency, apoptosis, diagnosis, algorithm.

Отсутствие в настоящее время общепризнанного алгоритма оценки состояния фетоплацентарного комплекса (ФПК), хаотичное применение различных методов диагностики плацентарной недостаточности (ПН) приводит к неблагоприятным перинатальным исходам [3]. Механизмы плацентарной защиты от повреждающих факторов многообразны, однако, среди них особую роль играют такие общебиологические феномены, как апоптоз и клеточная пролиферация [4]. Отсутствие данных о взаимосвязи нарушений регуляции процессов апоптоза и клеточной пролиферации в формировании акушерской патологии делает необходимым дальнейшее изучение этой проблемы, что позволит значительно расширить методическую базу для решения важных демографических задач.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Разработка программы ведения беременных женщин группы высокого риска реализации плацентарной недостаточности для оптимизации акушерской тактики и улучшения перинатальных исходов.

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для реализации поставленной цели в динамике третьего триместра гестации обследованы 1192 беременные женщины, их плоды и новорожденные. Исследование проведено в три этапа.

На первом этапе исследования у 92 беременных женщин проведено определение в крови маркеров апоптоза (МА): содержания лимфоцитов с феноти-

пом CD95+ (Fas/APO-1/CD95 — мембранный рецептор инициации апоптоза), концентрации фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$  — «лиганд смерти» семейства фактора некроза опухоли). Параллельно в сыворотке крови беременных определяли уровень фактора роста плаценты (ФРП), который является разновидностью сосудисто-эндотелиального фактора роста. На данном этапе исследования были сформированы 2 группы сравнения: I группу составили 72 женщины с ПН; II группу — 20 здоровых беременных женщин (контроль). Ретроспективно МА и клеточной пролиферации в крови сопоставлялись со степенью ПН, выявленной на основании гистологического исследования последа [2]. Идентификацию лимфоцитов с фенотипом CD95+ осуществляли стандартным методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов человека, меченных FITS Fab фрагментами антимышиных иммуноглобулинов производства «МедБиоСпектр» (Россия). ФНО $\alpha$  в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов, выпускаемых ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург, 2004). Определение в сыворотке крови уровня ФРП осуществляли иммуноферментным методом с помощью набора «P/D systems» (Великобритания).

Для разработки клинического алгоритма ведения беременных группы высокого риска по ПН на втором этапе исследования проведена апробация балльной шкалы диагностики ПН, модифицированной с учетом МА и клеточной пролиферации. В качестве

базовой использована шкала, разработанная на кафедре акушерства и гинекологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова [1], в которой учитываются лишь ультразвуковые параметры (сердечная, дыхательная, двигательная активность плода, его размеры и тонус, исследование плаценты и околоплодных вод). Каждый параметр оценивали от 5 до 0 баллов в соответствии с выявленными доминирующими признаками. Показатель ПН является среднеарифметическим значением суммы баллов по каждому параметру. Для сравнения точности диагностики степени тяжести ПН во время беременности были сформированы 3 группы сравнения: I группу составили 100 беременных женщин группы высокого риска по ПН, которым оценка ФПК проводилась по базовой балльной шкале оценки ПН; II группу — 100 беременных женщин группы высокого риска по ПН, которым оценка ФПК проводилась с использованием модифицированной шкалы; III группу — составили 100 беременных женщин группы высокого риска по ПН, которым обследование проводилось без определенного алгоритма. Окончательная верификация диагноза ПН и степени ее тяжести осуществлялась на основании морфологического исследования последа [2].

На третьем этапе исследования проведена сравнительная оценка перинатальных исходов при ведении беременных групп высокого риска по ПН с использованием клинических алгоритмов, основанных на базовой (400 беременных — I группа сравнения) и модифицированной (400 беременных — II группа сравнения) балльных шкалах диагностики ПН.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, в третьем триместре физиологической и осложненной ПН беременности выявлены достоверные различия в содержании периферических лимфоцитов с фенотипом CD95+, ФНО $\alpha$  и ФРП.

Критериями развития ПН в третьем триместре гестации являются нарастание содержания в периферической крови беременных лимфоцитов, экспрессирующих Fas/APO-1/CD 95-рецептор, с  $36,4 \pm 3,3$  %, повышение сывороточной концентрации ФНО $\alpha$  с  $(258 \pm 23)$  пкг/мл, понижение сывороточной концентрации ФРП с  $(282 \pm 23)$  пкг/мл.

Динамика изменений МА (лимфоциты CD95+, ФНО $\alpha$ ) и клеточной пролиферации ФРП возрастает по мере увеличения тяжести ПН: при физиологической гестации данные показатели соответствуют  $(21,7 \pm 2,1)$  %,  $(88 \pm 11)$  пкг/мл,  $(388 \pm 16)$  пкг/мл; при компенсированной ПН —  $(36,4 \pm 3,3)$  %,  $(258 \pm 23)$  пкг/мл,  $(282 \pm 23)$  пкг/мл; при субкомпенсированной ПН —  $(52,6 \pm 3,5)$  %,  $(805 \pm 99)$  пкг/мл,  $(182 \pm 13)$  пкг/мл; при

декомпенсированной ПН —  $(68,4 \pm 3,6)$  %,  $(1426 \pm 126)$  пкг/мл,  $(139 \pm 9)$  пкг/мл.

Результаты, полученные в ходе первого этапа исследования, позволили обосновать включение разработанных критериев ПН и степени ее тяжести (МА, ФРП) в программу диагностики данного осложнения беременности с целью повышения ее точности (модифицированная балльная шкала диагностики ПН). Для удобства интерпретации данные критерии были разработаны аналогично базовой шкале — соответственно пятибалльной системе оценки (табл.).

### Критерии балльной оценки степени тяжести ПН, включенные в модифицированную шкалу диагностики (М $\pm$ д, разброс показателя)

| Баллы | Лимфоциты CD 95+, %       | ФНО $\alpha$ , пкг/мл        | ФРП, пкг/мл               | Степень тяжести ПН                  |
|-------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| 5     | $21,7 \pm 2,1$<br>(17–26) | $88 \pm 11$<br>(50–150)      | $388 \pm 16$<br>(350–430) | норма                               |
| 4     | $36,4 \pm 3,3$<br>(27–42) | $258 \pm 23$<br>(151–350)    | $282 \pm 23$<br>(241–349) | компенсированная                    |
| 3     | $52,6 \pm 3,5$<br>(43–58) | $805 \pm 99$<br>(351–950)    | $182 \pm 13$<br>(161–240) | субкомпенсированная                 |
| 2     | $68,4 \pm 3,6$<br>(59–74) | $1426 \pm 126$<br>(951–1700) | $139 \pm 9$<br>(120–160)  | декомпенсированная                  |
| 1     | -                         | -                            | -                         | прогрессирующая декомпенсированная* |
| 0     | -                         | -                            | -                         | критическая декомпенсированная*     |

\* Данные отсутствуют.

Обследование I группы беременных женщин с применением базовой балльной шкалы позволило с клинико-инструментальных позиций выявить 48 (48 %) женщин с ПН, из них 40 случаев соответствовало компенсированной степени ПН, 6 — субкомпенсированной, 2 — декомпенсированной степени ПН. Гистологическое исследование выявило ПН у 74 (74 %) женщин, из них у 59 — компенсированную, у 12 — субкомпенсированную, у 3 — декомпенсированную степень ПН. Ретроспективное сопоставление результатов с гистологическим исследованием последов показало, что диагноз ПН правильно поставлен в 65 % случаев, несовпадение составило 35 %.

Динамическое обследование состояния ФПК во II исследуемой группе проводилось по алгоритму модифицированной шкалы и выявило 66 (66 %) женщин с ПН, из них у 53 имела место компенсированная форма, у 10 — субкомпенсированная, у 3 — декомпенсированная. Ретроспективное сопоставление результатов с гистологическим исследованием последов показало, что диагноз ПН правильно поставлен в 85 % случаев, несовпадение составило 15 %.

Обследование III группы сравнения позволило выявить 33 (33 %) женщины с ПН, из них 26 — с компенсированной, 5 — с субкомпенсированной, 2 — с декомпенсированной ПН. Гистологически ПН выявлена у 80 (80 %) женщин. Совпадение диагнозов составило 41 % случаев, что значительно отличается

от данных двух первых групп сравнения (несовпадение диагнозов отмечено в 59 % случаев).

Отдельно проанализированы совпадения клинических и гистологических диагнозов при субкомпенсированной и декомпенсированной ПН, так как эти степени требуют активной акушерской тактики. Результаты показали, что совпадение диагноза при обследовании женщин по базовой балльной шкале соответствовало 53 %, несовпадение — 47 %; при обследовании женщин по модифицированной шкале совпадение диагнозов составило 93 %, несовпадение — 7 %; наиболее низкий процент совпадения диагнозов был выявлен в III группе сравнения — 29 %, несовпадение диагноза составило 71 %.

Для оптимизации ведения беременных женщин группы высокого риска по ПН нами предлагается клинический алгоритм, разработанный для модифицированной шкалы диагностики ПН. Тактика врача при использовании алгоритма заключается в следующем. При отсутствии признаков ПН (оценка по шкале — 5 баллов) — повторная оценка функциональных показателей (без фетометрии), характеризующих ПН в соответствии с разработанной шкалой, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) маточно-плацентарных и плодовых кровотоков проводится через 2—3 недели, кардиотокография (КТГ) — 1 раз в неделю, акушерская тактика соответствует клиническому состоянию беременной; при нормальном состоянии ФПК с тенденцией к компенсированной форме ПН (4—5 баллов) — повторная оценка функциональных показателей ПН (УЗДГ, КТГ, МА, ФРП) проводится еженедельно, акушерская тактика соответствует клиническому состоянию беременной; при компенсированной ПН (4 балла) — беременная госпитализируется в стационар, повторная оценка показателей ПН (МА, ФРП) проводится через неделю, УЗДГ, КТГ — через 5 дней или через день в зависимости от выявленных исходных нарушений проводится лечение ПН; при компенсированной форме ПН с тенденцией к субкомпенсированной (3—4 балла) беременная госпитализируется, проводится лечение ПН, акушерской и экстрагенитальной патологии (ЭГП), повторная оценка функциональных показателей ПН проводится через 5 дней; при субкомпенсированной ПН (3 балла) — осуществляется срочная госпитализация, активное лечение ПН, акушерской и ЭГП, повторная оценка МА и ФРП проводится через 3—4 дня, УЗДГ — через день, КТГ — ежедневно, рекомендуется составление актограммы, необходимо также решать вопрос о сроках и способе родоразрешения; при субкомпенсированной форме ПН с тенденцией к декомпенсированной (2—3 балла) — срочная госпитализация, подготовка к родоразрешению, интенсивная терапия ПН, повторное комплексное обследование (УЗИ без фетометрии, УЗДГ, КТГ, актограмма) — ежедневно; при декомпенсированной ПН (2 балла) — немедленная госпитализация, интенсивная терапия ПН, срочное оператив-

ное родоразрешение, постоянный мониторинг КТГ; при прогрессирующей декомпенсированной форме ПН (1 балл) — немедленная госпитализация, экстренное оперативное родоразрешение, параллельно интенсивная терапия ПН (антенатальная «реанимация» плода), постоянный мониторинг КТГ; при критической форме ПН (0 баллов) — экстренное родоразрешение (предполагается тяжелая асфиксия новорожденного).

Для оценки эффективности использования данного клинического алгоритма на третьем этапе исследования нами была проведена сравнительная оценка перинатальных исходов с алгоритмом ведения беременных группы высокого риска по ПН, основанном только на ультразвуковом исследовании ФПК.

Недоношенными родились 53 (13,3 %) и 56 (14 %) детей соответственно I и II группам сравнения. 282 (70,5 %) и 258 (64,5 %) детей соответственно были рождены через естественные родовые пути; 118 (29,5 %) и 142 (35,5 %) новорожденных — путем операции кесарева сечения. Асфиксия различной степени тяжести отмечена у 165 (41,3 %) новорожденных I клинической группы и у 142 (35,5 %) II группы. Асфиксия средней и тяжелой степени имела место у 76 (19 %) и 48 (12 %) детей соответственно. Масса тела при рождении колебалась от 1850 до 4300 граммов ( $2950 \pm 176$ ). Доля маловесных детей (менее 2500 г) и крупных детей (более 4000 г) в сравниваемых группах достоверно не отличалась ( $P > 0,05$ ).

Больными родились 245 (61,3 %) новорожденных от матерей I группы и 190 (47,5 %) новорожденных от матерей II группы. Среди недоношенных детей заболеваемость составила 100 %, среди доношенных от матерей I и II групп соответственно 60 и 44 %. Среди родившихся выявлено значительное число детей с задержкой внутриутробного развития (ВЗРП): от матерей I группы число детей составило 51 (12,8 %); от матерей II группы сравнения — 45 (11,3 %). При ВЗРП в I группе беременных во всех случаях имели место субкомпенсированная и декомпенсированная формы ПН, во II группе беременных данные формы ПН диагностированы в 13 случаях (28,8 %), что свидетельствует о поздней диагностике и о несвоевременном начале коррекции данной патологии у пациенток I группы.

В I клинической группе перинатальные гипоксически-ишемические поражения ЦНС диагностированы у 105 (26,3 %) новорожденных детей: поражения ЦНС I степени у 65 (16,3 %), II степени у 33 (8,3 %) и церебральная ишемия III степени у 7 (1,8 %). Травматические поражения нервной системы выявлены у 6,6 % новорожденных. Во II клинической группе перинатальные гипоксически-ишемические поражения ЦНС диагностированы у 91 (22,8 %) новорожденного ребенка: поражения центральной нервной системы (ЦНС) I степени у 72 (18 %), II степени у 17 (4,3 %) и церебральная ишемия III степени у 2 (0,5 %). Травматические поражения нервной системы выяв-

лены у 3,3 % новорожденных. Все случаи поражения ЦНС как в I группе, так и во II группе имели место на фоне длительно текущей хронической ПН (более 5 недель).

В переводе на второй этап выхаживания нуждались 28 % детей от матерей I клинической группы и 18 % детей от матерей II клинической группы. Среди переведенных на второй этап лечения соответственно 24 и 10 % детей получали лечение в условиях реанимационного отделения. Все эти новорожденные были от матерей с прогрессирующей в родах ПН.

В сравниваемых группах различалась тактика ведения пациенток: беременных I группы с субкомпенсированной ПН в 60 % случаев родоразрешали через естественные родовые пути, что сопровождалось во всех случаях неблагоприятными перинатальными исходами (асфиксия средней и тяжелой степени, гипоксически-ишемические и травматические поражения ЦНС); во II группе 90 % беременных с субкомпенсированной формой ПН были родоразрешены путем операции кесарева сечения, что привело к более благоприятным перинатальным исходам. Высокая частота операции кесарева сечения при декомпенсированной ПН как в I, так и во II клинических группах не привела к значительному улучшению перинатальных исходов для новорожденного, однако позволила предупредить крайне тяжелые состояния с последующей инвалидизацией ребенка. Неблагоприятные интранатальные факторы (несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности) ухудшали течение раннего неонатального периода даже при нетяжелых формах ПН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у беременных женщин группы высокого риска реализации ПН своевременная диагностика данного осложнения беременности и степени его тяжести может осуществляться с применением мониторинга МА (лимфоциты CD95+, ФНО $\alpha$ ) и клеточной пролиферации (ФРП), характеризующих степень дезадаптации фетоплацентарной системы. Использование модифицированной оценочной шкалы ПН повышает точность диагностики ПН в 1,3 раза, тяжелых форм ПН в 1,8 раза по сравнению с использованием только ультразвукового исследования. Разработка и выбор адекватных программ ведения беременности и родов при ПН различной степени тяжести является важным для профилактики неблагоприятных перинатальных исходов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов М. И., Ордынский В. Ф., Васильев А. Р. // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. — 2000. — № 2. — С. 113—122.
2. Милованов А. П. Патология системы «мать-плацента-плод». — М: Медицина, 1999. — С. 55—107.
3. Филиппов О. С., Казанцева А. А. // Проблемы репродукции. — 2003. — № 3. — С. 60—63.
4. Aschkenazi S., Straszewski S., Verwer K. M., et al. // Biol. Reprod. — 2002. — Vol 66, № 6. — P. 1853—1861.

## Контактная информация:

**Тезиков Юрий Владимирович** — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, e-mail: Yra.75@inbox.ru