

© М. П. Фомина

Витебский государственный медицинский университет

3D-ДОПЛЕРОМЕТРИЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

УДК: 618.36-073.43:618.33-007.12

■ **Плацентарный кровотоки исследован у 103 женщин с одноплодной беременностью в 7–15 недель гестации методом 3D-энергетической доплерометрии. Гиповаскуляризация плаценты, выявленная с помощью 3D энергетической доплерометрии в 7–15 недель гестации, определена как диагностический критерий плацентарной дисфункции и прогностический маркер синдрома задержки роста плода.**

■ **Ключевые слова:** синдром задержки роста плода; маточно-плацентарный кровотоки; доплеровское ультразвуковое исследование.

Введение

Основой физиологического течения беременности и благоприятных перинатальных исходов является активность плацентарного ангиогенеза и полноценная физиологическая трансформация спиральных артерий в маточно-плацентарные сосуды, кровоснабжающие межворсинчатое пространство плаценты [1, 9]. Физиологические изменения спиральных артерий плацентарного ложа заключаются в их дилатации до уровня радиальных артерий на протяжении I–II триместра гестации под действием формирующихся трофобластических «пробок», которые закрывают просветы спиральных артерий, постепенно рассеиваясь к 12-й неделе беременности [17].

Данными гистологических исследований доказано, что гестационные осложнения (невынашивание, синдром задержки роста плода) обусловлены преждевременным началом материнского кровотока во всей плаценте вследствие отсутствия трофобластических «пробок» в просветах спиральных артерий при снижении инвазии трофобласта [14]. В результате просветы спиральных артерий остаются узкими, формируется тонкий фрагментированный трофобласт.

Скрытые для диагностики в I–II триместре беременности анатомические нарушения плацентации и аномальный плацентарный ангиогенез обуславливают гипоперфузию межворсинчатого пространства плаценты, манифестируя в III триместре в виде синдрома задержки роста плода [6, 9]. Исходы таких гестационных осложнений заявляют о себе в раннем неонатальном периоде синдромом дыхательных расстройств, повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью или угнетением, бронхолегочной дисплазией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями, гипертензионно-гидроцефальным синдромом у новорожденного и спустя годы в виде снижения когнитивных функций, детского церебрального паралича, прогрессирующей гидроцефалии, олигофрении, представляя медико-социальную проблему [3, 4, 16, 19].

Многокомпонентная антенатальная традиционная терапия в III триместре гестации, направленная на компенсацию проявлений плацентарной недостаточности, редко оказывается эффективной [4]. В подобной ситуации досрочное родоразрешение — это единственное мероприятие, сводящее к минимуму риск гибели плода, но требующее длительного выхаживания и реабилитации новорожденного. Поэтому в данном случае оправдан поиск диагностических критериев плацентарных нарушений в I–II триместре гестации, которые, с одной стороны, позволяют избежать искусственных попыток медикаментозного пролонгирования беременности при непреодолимых для лекарственной коррекции анатомических дефектах плацентации. С другой стороны, такая ранняя диагностика плацентарных нарушений даст возможность обоснованно и дифференцированно назначить терапию по улучшению плацентации, что бла-

гоприятно отразится на течении II–III триместра беременности, снизит показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Современная диагностика патологической плацентации и аномального ангиогенеза основана на оценке перинатальных факторов риска, определении в сыворотке крови матери концентрации биохимических маркеров (плацентарный фактор роста, рецепторы к васкулярному эндотелиальному фактору роста, эндоглин и др.) [10, 15]. Однако такой подход не позволяет дифференцированно прогнозировать исходы беременности, повышает частоту необоснованного стационарного лечения и назначения лекарственных средств в I–II триместре гестации, провоцируя полипрагмазию у пациенток.

Ранняя ультразвуковая диагностика нарушений плацентации в I–II триместре беременности основана на 2D-визуализации ретрохориальных гематом, гипертонуса миометрия, регистрации высокорезистентного кровотока в маточных и спиральных артериях [18]. Однако для такого диагностического подхода характерна невысокая чувствительность (67,2%), отсутствие возможности оценить кровотоки и сосудистую архитектуру во всем объеме формирующейся плаценты, трудоемкость доплерометрии кровотока в спиральных артериях матки, что увеличивает длительность воздействия ультразвука на плод [2]. Метод визуализации плацентарного кровотока *in vivo* на основе 3D энергетической доплерометрии является перспективным диагностическим инструментом для обнаружения патологической васкуляризации плаценты в I–II триместре и прогнозирования плацентарных нарушений в III триместре беременности, основой для терапевтических возможностей своевременной коррекции этих состояний [11, 13].

Целью данной работы явилось выявление возможностей 3D энергетической доплерометрии плацентарного кровотока в I–II триместре беременности в прогнозировании синдрома задержки роста плода.

Методика

Изучены перинатальные исходы у 103 женщин с одноплодной маточной беременностью в возрасте $27,1 \pm 5,6$ лет, которым в 7–15 недель гестации выполнялась 3D энергетическая доплерометрия плацентарного кровотока. Пациентки были подразделены на основную ($n=32$) и контрольную группы ($n=71$). В основную группу вошли пациентки с синдромом задержки роста плода, подтвержденным после рождения у всех детей. Критерием для включения беременных женщин в основную группу было наличие асим-

метричной формы задержки роста плода после 28 недель гестации, диагностированной при ультразвуковой фетометрии на основании измерения окружности живота плода ниже 5‰ и предполагаемого веса плода менее 10‰ для соответствующего гестационного срока. Контрольную группу составили пациентки, у которых физиологически протекала беременность, роды и послеродовый период. Критерием включения беременных женщин в контрольную группу было рождение у них живых доношенных здоровых детей с весом более 10‰ для соответствующего гестационного срока. Критериями исключения пациенток из исследуемых групп явились хромосомные и генные аномалии, врожденные пороки развития и гемолитическая болезнь у новорожденных. У каждого новорожденного определяли перцентили его веса при рождении с учетом роста, веса и паритета матери, гестационного срока и пола ребенка [12].

Всем беременным женщинам в 7–15, 18–22, 22–24 и 28–34 недели гестации выполняли 2D ультразвуковое исследование матки с фетометрией, оценкой анатомии плода, структуры, локализации и толщины плаценты, количества околоплодных вод, с доплерометрией кровотока в маточных артериях и артерии пуповины на аппарате Voluson 730 Expert (GE Medical Systems, Austria) трансабдоминальным датчиком (AB2–7). В 7–15 недель гестации всем пациенткам проводили 3D энергетическую доплерометрию кровотока во всем объеме плацентарной ткани на аппарате Voluson 730 Expert (GE Medical Systems, Austria) трансвагинальным датчиком (RIC 2–5H). Исследование проводили в горизонтальном положении пациентки на спине при опорожненном мочевом пузыре с использованием программного обеспечения «Акушерство, I триместр» («Obstetrics, I trimester») с установками «По умолчанию» («Default»). При этом трансвагинальным трехмерным датчиком в двухмерном режиме серой шкалы (B-режим) определяли область сканирования, активировали режим объемной 3D-реконструкции (3D/4D Mode) с энергетическим доплеровским картированием (PD), выбирая зону и угол развертки исследования (Volume Angle 40°) для расположения плодного яйца внутри пробного объема. Далее проводили сканирование плодного яйца в полном объеме в течение 15–20 секунд, получая изображение объемной сосудистой сети плаценты на мониторе ультразвукового аппарата. Затем выполняли постпроцессинговую обработку (без участия пациентки) полученного изображения объемной сосудистой сети плаценты в течение 2–3 минут в программе VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis), вручную очерчивая плацентарную ткань с шагом поворота не более 15° (соответствует толщине срезов 1,5–2 мм, доста-

точной для получения достоверных результатов). Автоматически в программе VOCAL получали объем заданной области (полный объем плаценты в см³) и гистограмму со значением индекса васкуляризации (VI, процентное содержание сосудистых элементов в интересующем объеме ткани).

Статистический анализ выполняли с использованием программы «Statistica v6.0» методами параметрической и непараметрической статистики. Данные описывали с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm m$), медианы и межквартильного размаха ($Me [25\% - 75\%]$). Сравнение данных в основной и контрольной группах выполняли с использованием *t*-критерия Стьюдента, *U*-критерия Манна-Уитни, критерия χ^2 . Для анализа ассоциаций зависимого признака с каждым из независимых признаков использовался регрессионный анализ с представлением коэффициента детерминации (R_0^2 — для основной группы, R_k^2 — для контрольной группы). ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) выполняли для оценки метода прогнозирования синдрома задержки роста плода в 7–15 недель гестации по данным 3D-доплерометрии плацентарного кровотока путем расчета оптимального порога отсечения для индекса васкуляризации плаценты. Чувствительность, специфичность и отношение правдоподобий для положительных и отрицательных результатов с описанием 95% доверительного интервала (ДИ) рассчитывали для интерпретации предсказательной эффективности диагностического метода. Различие между группами считали достоверным при $p < 0,05$. Для оценки воспроизводимости метода 3D-доплерометрии плацентарного кровотока в стандартных условиях рассчитывали индекс надежности на основе повторного проведения исследования основным специалистом у одной и той же пациентки с интервалом 15 минут. Принимая во внимание систематическое различие между парами наблюдений, рассчитывали индекс надежности метода по формуле [5]:

$$\frac{S_a^2 - S_d^2}{S_a^2 + S_d^2 + 2/n (nd^2 - S_d^2)}$$

где S_a^2 — оценка дисперсии *n* сумм; S_d^2 — оценка дисперсии *n* разностей; *n* — количество пар наблюдений; *d* — средняя разность между значениями наблюдений в парах.

Результаты исследования

Средний вес детей при рождении в основной группе отличался от контроля (2105 ± 371 г и 3510 ± 368 г соответственно, $p < 0,05$) при отсутствии достоверных различий в сроке родоразрешения в исследуемых группах ($36,1 \pm 1,4$ и $39,1 \pm 1,8$ недели соответственно, $p > 0,05$). Вес новорожденных в основной группе соответствовал $4,5 \pm 1,5\%$, тогда как в контроле он составил $61 \pm 12\%$ для гестационного возраста ($p < 0,0001$). Основная группа характеризовалась высоким процентом гестационных осложнений в сравнении с контролем: угрожающий и начавшийся выкидыш — у $59,4\%$ ($p < 0,0001$), гестоз — у $21,9\%$ ($p = 0,0001$), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — у $6,3\%$ пациенток ($p = 0,04$). Перинатальные исходы у пациенток основной группы характеризовались перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы ($90,6\%$), недоношенностью ($46,9\%$), рождением детей с экстремально низкой массой тела ($15,6\%$) и респираторным дистресс-синдромом I типа ($37,5\%$). Признаки инфекционного поражения у новорожденных от матерей основной группы наблюдались в 4 ($12,5\%$) случаях (инфекция, специфичная для перинатального периода, врожденный везикулоступулез). В основной группе у $84,4\%$ пациенток выполнено кесарево сечение, причем в $40,6\%$ случаев — досрочно по показаниям у плода. Роды через естественные родовые пути имели место в $18,8\%$ случаев.

2D ультразвуковое исследование матки и плодного яйца в 7–15 недель беременности у пациенток исследуемых групп позволило выявить гипертонус миометрия и ретрохориальные гематомы, которые расценивали как ультразвуковые маркеры невынашивания беременности (табл. 1).

Применение ультразвуковых маркеров невынашивания беременности в 7–15 недель гестации для прогнозирования синдрома задержки роста плода в III триместре показало невысокие аналитические характеристики данного метода (чувствительность [95% ДИ]: $53,1 [34,7; 70,9]\%$ и специфичность [95% ДИ]: $69,0 [56,9; 79,5]\%$). Отношение правдоподобий для положительных результатов такого метода составляет $1,7 [1,1; 2,8]$ и для отрицательных результатов — $0,7 [0,5; 1,0]$, что позволяет интерпретировать этот диагности-

Таблица 1

Ультразвуковые маркеры невынашивания беременности в 7–15 недель в исследуемых группах

Ультразвуковые маркеры невынашивания беременности	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=71)	Достоверность различий с контролем (p)
Гипертонус миометрия	14 (43,8%)	22 (30,9%)	0,21
Ретрохориальные гематомы	3 (9,4%)	0	0,01

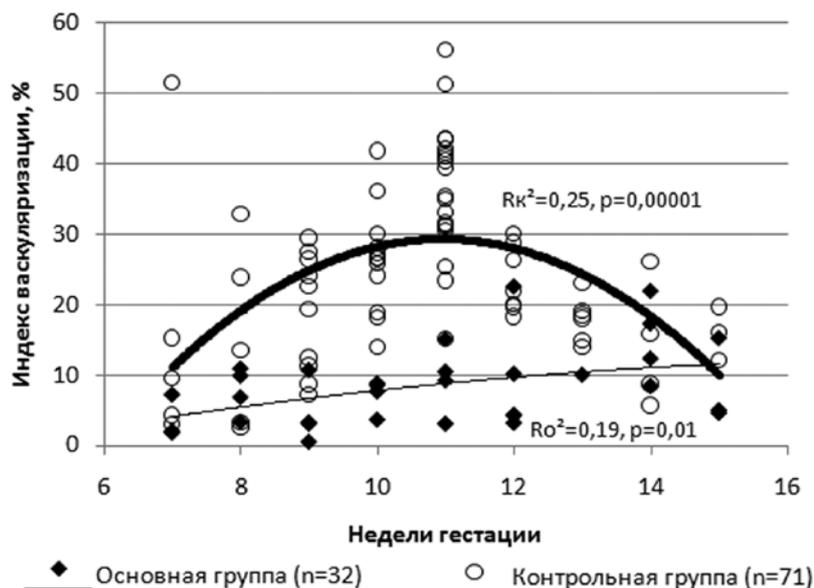


Рис. 1. Изменение индекса васкуляризации в исследуемых группах с линиями тренда и коэффициентами детерминации для основной группы (R_o^2) и контрольной группы (R_k^2)

ческий метод как не имеющий пользы для прогнозирования синдрома задержки роста плода в III триместре беременности.

3D-энергетическое доплеровское картирование сосудистой сети плаценты показало, что индекс васкуляризации (VI) плаценты в контрольной группе достоверно увеличивался с 7-й недели гестации в 3,7 раза с достижением максимума к 11-й неделе (35,6 [31,3; 41,9]%, $p=0,02$), а затем постепенно снижался в 2,2 раза к 15-й неделе беременности (15,9 [10,6; 18,0]%, $p=0,001$). В основной группе характер изменений VI плаценты в 7–15 недель гестации был иным: VI постепенно медленно возрастал на протяжении с 7-й по 15-ю неделю в 5,8 раза (2,1 [2,0; 4,7] и 12,4 [6,8; 16,2]%, $p=0,24$). В 7–15 недель гестации значения VI в основной

группе были в 3 раза ниже таковых в контроле (8,1 [3,7; 10,6]%) и 24,2 [15,7; 31,3]%, соответственно, $p=0,00001$), свидетельствуя о гиповаскуляризации плаценты (рис. 1).

Применение ROC-анализа при прогнозировании синдрома задержки роста плода в 7–15 недель гестации по данным 3D доплерометрии плацентарного кровотока позволило определить оптимальный порог отсечения для VI (12,4%), значение которого соответствовало наилучшему сочетанию чувствительности (84,4%) и специфичности (84,5%) метода. Показатель площади под ROC-кривой 0,89 (95% ДИ [0,81; 0,97], $p<0,001$) свидетельствовал о высокой прогностической силе и клинической значимости данного метода (рис. 2).

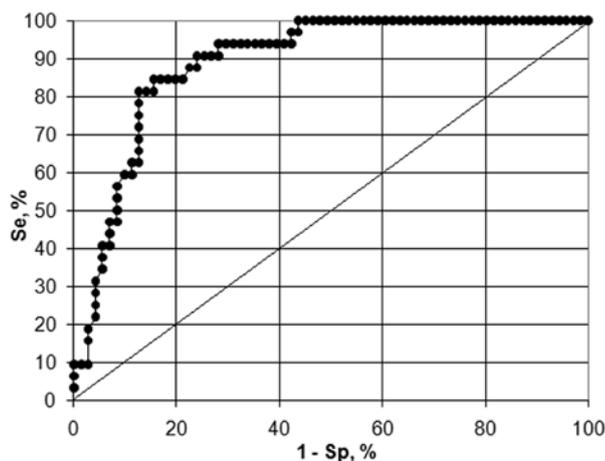


Рис. 2. ROC-кривая для метода прогнозирования синдрома задержки роста плода в 7–15 недель гестации по данным 3D-доплерометрии плацентарного кровотока (Se — чувствительность; Sp — специфичность)

Таблица 2

Значения 10-го перцентиля индекса васкуляризации плаценты в 7–15 недель беременности

Индекс васкуляризации (VI), %	Недели гестации									
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
10‰	7,2	14,7	15,7	16,0	19,4	15,0	15,0	18,2	19,1	

Значение оптимального порога отсечения для индекса васкуляризации (12,4%) в 7–15 недель гестации, позволяющее наиболее эффективно прогнозировать синдром задержки роста плода в III триместре гестации по данным 3D-доплерометрии плацентарного кровотока, соответствует 10‰ для 7–15 недель беременности в контрольной группе. Для уточнения диагностического порога применения данного метода был рассчитан 10‰ индекс васкуляризации для каждой недели гестации, начиная с 7-й по 15-ю (табл. 2).

Применение диагностического порога VI менее 10‰ с 7-й по 15-ю неделю гестации позволило интерпретировать результаты 3D-доплерометрии плацентарного кровотока как полезные для прогнозирования синдрома задержки роста плода в III триместре, поскольку рассчитанное отношение правдоподобий для положительных результатов метода — 8,0 [4,2; 15,6] и для отрицательных результатов метода — 0,11 [0,04; 0,31]. Значения индекса васкуляризации менее 10‰ интерпретировали как гиповаскуляризацию плаценты с высоким риском синдрома задержки роста плода в III триместре беременности.

Коэффициент надежности метода 3D-доплерометрии плацентарного кровотока при повторном проведении исследования основным специалистом у одной и той же пациентки с интервалом 15 минут соответствовал значению 0,91, позволяя доверять данным такого исследования и использовать его для динамического наблюдения у беременных пациенток с высоким риском развития плацентарных нарушений.

Обсуждение результатов

Синдром задержки роста плода наряду с другими гестационными осложнениями (невынашивание, гестоз и др.) представляет собой исход плацентарных нарушений, формирующихся в I — II триместре беременности [9]. Диагностика патологической плацентации и аномального плацентарного ангиогенеза в ранние сроки гестации затруднена, так как чаще основана на симптомах угрожающего или начавшегося выкидыша, рассматриваемых как предиктор гестационных осложнений в III триместре [7]. Однако наши попытки прогнозирования синдрома задержки роста плода на основе клинических данных, 2D ультразвуковых маркеров невынашивания беременности в 7–15 недель гестации дали невысо-

кие и ненадежные результаты (чувствительность 53,1%, специфичность 69,0%). Использование 3D энергетического доплеровского картирования плацентарного кровотока в 7–15 недель гестации позволило определить особенности плацентарного кровотока в I триместре при физиологическом течении беременности в виде параболического изменения VI плаценты с максимальными значениями индекса на 11-й неделе гестации. Такие изменения VI в I — II триместре могут быть связаны с формированием гетероморфизма кровотока за счет достоверной разницы в кровоснабжении центральных и периферических зон растущей плаценты [8]. Напротив, снижение VI плаценты в 3 раза в сравнении с контролем ($p=0,00001$), незначительный линейный рост данного индекса с 7-й по 15-ю неделю гестации у пациенток с синдромом задержки роста плода, свидетельствовали о гиповаскуляризации плаценты, нарушении формирования котиледонов и гетероморфизма плацентарного кровотока в I — II триместре беременности, предопределяя гестационные осложнения.

Исследование аналитических характеристик 3D энергетической доплерометрии плацентарного кровотока позволило установить высокую клиническую значимость метода (чувствительность 84,4%, специфичность 84,5%, коэффициент надежности 0,91) при использовании значений 10-го перцентиля индекса васкуляризации плаценты в качестве диагностического порога для прогнозирования синдрома задержки роста плода в 7–15 недель гестации.

Таким образом, гиповаскуляризация плаценты в 7–15 недель гестации является диагностическим критерием плацентарной дисфункции в I — II триместре гестации и прогностическим маркером плацентарных нарушений, синдрома задержки роста плода в III триместре беременности, определяя неблагоприятные перинатальные исходы.

Литература

1. Макаров И. О., Юдина Е. В., Боровкова Е. И. Задержка роста плода. Врачебная тактика: Учебн. пособие. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 56 с.
2. Можейко Л. Ф., Тихоненко И. В. Новые возможности ультразвуковой диагностики угрозы невынашивания беременности и плацентарной недостаточности // Репродуктивное здоровье в Беларуси. — 2009. — № 2(02). — С. 43–55.

3. *Нагаева Е. В.* Внутриутробная задержка роста // Педиатрия. — 2009. — Т. 88, № 5. — С. 140–146.
4. *Оразмурадов А. А., Апресян С. В., Радзинский В. Е.* Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы. — М.: StatusPraesens, 2009. — 32 с.
5. *Петри А., Сэбин К.* Наглядная медицинская статистика / пер. с англ. В. П. Леонова; ред. В. П. Леонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 168 с.
6. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие / Павлова Н. Г. [и др.]; ред. Э. К. Айламазян. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. — 32 с.
7. Профилактика и лечение невынашивания беременности: учебное пособие / Кошелева Н. Г. [и др.]; ред. Э. К. Айламазян. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 76 с.
8. Формирование и патология плаценты / Краснополянский В. И. [и др.]; ред. В. И. Краснополянский. — М.: Медицина, 2007. — 112 с.
9. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / Радзинский В. Е. [и др.]; ред. В. Е. Радзинский, А. П. Милованов. — М.: МИА, 2004. — 393 с.
10. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate / Romero R. [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2008. — Vol. 21(1). — P. 9–23.
11. *Campbell S.* Placental vasculature as visualized by 3D power Doppler angiography and 3D color Doppler imaging // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 30. — P. 917–920.
12. *Gardosi J., Clausson B., Francis A.* The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size // BJOG. — 2009. — Vol. 116. — P. 1356–1363.
13. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? / Guiot C. [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 31. — P. 171–176.
14. *Jauniaux E.* The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 25. — P. 613–624.
15. Maternal serum placental growth factor (PlGF) in small for gestational age pregnancy at 11 (+0) to 13 (+6) weeks of gestation / Poon L. C. [et al.] // Prenat. Diagn. 2008. — Vol. 28, N 12. — P. 1110–1115.
16. *Mericq V.* Low birth weight and endocrine dysfunction in postnatal life // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2006. — Vol. 4, N 1. — P. 3–14.
17. *Pijnenborg R., Brosens I., Romero R.* Placental bed disorders: basic science and its translation to obstetrics. — Cambridge: University Press, 2010. — 320 p.
18. *Sciscione A. C., Hayes E. J.* Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 201, N 2. — P. 121–126.
19. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants / Pulver L. S. [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123, N 6. — P. 1072–1077.

Статья представлена Н. Г. Павловой,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

3D DOPPLER IMAGING OF PLACENTAL BLOOD FLOW IN PREDICTION OF FETAL

Fomina M. P.

■ **Summary:** Placental blood flow was studied in 103 women with singleton pregnancies at 7–15 weeks of gestation by 3D power Doppler. Reduced placental vasculature was revealed using 3D power Doppler at 7–15 weeks of gestation and it was defined as a diagnostic criterion of placental dysfunction and prognostic marker of fetal growth retardation.

■ **Key words:** fetal growth retardation; uteroplacental circulation; Doppler ultrasonography.

■ Адрес автора для переписки

Фомина Марина Петровна — доцент, докторант кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров. Витебский государственный медицинский университет. 210023, Республика Беларусь, Витебск, Фрунзе пр-т, д. 27.
E-mail: maryna-fomina@yandex.ru.

Fomina Marina Petrovna — Associate Professor, Studied at the doctorate at the Obstetrics and Gynecology Department of the Postgraduate Education and Advanced Training Faculty. Vitebsk State Medical University. 210023, Vitebsk, Frunze prospect, 27, Republic of Belarus. **E-mail:** maryna-fomina@yandex.ru.