

А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко,  
Е.В. Тимохина, М.А. Карданова

# КРИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛОДА

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ  
АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА  
ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

**А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко,  
Е.В. Тимохина, М.А. Карданова**

# **КРИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛОДА**

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2019**

**Авторы** — сотрудники ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет):

*Стрижаков Александр Николаевич* — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета;

*Игнатко Ирина Владимировна* — доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета;

*Тимохина Елена Владимировна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета;

*Карданова Мадина Аслановна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета.

**Рецензенты:**

*Сичинава Лали Григорьевна* — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

*Баев Олег Радомирович* — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

**К82 Критическое состояние плода : диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы / А. Н. Стрижаков [и др.]. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 176 с.**

ISBN 978-5-9704-5190-8

Книга посвящена наиболее значимым проблемам акушерства и перинатологии — критическому состоянию плода и декомпенсированной плацентарной недостаточности, особенностям этиопатогенеза данных осложнений, структурно-морфологическим и патофизиологическим изменениям плода и плаценты, диагностическим критериям и акушерской тактике. В ней рассмотрены также вопросы роли генетических факторов и хромосомопатий, значения факторов роста, генетических полиморфизмов плодового гемостаза, дисрегуляции апоптоза и пролиферации в плацентарной ткани, аномального синтеза плацентарных белков при декомпенсированной плацентарной недостаточности и тяжелой задержке роста плода.

Особое внимание уделено изучению нарушений эндокринно-метаболического статуса плода, гемодинамической адаптации плодово-плацентарной системы в формировании полиорганной недостаточности плода. Подробно освещены вопросы акушерской тактики при критическом состоянии плода в зависимости от этиопатогенеза и срока гестации, а также перинатальные исходы.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов, специалистов перинатальной медицины, врачей ультразвуковой диагностики, клинических ординаторов и интернов.

УДК 618.36-006.64-07-08  
ББК 57.162.12-4-5

*Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».*

© Коллектив авторов, 2017

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2019

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,  
оформление, 2019

ISBN 978-5-9704-5190-8

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений . . . . .	4
Введение . . . . .	5
<b>Глава 1. Современные представления об этиологии декомпенсированной плацентарной недостаточности и критического состояния плода . . . . .</b>	<b>11</b>
1.1. Современная концепция этиопатогенеза критического состояния плода и понятие о факторах риска . . . . .	11
1.2. Роль факторов роста в развитии нарушений плацентации . . . . .	20
1.3. Значение генных, хромосомных и структурных нарушений при критическом состоянии плода . . . . .	35
1.4. Роль наследственных и приобретенных дефектов гемостаза в развитии декомпенсированной плацентарной недостаточности и критического состояния плода . . . . .	40
1.5. Апоптоз и пролиферация в плаценте при критическом состоянии плода . . . . .	55
1.6. Морфологические изменения в плаценте при декомпенсированной плацентарной недостаточности и критическом состоянии плода . . . . .	62
<b>Глава 2. Прогнозирование и диагностика критического состояния плода . . . . .</b>	<b>67</b>
2.1. Особенности анамнеза матери и течения беременности при критическом состоянии плода . . . . .	67
2.2. Особенности эхографического и доплерометрического исследований . . . . .	79
2.3. Методы оценки сердечной деятельности плода. . . . .	104
<b>Глава 3. Особенности неонатального периода при антенатально диагностированном критическом состоянии плодово-плацентарного кровотока. Перинатальные исходы . . . . .</b>	<b>114</b>
<b>Глава 4. Акушерская тактика при критическом состоянии плода . . . . .</b>	<b>139</b>
<b>Заключение . . . . .</b>	<b>158</b>
<b>Литература . . . . .</b>	<b>161</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♣	— торговое название лекарственного средства
АКТГ	— адренкортикотропный гормон
АФА	— антифосфолипидные антитела
АФС	— антифосфолипидный синдром
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФР	— инсулиноподобный фактор роста
КТГ	— кардиотокография
ПИ	— пульсационный индекс
ПН	— плацентарная недостаточность
ПЭ	— преэклампсия
РДС	— респираторный дистресс-синдром
СДО	— систоло-диастолическое отношение
СЗРП	— синдром задержки роста плода
СМА	— средняя мозговая артерия
СЭФР	— сосудисто-эндотелиальный фактор роста
СЭФР-Р1	— растворимый рецептор 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста
ТФР	— трансформирующий фактор роста
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФРН	— фактор роста нервов
ФРП	— фактор роста плаценты
ЦНС	— центральная нервная система
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
PI	— прогностический индекс

## ВВЕДЕНИЕ

Во второй половине XX в. в связи с развитием медицины и совершенствованием перинатальной службы частота потери плода снизилась в 10 раз. Произошло значительное снижение уровня интранатальной и неонатальной смертности, однако уровень антенатальной гибели плода остается высоким и составляет почти 50% в структуре перинатальных потерь. В структуре младенческой смертности смертность новорожденных, в том числе и мертворождений, составляет до 60%, в структуре детской смертности — до 50%, в структуре смертности детей до 17 лет — 38%. Именно снижение младенческой смертности оказывает максимальное влияние на увеличение такого показателя, как продолжительность жизни. Соответственно перинатальная и антенатальная охрана плода обеспечивает программирование будущего здоровья.

В сентябре 2015 г. Генеральный секретарь ООН Пан Ги Мун на саммите ООН, посвященном принятию Декларации устойчивого развития человечества до 2030 г., объявил о запуске Глобальной стратегии по защите здоровья женщин, детей и подростков. Главная задача данной инициативы — к 2030 г. сократить до минимума процент смертности среди женщин, детей и подростков, а также способствовать укреплению их здоровья и благополучия. Одной из 17 провозглашенных ООН целей развития человечества является «обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте». Среди задач, выдвинутых ООН для решения данной цели, особо следует выделить искоренение предотвратимой смертности новорожденных и детей до 5 лет (при этом во всех странах к 2030 г. показатель неонатальной смертности должен быть ниже 12 на 1000 родившихся живыми). В этой связи борьба с управляемыми причинами мертворождения и максимально возможное снижение уровня антенатальных потерь представляют собой одну из важнейших задач акушерства и перинатологии.

С целью решения поставленных перед всем мировым сообществом задач Президент и Правительство России разработали ряд нормативных документов, предусматривающих введение широкого комплекса мер — как организационно-правовых, так и медицинских. Коренное улучшение демографической ситуации в долгосрочной перспективе является стратегической целью обеспечения национальной безопасности в отношении повышения качества жизни российских граждан, что изложено в «Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» (Указ Президента РФ от 31.12.2015 № 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации») и «Стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на долгосрочный

период 2015–2030 гг.» (от 19.12.2015). Положения «Стратегии развития здравоохранения» определяют приоритеты и основные направления государственной политики и нормативно-правового регулирования в сфере здравоохранения, а также задачи, решение которых направлено на сохранение и укрепление здоровья граждан Российской Федерации на основе обеспечения повышения доступности и качества медицинской помощи, увеличения продолжительности жизни, снижения уровня смертности, роста рождаемости с целью долгосрочного развития. В условиях складывающихся позитивных тенденций развития экономики, тенденции повышения рождаемости и высокого уровня общей смертности проблема охраны здоровья детей и женщин приобретает особую медико-социальную значимость. Одними из основных принципов «Стратегии развития здравоохранения» являются обеспечение приоритета профилактики в сфере охраны здоровья и приоритета охраны здоровья матери и ребенка. Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2012 № 606 «О мерах по реализации демографической политики Российской Федерации» Правительству России поручено обеспечить к 2018 г. повышение суммарного коэффициента рождаемости до 1,753 и увеличение ожидаемой продолжительности жизни в Российской Федерации до 74 лет.

Практическое здравоохранение прежде всего видит в рекомендациях специалистов перинатальной медицины эффективные пути профилактики ряда врожденных заболеваний или патологических состояний. Крайне важной уже в настоящее время является разработка схем корригирующих воздействий, позволяющих еще до рождения влиять на так называемые конституциональные свойства индивидуума, если они угрожают развитием патологических процессов и заболеваний (Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Шабалов Н.П., 2009; Байбарина Е.Н., 2011; Башмакова Н.В., Каюмова А.В., Мелкозерова О.А., 2013; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2014).

Неуклонно возрастает число беременных высокого перинатального риска, работа с которыми требует высококвалифицированной врачебной помощи. Именно поэтому первостепенной задачей в настоящее время является внутриутробное сохранение здоровья плода, позволяющее снизить показатели перинатальной заболеваемости и смертности, что в будущем позволит избежать формирования различной хронической патологии у детей, подростков и взрослых, поднять уровень здоровья населения.

Одними из наиболее значимых проблем, оказывающих негативное влияние на здоровье детей и существенно повышающих детскую

заболеваемость и инвалидность, являются недоношенность и синдром задержки роста плода (СЗРП) (Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Шабалов Н.П., 2009; Байбарина Е.Н., 2011; Башмакова Н.В., Каюмова А.В., Мелкозерова О.А., 2013; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2014; Гугушвили Н.А., Сичинава Л.Г., Ганковская Л.В., 2013; Unterscheider J., O'Donoghue Keelin, Malone F.D., 2015). Ежегодно в мире рождаются 30 млн детей с задержкой роста (Гугушвили Н.А., 2014; Creasy Robert K., Resnik R., Iams J.D., 2014). СЗРП имеет большой удельный вес в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности (Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Шабалов Н.П., 2009; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2014), а репродуктивные потери и затраты на комплексное лечение детей с СЗРП причиняют значительный социальный и экономический ущерб (Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Шабалов Н.П., 2009; McIntire D.D., Bloom S.L., Casey V.M., Leveno K.J., 2009). Число детей с СЗРП составляет 30,1% от числа недоношенных новорожденных, из которых около 23% встречаются среди детей с очень низкой массой тела и около 38% — с экстремально низкой массой тела (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2013). СЗРП обуславливает высокие показатели заболеваемости и смертности среди недоношенных детей столь же выражено, сколь и наличие преэклампсии (ПЭ) у матери. Кроме того, в структуре перинатальных потерь около 20% составляют нераспознанные случаи СЗРП. Частота гипотрофии среди доношенных новорожденных в г. Москве достигает 6% и не имеет тенденции к снижению. По данным зарубежных авторов, частота СЗРП определяется преимущественно социально-экономическими и медико-биологическими факторами, а также осложнениями беременности, в частности ПЭ, и может варьировать от 4% (в развитых странах) до 26% (в развивающихся) (Unterscheider J., O'Donoghue Keelin, Malone F.D., 2015). Перинатальная смертность среди таких новорожденных в 3–10 раз выше по сравнению с новорожденными с нормальными массо-ростовыми показателями (Гугушвили Н.А., 2014). Огромное значение имеет и высокая перинатальная заболеваемость, а крайне неблагоприятный преморбидный фон, сопутствующие морфофункциональные полиорганные изменения обуславливают высокий уровень детской заболеваемости, вплоть до исходов в инвалидизацию. Одним из важнейших параметров, определяющих степень нарушений функции центральной нервной системы (ЦНС), паренхиматозных органов и течение неонатального периода, является степень тяже-

сти СЗРП (McIntire D.D., Bloom S.L., Casey B.M., Leveno K.J., 2009; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А., 2015).

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям (Barker D.J.P., 1998, 2002; Manning F.A., 2000), первые 1000 дней существования человека определяют его соматическое и репродуктивное здоровье, риск развития социально значимых заболеваний, продолжительность жизни, причем из этого временного отрезка первые 266 дней (гестационный период) играют основополагающую роль. В структуре летальности населения Российской Федерации более 57% приходится на социально значимую патологию, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, декомпенсированный сахарный диабет и т.д. Среди всех возможных причин ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний стала очевидна роль нарушенного антенатального метаболического программирования, особенно при беременности, осложненной плацентарной недостаточностью (ПН) и СЗРП (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2013; Delisle H., 2001; Fowden A., Giussani D., Forhead A., 2006).

Благодаря проводимым научным исследованиям в области перинатальной медицины и значительному повышению интереса исследователей к изучению особенностей развития плода стали известны важные особенности морфофункционального становления фетоплацентарной системы и функциональных систем плода. Период внутриутробного развития человека характеризуется высокой пластичностью всех метаболических систем организма, высокой чувствительностью к факторам окружающей среды, поэтому развитие ПН, СЗРП способствуют формированию так называемого экономного фенотипа, который в последующем способствует накоплению жировой ткани, нарушениям липидного обмена и появлению метаболического синдрома (Нетребенко О.К., 2012; Hofman P.L. et al., 1997; Holness M., Langdown M.L., Sugden M.C., 2000; Jennings R.E., Berry A.A., Strutt J.P., Gerrard D.T., Hanley N.A., 2015).

В связи с высокой значимостью антенатальных нарушений состояния плода в генезе нарушений постнатального развития, инвалидизации детей, развития в будущем социально значимых заболеваний в трудоспособном возрасте нам представляется целесообразным введение понятия **«критическое состояние плода»**, под которым следует понимать такую степень нарушений его морфофункционального состояния, при которой истощение компенсаторных механизмов представляет высокий риск антенатальной, интранатальной или ранней неонатальной гибели. На сегодняшний день дискуссионным остается вопрос о целесообразности пролонгирования, досрочного родоразрешения беремен-

ных при развившемся критическом состоянии плода, несвоевременно проводятся в настоящее время лечебные мероприятия, в результате чего возникла необходимость выявления ранних и достоверных прогностических и диагностических критериев развития хронической ПН, особенно ее декомпенсированных форм, обуславливающих критическое состояние плода.

К сожалению, до настоящего времени проблема формирования нарушений состояния плода, диагностики и акушерской тактики при критическом его состоянии, а также связанных с этим осложнением гестации перинатальных потерь не решена окончательно. Декомпенсированная плацентарная недостаточность является полиэтиологичной и неоднозначной проблемой, в том числе в плане выработки единых подходов к профилактике и тактике ведения беременных. Так, ежегодно в мире насчитывается 4 млн случаев смерти новорожденных, и, кроме этого, мертворождение отмечается в 1–3% всех родов, достигая 3 млн. В 2013 г. мертворождаемость в Дании составила 3,9 на 1000 всех родов, Финляндии — 2,62, Германии — 3,73, Швейцарии — 4,84, странах ЕС — 4,05, в Европейском регионе — 4,05.

В России уровень антенатальных потерь до 2012 г. составлял 4,62–4,49 на 1000 р.ж.м. с 28 нед гестации. Однако с 2012 г., после перехода в РФ на учет перинатальных потерь с 22 нед беременности, отмечено возрастание числа мертворождений до 6,34 и 5,8 на 1000 р.ж.м. в 2012 и 2013 г. соответственно, в том числе и в большей степени в «пограничные» сроки (22–28 нед). При этом в 2016 г. в РФ снизились мертворождаемость и младенческая смертность в 40 регионах, а повышение мертворождаемости при снижении младенческой смертности отмечено в 22 регионах.

Этиология декомпенсированной ПН и критического состояния плода многообразна, нередко этиологические факторы не имеют клинических проявлений до беременности. ПН достигает 60–65,6% в генезе перинатальных и, в частности, антенатальных потерь. Несмотря на использование современных методов в диагностике причин смерти плода, выявление основной причины остается трудной задачей в 60% мертворождений. Известно, что развитие критического состояния плода и перинатальные потери в анамнезе являются фактором риска как повторных неблагоприятных исходов последующей беременности, так и высокой неонатальной и младенческой заболеваемости и смертности. Ведущее место данной патологии отводится не случайно, так как, по данным различных авторов, связанная с ней частота перинатальных потерь составляет от 19 до 287‰ и более, уровень перинатальной заболеваемости — от 587 до 880‰. Необходимость выявления

ранних и достоверных прогностических и диагностических критериев развития хронической ПН, особенно ее декомпенсированных форм, обуславливающих критическое состояние плода, связана с несвоевременностью, существенным запаздыванием проводимых в настоящее время лечебных мероприятий. Кроме того, предметом систематического изучения многих исследователей в большинстве развитых стран в последние годы являются случаи near miss («почти потерянные», «едва не умершие») в контексте не только материнской, но и перинатальной (неонатальной) заболеваемости. Понимание структуры причин и детальный анализ клинических наблюдений декомпенсированной ПН, критического состояния плода и неонатальных near miss, аудит случаев младенческой смертности позволяет значительно улучшить качество акушерской помощи в стране.

На кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) под руководством академика РАН, профессора Александра Николаевича Стрижакова особенно много сделано для совершенствования методов пренатальной диагностики и оценки функционального состояния плода, а также разработки рациональной тактики ведения беременности и родов с различной экстрагенитальной патологией и осложнениями. Несмотря на то что на кафедре оказывается специализированная помощь беременным высокого риска, за последние годы удалось существенно снизить перинатальную заболеваемость и смертность детей.

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПЛОДА**

---

### **1.1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПЛОДА И ПОНЯТИЕ О ФАКТОРАХ РИСКА**

Согласно современной концепции, ПН представляет собой клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и нарушениями компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальный рост и развитие плода, а также адаптацию организма женщины к беременности. Он представляет собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма и проявляется в комплексе нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2015).

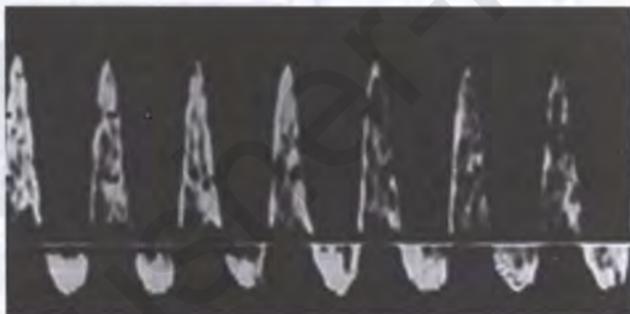
Медико-социальная значимость нарушений функционального состояния плода была установлена в конце XX в. Согласно общепринятой концепции, вся наша постнатальная жизнь является реализацией пренатальной программы физического и психического развития, соматического и репродуктивного здоровья. В связи с этим подготовка родителей, изменение поведения, влияние на управляемые факторы риска, обеспечение «здорового» старта жизни, профилактика антенатальных нарушений состояния плода имеют первостепенное значение. Однако принципиально важной является предгравидарная оценка факторов риска тяжелой ПН и СЗРП, их элиминация или коррекция, так как терапия их по завершении плацентации уже крайне ограничена (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Белоцерковцева Л.Д., Тимохина Е.В., 2015).

Установлено, что у 20,83–33,33% детей, рожденных с задержкой роста, в возрасте до 3 лет сохраняется отставание в физическом развитии, выявляются отклонения нервно-психического статуса и отмечается неврологическая заболеваемость, требующая лечения и реабилитации (Афанасьева Н.В., 2004). В многочисленных научных исследованиях подтверждается, что степень тяжести поражения ЦНС ребенка и показатели детской заболеваемости имеют прямую корреляционную связь со степенью отставания фетометрических параметров и выраженностью нарушений внутриутробных нарушений его состояния (Торчинов А.М., Цахилова Ц.Г., 2007, 2008, 2010; Шалина Р.И., 2008).

На сегодняшний день доказанным является тот факт, что антенатальное нарушение роста и функционального состояния плода оставляет след на всю оставшуюся жизнь. Еще в 1992 г. D.J.P. Barker в своей монографии *Fetal and Infant Origins of Adult Disease* доказал, что у взрослых, родившихся с низкой массой тела, повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также ранней (до 50 лет) смерти от сосудистых катастроф. В дальнейшем многочисленные научные исследования убедительно показали повышение частоты и других социально значимых заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, стенокардия, гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет (Barker D.J.P., 2007). Всемирно известный перинатолог F. Manning (2000), развивая теорию D.J.P. Barker, предложил свою интерпретацию «поздних постнатальных» заболеваний, изложив их в своей «Альфа-Омега теории». Автор сделал вывод о том, что своевременная диагностика внутриутробного страдания плода, оптимизация акушерской тактики и сроков родоразрешения могут снизить не только перинатальную смертность, но и многие постнатальные заболевания, включая и те, которые манифестируют лишь в среднем и зрелом возрасте.

В настоящее время во всем мире к **критическим показателям плодово-плацентарного кровотока** относятся наблюдения с нулевым или реверсным диастолическим кровотоком в артерии пуповины и (или) аорте плода (Стрижаском А.Н., Игнатко И.В., 2014; Merz E., 2004; Chauhan S.P., Beydoun H., 2014; Unterscheider J., O'Donoghue K., Malone F.D., 2015). Введение термина «критическое состояние» было обусловлено тем обстоятельством, что при обнаружении подобных нарушений у плодов с выраженной задержкой внутриутробного развития в среднем в течение 2 нед, по данным литературы, во всех случаях наступила антенатальная гибель. Частота перинатальной смертности при данных изменениях, по данным литературы, колеблется от 7 до 93,8% в зависимости от срока гестации к моменту выявления нарушений.

Впервые о нулевых значениях диастолического кровотока в артерии пуповины сообщили W. McCallum и соавт. в 1978 г. Из пяти наблюдений данной доплерометрической картины в трех произошла антенатальная гибель плода. Хотя в этой работе не было сделано серьезных выводов из-за малого количества наблюдений, она послужила мощным стимулом к проведению последующих исследований во многих перинатальных центрах. Спустя несколько лет были опубликованы первые сообщения из Австралии, Великобритании и Финляндии, где описывались наблюдения с отсутствием конечного диастолического кровотока в аорте плода. P. Jouppila и P. Kirkinen предложили обозначать подобные изменения термином «конечный диастолический блок» (1985), который получил распространение в зарубежной литературе (рис. 1.1). Однако большинство авторов используют термин «отсутствие диастолического кровотока или реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины и (или) аорте плода». Первые наблюдения реверсного кровотока в артерии пуповины описали B. Trudinger и соавт. (1985).



**Рис. 1.1.** Реверсный диастолический компонент кровотока при критическом состоянии плода

Ведущей причиной данного состояния является нарушение маточно-плацентарного кровотока (рис. 1.2).

Последние данные показывают, что дисфункция эндотелия, сужение сосудов и плацентарная ишемия связаны с патологической плацентацией и нарушенным плацентогенезом и могут привести к недостаточности маточно-плацентарного кровотока и прогрессирующему снижению плацентарной перфузии (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2013, 2015; Макацария А.Д., Червенак Ф., Бицадзе В.О., 2015) (см. рис. 1.3).



**Рис. 1.2.** Патогенетические особенности плацентоассоциированных заболеваний (плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, преэклампсии)

В начале I триместра беременности у пациенток группы высокого риска развития ПН происходит неполноценная инвазия трофобласта в миометральный сегмент спиральных артерий. Первичным звеном гемодинамических нарушений при СЗРП являются изменения маточно-плацентарного кровообращения, морфологическую основу которых составляет отсутствие физиологических гестационных изменений спиральных артерий и их спазм (Стрижакова М.А., 1992; Бунин А.Т., 1993).

Вследствие патологических изменений в спиральных артериях миометрия, обеспечивающих нормальное функционирование маточно-плацентарной циркуляции, происходит нарушение кровообращения в межворсинчатом пространстве. Замедление кровотока в спиральных артериях и межворсинчатом пространстве неизменно приводит к сни-



Рис. 1.3. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе критического состояния плода

жению газообмена между кровью матери и плода. В результате происходящих нарушений циркуляции крови в системе маточно-плацентарного кровообращения развиваются ишемические инфаркты плаценты, в которые вовлекаются целые котиледоны (рис. 1.4, см. цв. вклейку). Естественно, что на этом фоне существенно поражается и капиллярный кровоток в ворсинах хориона (Сидорова И.С., Макаров И.О., 2000). Одной из важных причин расстройства функции плаценты и развития ПН является незрелость ворсинчатого дерева, которая проявляется изменениями всех ее структурных единиц (Милованов А.П., 1999). Действие повреждающих факторов, способствующих развитию ПН, снижают компенсаторно-приспособительные реакции в системе «мать—плацента—плод». Для описания патологических изменений, происходящих в плаценте, при нарушении плацентации, характеризующемся поверхностным эндоваскулярным вторжением цитотрофобласта в спиральные артерии, используют термин «плацентарная васкулопатия». Клинически плацентарная васкулопатия проявляется формированием

СЗРП, преэклампсией, отслойкой плаценты, антенатальной гибелью плода, синдромом отторжения плода и преждевременными родами.

Доказательством служат данные, полученные еще В. Rochelson и соавт. (1987), А.Н. Стрижаковым (1990), которые обнаружили изменение кривых скоростей кровотока в маточных артериях при отсутствии конечно-диастолического кровотока в артерии пуповины. Н. Brag, L. Platt (1989), G. Simonazzi (2013) проанализировали клинические наблюдения, в которых при первом обследовании конечно-диастолический кровоток в артерии пуповины отсутствовал, но при динамическом контроле диастолический компонент появлялся. Авторы считают маловероятным улучшение кровотока за счет регенерации сосудов плодовой части плаценты. По их мнению, подобные нарушения могут быть связаны с обратимым спазмом сосудов плодовой части плаценты или с замедлением нормального формирования ее терминального сосудистого русла. При неосложненном течении беременности кривые скоростей кровотока в артерии пуповины и аорте плода характеризуются непрерывным поступательным движением крови на протяжении всего сердечного цикла с возрастанием скорости кровотока в фазу систолы и постепенным снижением ее в фазу диастолы. По мнению всех авторов, после 16 нед неосложненной беременности не отмечается нулевых или реверсных значений диастолического кровотока в артерии пуповины и аорте плода. Только P. Reuwer et al. обнаружили отсутствие диастолического кровотока в артерии пуповины до 22 нед неосложненной беременности. Е.В. Тимохина (2012) установила, что при морфологическом исследовании плацент при СЗРП и критическом состоянии плода отмечается высокая частота изменений в межворсинчатом пространстве: старые и свежие инфаркты (13,6%), афункциональные зоны (20,7%), равномерное сужение (11,87%) и тромбоз межворсинчатого пространства (8,63%). При нарастании степени тяжести СЗРП значительно возрастает патология ворсинчатого дерева: от 16% при СЗРП I степени до 91,3% при СЗРП III степени. Сочетанные изменения в межворсинчатом пространстве и ворсинчатом дереве отмечены при СЗРП I степени — в 12%, при СЗРП II степени — в 20%, при СЗРП III степени — в 60% наблюдений.

Отсутствие или ретроградное направление конечно-диастолического кровотока в артерии пуповины отражает нарушение поступательного движения крови в фазу диастолы: движение крови кратковременно прекращается или приобретает обратное направление. Регистрация нулевого или появление ретроградного диастолического кровотока в артериях пуповины является критическим в отношении прогноза жизнедеятельности плода (рис. 1.5, см. цв. вклейку). III степень гемодина-

мических нарушений в системе «мать—плацента—плод» (по классификации Стрижакова А.Н. и соавт., 1987, 2013) представляет собой срыв компенсаторно-приспособительных реакций плода, проявляется выраженной централизацией кровообращения, хроническим синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) с вазоконстрикцией сосудов органов желудочно-кишечного тракта и почек и приводит к ишемическим поражениям внутренних органов плода, что клинически в неонатальном периоде может проявляться некротическим энтероколитом, олигоанурией, гематурией, протеинурией и внутрочерепными кровоизлияниями, неврологическими осложнениями, респираторным дистресс-синдромом (РДС) (Торчинов А.М., Цахилова Ц.Г., 2007, 2008, 2010; Шалина Р.И., 2008; Wang K.G. et al., 2004; Creasy R.K., Resnik R., 2014) (рис. 1.6, см. цв. вклейку).

По данным литературы, G.A. Hackett и соавт. (1987), в группе с отсутствием диастолического кровотока в аорте плода частота некротического энтероколита в неонатальном периоде составила 27%, а внутрочерепных кровоизлияний — 23%. С.V. Lakshmi и соавт. (2013) при сопоставлении статистически сравнимых групп младенцев, рожденных с массой тела менее 1500 г, отметили в группе с нулевым диастолическим кровотоком в артерии пуповины высокую частоту перинатальной смертности (12%), РДС (33%) и кистозной перивентрикулярной лейкомаляции (12%) по сравнению с группой с положительным диастолическим компонентом в артерии пуповины.

Многочисленные этиологические факторы, способствующие формированию ПН, можно разделить на три группы: материнские факторы, плодовые факторы и осложнения беременности. *К материнским факторам* наиболее часто относят: демографические и социально-экономические факторы; вредные привычки; возраст матери моложе 18 лет и старше 37 лет; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез; экстрагенитальную патологию: сердечно-сосудистую патологию (артериальная гипертонзия, пороки сердца), эндокринную патологию (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет), заболевания почек, коагулопатии (генетические и приобретенные тромбофилии), аутоиммунные заболевания [антифосфолипидный синдром (АФС)]; инфекции: заболевания, передающиеся половым путем, очаги хронической инфекции, острую инфекцию во время беременности; пороки развития матки; беременность, наступившую при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (Тимохина Е.В., 2012; Буданов П.В., 2013; Сичинава Л.Г., Гугушвили Н.А., 2014; Богачева Н.А., 2014; Макацария А.Д., Червенак Франк, Бицалдзе В.О., 2015; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2015).

Так называемыми *плодовыми факторами* являются генетические аномалии (геномные, хромосомные, генные), врожденные пороки развития, неиммунная водянка плода.

Наиболее значимыми в генезе критического состояния плодово-плацентарного кровотока и полиорганной недостаточности у плода являются *осложнения беременности*, особенно ПЭ (Торчинов А.М., Цахилова Ц.Г., 2007, 2008, 2010; Шалина Р.И., 2008; Тимохина Е.В., 2012; Макацария А.Д., Червенак Ф., Бицадзе В.О., 2015; Журавлева Е.В., 2015; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2015); длительная угроза прерывания беременности; чрезмерная рвота беременных (Гогиянц Г.Г., 2011); многоплодная беременность (Сичинава Л.Г., 2002); резус-изосенсибилизация; патология плаценты и оболочек (предлежание плаценты, синдром амниотических перетяжек) (Милованов А.П., 1999); патология пуповины (оболочечное прикрепление пуповины, предлежание сосудов пуповины, тромбоз сосудов пуповины, обвитие пуповиной, истинные узлы пуповины) (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2013). Наиболее часто и с наиболее неблагоприятными перинатальными исходами ПН формируется на фоне ПЭ, при которой ее частота достигает 66,3% (Кулаков В.И. и соавт., 1998; Стрижаков А.Н. и соавт., 1998, 2001, 2003; Курцер М.А., 2001, 2007; Сидорова И.С., Макаров И.О., 2009). Несмотря на успехи современного акушерства и перинатологии, частота ПЭ в России не имеет тенденции к снижению. Характерным является наличие сочетанных форм ПЭ на фоне экстрагенитальной патологии.

Общность начальных звеньев патогенеза ПЭ и ПН, обусловленная нарушениями ранних этапов становления функциональной системы «мать—плацента—плод», приводит к декомпенсации состояния не только матери, но и плода (Игнатко И.В., 2005; Мусаев З.М. и соавт., 2006; Рыбин М.В., 2007; Стрижаков А.Н. и соавт., 2007; Buhimschi C.S. и соавт., 2005). ПН при ПЭ развивается в 30,6—51,5%, внутриутробная задержка роста плода — в 22,7—43,9%, гипоксия плода — в 28,0—51,5% наблюдений (Maupard S.E. и соавт., 2003). Перинатальная заболеваемость при ПЭ достигает 650—780‰, а смертность — 18—30‰. Общность начальных звеньев патогенеза ПЭ и ПН, обусловленная нарушениями ранних этапов становления функциональной системы «мать—плацента—плод», приводит к существенным нарушениям компенсации состояния матери и плода. Основу патогенеза ПН составляет сосудистая патология микроциркуляторного русла, заключающаяся в отсутствии физиологических гестационных изменений спиральных артерий по причине нарушения процесса инвазии тро-

фобласта в их миометральный сегмент. Это обуславливает их спазм, поскольку сохраняется реакция мышечной стенки на воздействие прессорных агентов (Макацария А.Д., 2006; Сидорова И.С. и соавт., 2006; Genbacev O. et al., 1999; Granger J.P. et al., 2001).

Достаточно высокой (50–60%) является частота хронической ПН у пациенток с вирусной и (или) бактериальной инфекцией; по данным П.В. Буданова (2013) — 34,4%. В исследованиях В.Л. Тютюнника (2002) установлено, что у женщин с обострением инфекционных заболеваний при беременности частота развития хронической недостаточности плаценты составляет 55,2%. Известно, что во время беременности на фоне явления гестационной иммуносупрессии увеличивается заболеваемость острыми вирусными инфекциями и риск активации хронических вирусных инфекций, активации условно-патогенной микрофлоры. При вирусном инфицировании во время беременности вероятность потери плода или развития ПН чрезвычайно высока (Доброхотова Ю.Э., 2005; Кузьмин В.Н. и соавт., 2000; Кулаков В.И. и соавт., 2002; Сидельникова В.М., 2002; Сидорова И.С. и соавт., 2005; Тютюник В.Л. и соавт., 2003; Буданов П.В., 2013; Prober C.G., 1995; Duff P., 1998; Creasy R.K., Resnik R., 2014). ПН, являющаяся следствием неспецифического действия микробных токсинов и метаболитов, поступающих в материнский кровоток из очага инфекции, создает предпосылки для развития хронической гипоксии и гипотрофии плода, морфофункциональной недостаточности фетоплацентарного комплекса, что в целом снижает противoinфекционную сопротивляемость плода. Наряду с неспецифическим действием инфекции вовлечение в воспалительный процесс всех компонентов плаценты может привести к ее несостоятельности как органа дыхания и питания, нарушению барьерной функции с развитием инфекционного процесса у плода. Смешанная этиология внутриутробных инфекций приводит к возникновению кросс-звеньев инвазии микроорганизма на различных этапах патогенеза. Путь распространения инфекции имеет меньшее значение, чем срок гестации, так как экстрагенитальные воспалительные заболевания часто реализуются во внутриутробную инфекцию с помощью смешанных путей распространения инфекционной диссеминации. Во всех наблюдениях антенатальной гибели плода в последние имелись морфологические изменения, соответствующие инфекционно-воспалительному поражению. Морфологические исследования хориона показали, что при ранних инфекционных потерях беременности имеется недостаточность как первой (5–7 нед), так и второй (8–11 нед) волны инвазии трофобласта (Буданов П.В., 2013). Решение проблемы

внутриутробной инфекции является резервом для снижения мертворождаемости.

Наиболее неблагоприятным является длительная персистенция цитомегаловирусной инфекции, энтеровирусов (Коксаки-вирусы А и В, ЕСНО-вирусы), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа, особенное место отводится первичному инфицированию во время беременности. Известно, что для беременных опасность представляет вирус краснухи (Макацария А.Д., Долгушина Н.В., 2008; Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А., 2008; Стрижаков А.Н., 2004). При заболевании краснухой во время беременности антенатальная гибель плода наблюдается в 20% наблюдений (Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А., 2008; Goldenberg R.L., Thompson C., 2003). При длительной персистенции вирусы стимулируют развитие аутоиммунных процессов, АФС и гиперкоагуляции. Одной из значимых вирусных инфекций является парвовирус В19, который поражает клетки эритропоэза с развитием тяжелой анемии и неиммунной водянки плода, приводящих к критическим нарушениям плода с последующей его антенатальной гибелью (Skjoldebrand-Sparre L., Tolfvenstam T., Papadogiannakis N. et al., 2000). Грипп, перенесенный во время беременности, оказывает прямое и опосредованное инфекционно-токсическое воздействие на плод (Goldenberg R.L., Thompson C., 2003).

## **1.2. РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ ПЛАЦЕНТАЦИИ**

При подготовке материнского организма к имплантации в качестве локальных медиаторов действия стероидов, вовлеченных в циклические изменения эндометрия, выступают ростовые факторы. В перимплантационном периоде они присутствуют в эндометриальной ткани в значительных количествах. Основные факторы роста приведены в табл. 1.1. В настоящее время описано несколько десятков факторов роста, многие из которых оказывают влияние на функцию репродуктивной системы женщины (Бурлев В.А., Гаспаров А.С., Аванесян Н.С. и соавт., 1998; Тимохина Е.В., 2012; Гугушвили Н.А., 2014; Cao Y.H., Lindel P., Shima D. et al., 1996; Khaliq A., Li X.F., Shams M., Sisi P., Acevedo C.A., Whittle M.J., Weich H., Ahmed A., 1996; Creasy R.K., Resnik R., 2014).

Считается, что динамическая выработка инсулиноподобного фактора роста-1 и -2 (ИФР), основной формы фактора роста фибробластов, эпидермального фактора роста, сосудисто-эндотелиального

фактора роста (СЭФР), факторов роста семейства ТФР (трансформирующий фактор роста), их митотическая активность и свойства дифференциации формируют восприимчивость эндометрия к имплантирующейся бластоцисте во время «окна имплантации» (Artini P.G., Fasciani A., Monti M. et al., 1998). Действием факторов роста опосредуются специфические изменения количественного и качественного состава субпопуляций лейкоцитов, обуславливающих адекватную материнскую иммуносупрессию и эндометриальный ответ на внедрение трофобласта (McClure N., Healy D.L., Rogers P.A.W. et al., 1994).

Таблица 1.1

### Основные ростовые факторы

1	<b>Пептидные факторы роста</b>	СЭФР
		Фактор роста плаценты (ФРП)
		Фактор роста фибробластов кислый
		Фактор роста фибробластов основной
		Фактор роста тромбоцитов
		$\alpha$ -ТФР
		$\beta$ -ТФР
		Фактор роста гепатоцитов
ИФР-1		
2	<b>Цито- и хемокины</b>	Фактор некроза опухолей, низкие дозы
		Интерлейкин-8
3	<b>Ферменты</b>	Ангиогенин
		Тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток

Источником большинства ростовых факторов и цитокинов являются эпителиальные клетки, макрофаги, лимфоциты (Johnson P.M., Christmas S.E., Vince G.S., 1999; Kauma S.W., 2000). Показано, что выработка цитокинов естественными киллерами находится под воздействием прогестерона (Inoue T., Kanzaki H., Imai K. et al., 1996; Mandler R.N., Seamer L.C., Domalewski M.D., Bankhurst A.D., 1993), осуществляющего таким образом контроль иммунологических аспектов имплантации (Johnson P.M., Christmas S.E., Vince G.S., 1999).

Рецепторы факторов роста расположены на поверхности наружной мембраны клеток. Они представлены классом белков с тирозинкиназной активностью, состоят из одной полипептидной цепочки, бога-

той цистеиновыми остатками в экстрацеллюлярной части рецептора, и имеют один тирозинкиназный домен в интрацеллюлярной части (Terasik J., Moos J., Mendoza C., 1993).

Связывание фактора роста с рецептором обеспечивает его димеризацию и активацию тирозинкиназы. Так инициируется каскад фосфорилирования. Субстратами фосфорилирования являются разнообразные киназы, фосфолипазы и сами рецепторы факторов роста (HadcocK J.R., Malbon C.C., 1991). В качестве биологических эффектов фосфорилирования отмечено изменение митогенных характеристик тканей и дифференцировки клеток, стимуляция транспортных систем и хемотаксис, активация метаболических путей (Roy S.K., Terada D.M., 1997).

Образование комплексов факторов роста с рецепторами приводит к значительным изменениям синтеза последних. В отличие от рецепторов стероидных гормонов, уровень экспрессии мРНК генов, кодирующих мРНК рецепторы факторов роста транзиторно и многократно увеличивается в течение нескольких часов после воздействия (HadcocK J.R., Malbon C.C., 1991).

Основную роль в пролиферации клеточных компонентов железистого эпителия эндометрия, стромы, гладкой мускулатуры и эндотелия сосудов играют специфически экспрессированные во время пролиферативной фазы цикла эпидермального фактора роста ИФР-1 и -2, фактора роста фибробластов и СЭФР.

Считается, что ИФР-1 и -2 стимулируют митоз и дифференциацию клеток эндометрия в течение менструального цикла и на ранней стадии беременности, оказывают митогенное действие на клетки стромы и железистого эпителия.

ИФР-1 индуцирует многие дискретные локальные ответы в клетках эндометрия, включая повышение локальной проницаемости сосудов, децидуализацию, экспрессию некоторых генов (Paria V.C., Ma W., Tan J. et al., 2001).

При изучении содержания ИФР-1 и ИФР-2 в эпителии матки и экстрацеллюлярном матриксе во время имплантации в стадии инвазии трофобласта было установлено, что эти ростовые факторы обнаруживали различные по локализации и временным характеристикам профили экспрессии. Так, ИФР-1 экспрессировался в строме и железистом эпителии, являющимся участками начального прикрепления и инвазии трофобласта. ИФР-2 в значительно меньшей степени обнаруживался в базальном слое на латеральных плазматических мембранах, но определялся в более высокой, чем у ИФР-1, концентрации в

апикальной части клеток, что позволяет предположить его участие в стадии адгезии бластоцисты (Rutanen E.M., Salmi A., Nyman T., 1998). По данным других авторов (Dhara S., Lalitkumar P.G.L., Sengupta J., Ghosh D., 2001), очень низкий уровень ИФР-1 обнаруживался в клетках трофобласта, выстилающих лакуны, первичных и вторичных ворсинах. Умеренное или большое количество ИФР-2 регистрировалось в ламеллярных клетках синцитиотрофобласта, первичных и вторичных ворсинах, а также в мигрирующих клетках и во внутрисосудистых клетках трофобласта.

Успех наступления имплантации и дальнейшее развитие беременности невозможны без сложных процессов ангиогенеза, регуляция которого протекает под действием ряда ингибиторов и активаторов неоваскуляризации.

Ангиогенез представляет собой образование новых капилляров из уже существующих сосудов. Процессы, включенные в понятие «ангиогенез», были подробно изучены и обобщены в ряде обзоров (Folkman J., 1995; Risau V., 1997) и схематически могут быть представлены в виде следующей последовательности. Ангиогенез начинается с секреции растворимого ангиогенного фактора, воздействующего на близрасположенный кровеносный сосуд и приводящего к изменениям в капиллярной стенке в виде деградации базальной мембраны, митотическому делению эндотелиоцитов, их последующей миграции в строму и протеолитической деградации экстрацеллюлярного матрикса. На следующем этапе происходит организация сосудистых эндотелиоцитов в трубчатую структуру и инициализация кровотока во вновь сформированном участке.

Регуляция неоваскуляризации представляет собой динамический процесс тонкого взаимодействия ингибиторов и активаторов ангиогенеза. При физиологических условиях ингибиторы ангиогенеза необходимы для контроля над ростом кровеносных сосудов, предотвращая тем самым развитие неоваскуляризации. — биологически активные соединения, стимулирующие или ингибирующие деление и дифференцировку различных клеток и являющиеся основными переносчиками митогенного сигнала клетки. Система ФР включает полипептидные ростовые факторы, специфические клеточные рецепторы, связывающие белки, регулирующие количество ФР, действующих на клетки-мишени. ФР вырабатываются различными типами клеток, находящимися во многих тканях. Большинство из известных регуляторов ангиогенеза приведены в табл. 1.2.

Таблица 1.2

**Эндогенные регуляторы ангиогенеза (по А. Augustin, 1998, с изм.)**

<b>Стимуляторы ангиогенеза</b>	<b>Ингибиторы ангиогенеза</b>
<i>Пептидные факторы роста</i>	<i>Протеолитические пептиды</i>
СЭФР	Ангиотензин
ФРП	Эндостатин
Фактор роста фибробластов кислый	Ламинин
Фактор роста фибробластов основной	Фибронектин
Фактор роста тромбоцитов	
a-ТФР	<i>Ингибиторы ферментной активности</i>
b-ТФР	Ингибиторы тканевых металлопротеиназ-1, -2, -3, -4
Фактор роста гепатоцитов	Ингибитор активатора плазминогена-1, -2
ИФР-1	
<i>Цито- и хемокины</i>	<i>Цито- и хемокины</i>
Фактор некроза опухолей, низкие дозы	Фактор некроза опухолей, высокие дозы
Интерлейкин-8	Интерфероны Интерлейкин-12
	Тромбоцитарный фактор 4
<i>Ферменты</i>	<i>Молекулы экстрацеллюлярного матрикса</i>
Ангиогенин Тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток	Тромбоспандин
<i>Гормоны</i>	<i>Гормоны/метаболиты</i>
Эстрогены	2-метоксистероид (2-МЭ)
Простагландины E <sub>1</sub> , E <sub>2</sub>	Белок, связанный с пролиферином
Фоллистатин	
Пролиферин	
<i>Олигосахариды</i>	<i>Олигосахариды</i>
Гиалуронан, олигосахариды	Гиалуронан, высокомолекулярные фракции
Ганглиозиды	
Гемопоэтические факторы роста	
Эритропоэтин	
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	

Взаимодействие ФР со специфичным рецептором вызывает изменение его конфигурации и активацию, что служит пусковым сигналом для реализации митогенного эффекта (Ширяева Т., Князев Ю., 1998).

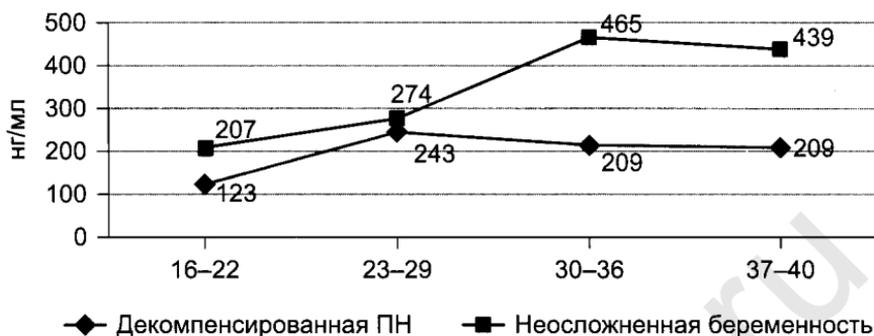
*Механизмы действия ФР:* аутокринный — ФР клетки взаимодействуют с рецепторами клетки, которая его выработала; паракринный — ФР вырабатывается одними клетками и оказывает влияние на другие, расположенные рядом; интракринный — ФР остаются внутри клетки и действуют непосредственно как внутриклеточные мессенджеры; эндокринный — ФР через кровоток оказывает влияние на удаленные клетки-мишени.

Биологический ответ клетки на действие того или иного ФР зависит от типа клетки и других влияний, которые оказываются на клетку. Эффект, получаемый при одновременном действии нескольких ФР, может быть отличным от действия этих факторов в отдельности.

Особое значение имеют СЭФР, ФРП, а также их рецептор, обладающий тирозинкиназной активностью (Р-СЭФР, или Flt-1, или VEGFR-1), также эпидермальный фактор роста и его рецептор, фактор роста тромбоцитов (ТФР-а), ИФР-1, соматомедин С, а также фактор роста фибробластов.

Первым двум факторам роста и их рецептору посвящены многие работы по изучению патогенетических звеньев ПН. В частности, Е.В. Тимохиной было показано, что определение уровня факторов роста позволяет прогнозировать развитие и оценивать степень тяжести СЗРП. При формировании СЗРП наблюдается прогрессирующее снижение ИФР-1 на протяжении всей беременности. У беременных с ПН отмечается нарушение продукции ИФР-1, а именно снижение уровня этого фактора роста на протяжении всего периода гестации. У беременных с последующим развитием декомпенсированной ПН средний уровень ИФР-1 в 16–22 нед составил  $123 \pm 10,41$  нг/мл, что достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже физиологического уровня (в 1,68 раза). К концу II–началу III триместра показатели ИФР-1 при декомпенсированной ПН составили  $243,33 \pm 12$  нг/мл, что незначительно ниже, чем при неосложненной беременности. На сроке гестации 30–36 нед средний уровень ИФР-1 при декомпенсированной ПН —  $209 \pm 15,33$  нг/мл, что в 2,2 раза ниже физиологических значений (рис. 1.7).

У беременных с декомпенсированной ПН имеют место наиболее выраженные изменения продукции ИФР-1: его уровень прогрессивно снижается начиная с 29–30-й недели гестации, а затем стабилизируется на значениях, более низких, чем во II триместре (в 2,2 раза ниже, чем при физиологической беременности), что указывает на срыв компенсаторных возможностей фетоплацентарной



**Рис. 1.7.** Сравнительная динамика инсулиноподобного фактора роста-1 при развитии декомпенсированной плацентарной недостаточности и неосложненной беременности

системы. Следует отметить, что прогностическую роль может играть определение ИФР-1 в крови беременной на сроке не позднее 22 нед, так как, по нашим данным, к 23–29-й неделе гестации наблюдается повышение его уровня: как в норме, так и при развитии ПН концентрации ИФР-1 достоверно не различаются и составляют от  $243,33 \pm 19,57$  до  $285,5 \pm 16,1$  нг/мл. Тогда как на сроке 16–22 нед средний уровень ИФР-1, меньше или равный 150 нг/мл, указывает на вероятность развития декомпенсированной ПН с чувствительностью 79%, специфичностью 99%. Установлено, что если на сроке 23–29 нед при определении в динамике ИФР-1 отмечается прогрессивное снижение его показателей, это указывает на высокий риск развития декомпенсированной ПН.

СЭФР, известный как фактор сосудистой проницаемости или васкулотропин, представляет гликопротеин массой 40–50 килодальтон, способствующий росту эндотелиоцитов *in vitro* и индуцирующий ангиогенез *in vivo*. Функционирующие рецепторы с высокой степенью родства к СЭФР ограничены эндотелиоцитами (Lyall F., Young A., Boswell F., 1997). Экспрессия СЭФР в тканях матки и яичников может регулироваться гормональным путем (Сидорова И.С., Макаров И.О., 1995; Ширяева Т., Князев Ю., 1998). Установлено, что гипоксия является сильным стимулятором экспрессии СЭФР подобно тому, как это происходит при активации эритропоэтина (Graham С.Н., Lala P.К., 1992). Ряд цитокинов и других ФР, таких как интерлейкин-1, эпидермальный фактор роста, ТФР- $\beta$ , также могут стимулировать экспрессию СЭФР в определенных типах клеток. Выявлено наличие двух видов рецепторов к СЭФР: FLT-1 и KDR (Kinase insert domain receptor), кото-

рые являются тирозинкиназами и экспрессированы преимущественно на эндотелиальных клетках. Доказательства взаимосвязи между экспрессией СЭФР, повышением проницаемости кровеносных сосудов и индукцией ангиогенеза при физиологических и патологических состояниях в организме представлены в обзоре Н.Ф. Dvorak и соавт. (1995). Показано, что способность СЭФР изменять проницаемость сосудов в 1000 раз выше, чем у гистамина (Dvorak H.F., Brown L.F., Detmar M., Dvorak A.M., 1995). СЭФР признан в качестве одного из важнейших факторов, регулирующих процессы неоваскуляризации при росте опухолей. Данный ФР вовлечен в процессы инициации и развития ангиогенеза у развивающегося эмбриона (Relf M., LeJeune S., Scott P.A.E., 1997).

Исследования в рамках программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) позволили показать, что концентрация СЭФР возрастает уже спустя 30 сут после подсадки эмбриона и в дальнейшем продолжает увеличиваться, положительно коррелируя с уровнями хорионического гонадотропина и эстрадиола (Evans P.W., Wheeler T., Anthony F.W., Osmond C.A., 1998). С. Cheung и соавт. (1995) высказали предположение, что экспрессируемый цитотрофобластом СЭФР может осуществлять регуляцию объема амниотической жидкости, влияя на процессы сосудистой проницаемости.

Установлено, что экспрессия СЭФР при беременности осуществляется несколькими компонентами фетоплацентарного комплекса: железистым эпителием, фетальными и материнскими макрофагами и цитотрофобластом (Torry D.S., Wang H.S., Wang T.H., 1998). Мощным стимулятором экспрессии СЭФР являются эндотелиальная дисфункция, тканевая ишемия и гипоксия. Известно, что этот полипептид, повышающий митотическую активность в клетках эндотелия, стимулирует ангиогенез, в том числе и в ишемизированных участках тканей. Установлено, что при гипоксии клетки способны не только повышать продукцию СЭФР, но и изменять экспрессию рецепторов в сторону увеличения (Cao Y.H., Lindel P., Shima D. et al., 1996; Lyall F., Young A., Boswell F. et al., 1997; Ogura Y., Takakura N., Yoshida H., Nishikawa S., 1998; Relf M., LeJeune S., Scott P.A.E. et al., 1997). T.B. Wheeler et al. (1995) показали, что транскрипция и трансляция СЭФР в культуре плацентарных фибробластов усиливается под влиянием гипоксии. Гипоксический фактор путем стимуляции продукции СЭФР и его рецепторов способствует быстрому росту трофобласта в начале беременности и имеет значение в процессе плацентации (Relf M., LeJeune S., Scott P.A.E. et al., 1997; Shore V.N., Wang T.N., Wang T.L., Torry R.G., Caudle M.R., Torry D.S., 1997; Vuorela P.,

Hatva E., Lymboyssaki A., Kaipainen A., Joukov V., Persico M.G., Alitalo K., 1997). Уменьшение содержания СЭФР приводит к нарушению сосудистого развития плаценты, следствием чего является гипоксия (Lyall F., Young A., Boswell F. et al., 1997). Экспрессия мРНК СЭФР повышается в ответ на гипоксию, что было показано в отношении клеток хорионкарциномы, в то время как экспрессия ФРП не зависит от содержания кислорода (Сао Y.H., Lindel P., Shima D. et al., 1996). По-видимому, определение данного ФР у женщин с ПН является ранним маркером гипоксического состояния плода. Уровень СЭФР при СЗРП II степени повышен в 3 раза, а при СЗРП III степени — в 3,5 раза. Концентрация СЭФР, равная 67,12 пг/мл и выше в 16–22 нед и 121 пг/мл в 23–29 нед указывает на высокий риск развития критического состояния плода. ФРП при СЗРП снижен на 47,16–72,84% на протяжении гестации. Низкие показатели ФРП ( $\leq 133,67$  пг/мл в 16–22 нед и  $\leq 177,4$  пг/мл в 23–29 нед) указывают на развитие СЗРП II и III степени. СЭФР-P1 при СЗРП повышается в 2,4–4,6 раза. Значения рецептора  $\geq 9,48$  нг/мл в 16–22 нед и 11,15 нг/мл в 23–29 нед указывают на развитие критического состояния плода.

ФРП — гомодимерный гликопротеин массой 45–50 кД. Он существует в двух изоформах — ФРП-1 и ФРП-2. При сравнительном изучении полипептидных последовательностей этих двух форм показано, что они идентичны, за исключением гепаринсвязывающего фрагмента, имеющегося у ФРП-2. ФРП относится к семейству СЭФР, они структурно и функционально с ними схожи и являются, так же как и СЭФР, стимуляторами ангиогенеза (Athanasias A., Lala P.K., 1998). Непременным условием реализации митогенного эффекта ФР является взаимодействие со специфическими рецепторами клетки. ФРП обладает высоким сродством к рецепторам СЭФР-P1 (Flt-1) и не взаимодействует с KDR-рецепторами, специфичными для СЭФР.

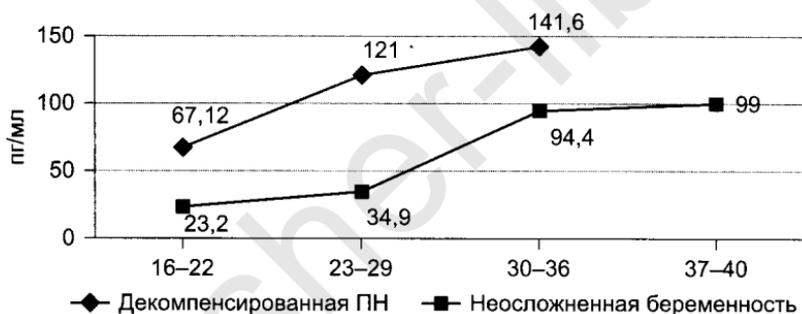
ФРП обнаруживается в сыворотке материнской крови при физиологически протекающей беременности, где его концентрация возрастает в 4 раза с I к концу II триместра. Подобное увеличение ФРП отражает процессы роста плаценты и увеличения объема плацентарного кровообращения. С 28–30-й недели беременности до родов происходит плавное снижение концентрации данного ФР в сыворотке материнской крови, тем не менее его концентрация остается на более высоких уровнях по сравнению с данными I триместра (Torrey D.S., Wang H.-S., Wang T.-H. et al., 1998). В настоящее время высокий уровень экспрессии ФРП обнаружен в плаценте человека, особенно в ворсинах трофобласта и эндотелиальных клетках вен пуповины.

P. Vuorela и соавт. (1997) установили, что ФРП и СЭФР путем паракринного механизма действия оказывают влияние на эндотелий сосудов. Авторы показали, что система СЭФР, включая ФРП, регулирует рост и функцию сосудов плаценты. Секретия ФРП и СЭФР гигантскими клетками трофобласта является сигналом, который инициирует и координирует васкуляризацию в *decidua* и плаценте во время раннего эмбриогенеза. Неадекватное формирование и дисфункция сосудов плаценты приводят к развитию ПН (Cao Y.H., Lindel P., Shima D. et al., 1996). Эти данные согласуются с результатами исследования A. Khaliq и соавт. (Kurz H., Wilting J., Sandau K. et al., 1998), которые считают, что локализация в большом количестве мРНК и протеина ФРП в синцитиокапиллярной мембране ворсин плаценты указывает на то, что ФРП может выступать как паракринный медиатор формирования кровеносных сосудов плаценты в процессе ангиогенеза.

В I триместре беременности большое количество ростовых протеинов, мРНК, а также рецепторов Flt-1 обнаружено в клетках вневорсинчатого цитотрофобласта и эндотелии сосудов хориона, в меньшем количестве — в ворсинах трофобласта и клетках Гофбауэра стромы ворсин (Athannassiades A., Lala P.K., 1998). P. Vuorela и соавт. (1997) методом гибридизации *in situ* выделяли мРНК ФРП в ворсинах трофобласта при доношенной беременности. V. Shore и соавт. (1998) показали, что в изолированном *in vitro* цитотрофобласте человеческой плаценты при доношенной беременности выделяется большое количество мРНК ФРП.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что эндотелий сосудов и клетки вневорсинчатого цитотрофобласта являются мишенями для действия ФРП (Athannassiades A., Lala P.K., 1998; Khaliq A., Li X.F., Shams M., Sisi P., Acevedo C.A., Whittle M.J., 1997; Kurz H., Wilting J., Sandau K. et al., 1998; Shore V.N., Wang T.N., Wang T.L., Torry R.G., Caudle M.R., Torry D.S., 1997). Пролиферация, миграция и инвазия клеток трофобласта регулируются местными ФР путем аутокринного, паракринного и интракринного механизмов действия (Graham C.H., Lala P.K., 1998; Lala P.K., Hamilton G.S., 1998; Lala P.K., Lysiak J.J., 1995). Эти данные согласуются с результатами работ A. Khaliq et al. (1998) и V. Shore et al. (1997), в которых показано, что ФРП, как и СЭФР, с одной стороны, является стимулятором ангиогенеза и повышает проницаемость сосудов внутри плацентарного ложа, с другой — посредством аутокринного механизма действия регулирует инвазию, дифференцировку и метаболическую активность трофобласта в момент плацентации.

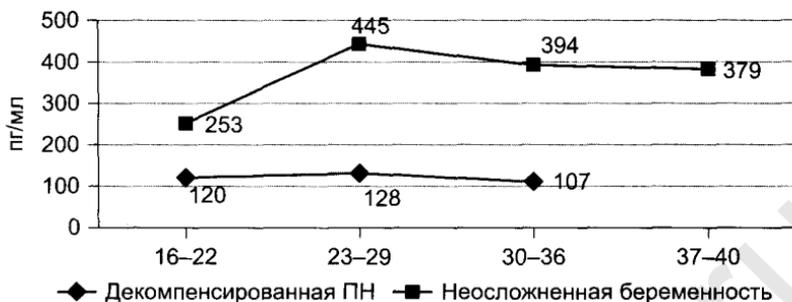
В группе беременных с развитием декомпенсированной ПН отмечалось наиболее выраженное изменение продукции всех исследованных ФР. Уровень СЭФР в крови был достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше по сравнению с неосложненной беременностью и в I триместре на сроках 16–22 нед составил  $67,12 \pm 6,51$  пг/мл, что в 3 раза выше, чем при неосложненной беременности. К концу II–началу III триместра отмечалось продолжение возрастания уровня СЭФР, средние значения которого на сроках 23–29 нед выросли до  $121 \pm 12,6$  пг/мл, что в 3,5 раза выше, чем в группе контроля. В III триместре темп нарастания концентрации СЭФР при декомпенсированной ПН несколько снижается и на сроках 30–36 нед составляет  $141,6 \pm 12,0$  пг/мл, что в 1,5 раза выше, чем в группе контроля, но в 2 раза ниже, чем при субкомпенсированной ПН в эти же сроки. Динамика СЭФР при декомпенсированной ПН представлена на диаграмме (рис. 1.8).



**Рис. 1.8.** Сравнительная динамика уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста (пг/мл) при декомпенсированной плацентарной недостаточности и неосложненной беременности

По полученным данным нами установлено, что определение СЭФР у женщин с ПН является ранним маркером гипоксического состояния плода и декомпенсированной ПН: значения, равные или выше  $67,12 \pm 6,51$  пг/мл в 16–22 нед и 121 пг/мл в 23–29 нед, указывают на развитие декомпенсированной ПН с чувствительностью 83%, специфичностью 95%.

При исследовании ФРП выявлено, что в группе с последующим развитием декомпенсированной ПН его уровень минимален и на сроке 16–22 нед составил  $120,15 \pm 11,9$  пг/мл, что в 2,1 раза ниже физиологических значений ( $p \leq 0,05$ ). На сроке 23–29 нед уровень ФРП практи-



**Рис. 1.9.** Сравнительная динамика уровня фактора роста плаценты (пг/мл) при декомпенсированной плацентарной недостаточности и неосложненной беременности

чески не повышается и составляет  $128 \pm 9,1$  пг/мл, что в 3,48 раза ниже, чем при неосложненной беременности ( $p \leq 0,05$ ).

В III триместре при декомпенсированной ПН зарегистрированы минимальные значения ФРП —  $107 \pm 13,5$  пг/мл, что в 3,68 раза ниже нормы ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 1.9). Таким образом, исследование уровня ФРП в материнской крови с II триместра беременности играет прогностическую роль в отношении развития и прогрессирования ПН: значения ФРП, равные или ниже  $133,67 \pm 12,9$  пг/мл в 16–22 нед и  $177,4 \pm 16,0$  пг/мл в 23–29 нед, указывают на развитие суб- и декомпенсированной ПН с тяжелой и умеренной гипоксией с чувствительностью 76–80%, специфичностью 94–96%.

#### **Роль СЭФР-Р1 при ПН различной степени тяжести.**

СЭФР-Р1 относится к семейству рецепторов с тирозинкиназной активностью и является специфичным для ФРП. Увеличение концентрации растворимого плазменного рецептора СЭФР-Р1 является одним из механизмов регуляции уровня ФРП: рецептор связывает ФРП, и концентрация его в сыворотке крови уменьшается. Избыточные концентрации СЭФР-Р1 при клинических проявлениях ПЭ и ПН обнаруживаются в крови женщины, плаценте, околоплодных водах (Shibata E., Rajakumar A., Powers R.W., 2005; Tsatsaris V., Goffin F., Munaut C., 2003).

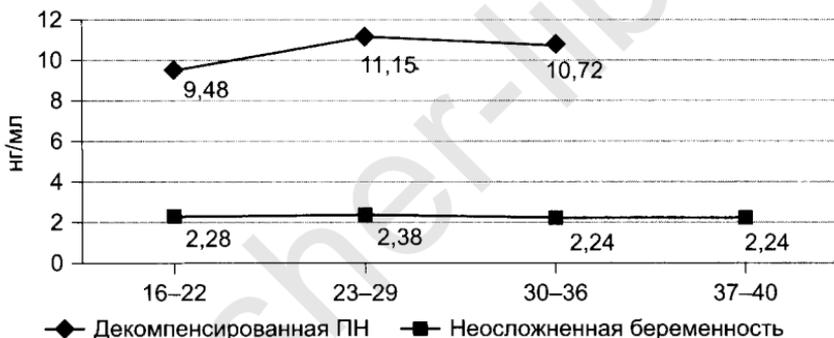
При исследовании динамики СЭФР-Р1 нами отмечена высокая чувствительность данного рецептора к патологическим процессам в фетоплацентарной системе: его уровень повышался в несколько раз у беременных с развитием ПН и ПЭ. Концентрация растворимого рецептора СЭФР-Р1 при развитии декомпенсированной ПН уже на сроке 16–22 нед была достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше (в 4 раза), чем при неос-

ложненной беременности, и составила  $9,483 \pm 0,83$  нг/мл. При сроке 23–29 нед средний уровень СЭФР-Р1 составил  $11,151 \pm 1,34$  нг/мл, что в 4,6 раза превышает уровень этого рецептора при неосложненной беременности.

В III триместре при декомпенсированной ПН уровень рецептора СЭФР-Р1 незначительно снизился и составил  $10,72 \pm 0,96$  нг/мл.

Согласно нашим расчетам, значения СЭФР-Р1, равные или выше  $9,483 \pm 0,83$  нг/мл в 16–22 нед и  $11,151 \pm 1,34$  нг/мл в 23–29 нед, указывают на риск развития декомпенсированной ПН с чувствительностью метода 79–81%, специфичностью 94–97%.

Сравнительная динамика уровня СЭФР-Р1 при декомпенсированной ПН и неосложненной беременности представлена на диаграмме (рис. 1.10).



**Рис. 1.10.** Сравнительная динамика уровня СЭФР-Р1 (нг/мл) при декомпенсированной плацентарной недостаточности и неосложненной беременности

Следует отметить, что при декомпенсированной ПН все обследованные беременные были родоразрешены досрочно путем операции кесарева сечения по жизненным или перинатальным показаниям.

Следует отметить, что многие исследователи рассматривают СЭФР-Р1 и ФРП как маркеры ранней и тяжелой ПЭ и ПН, появляющиеся до клинической манифестации данных осложнений беременности (Smith G.C., Crossley J.A., Aitken D.A., 2007; Espinoza J., Romero R., Nien J.K., 2007; Schlembach D., Wallner W., Sengenberger R., 2007; Wallner W., Sengenberger R., Strick R., 2007; Tuutti E., Stenman U.H., Alfthan H., 2006; Tsatsaris V., Goffin F., Munaut C., 2003).

Повреждающее действие СЭФР-Р1 связано с торможением миграции эндотелиальных клеток, снижением роста капилляров и

нарушением ангиогенеза в плаценте при ПН (Sattar N., Greer I.A., 2002; Kendall R.L., Thomas K.A., 2003; Zhou Y., McMaster M., 2002; Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., 2003; Khaliq A., Dunk C., Jiang J., 1999) (рис. 1.11).



Рис. 1.11. Роль факторов роста при плацентарной недостаточности

Согласно результатам проведенного исследования, значения СЭФР-Р1, равные или выше  $7,038 \pm 0,73$  нг/мл в 23–29 нед, указывают на высокий риск развития субкомпенсированной ПН; значения СЭФР-Р1, равные или выше  $9,483 \pm 0,83$  нг/мл в 16–22 нед и  $11,151 \pm 1,34$  нг/мл в 23–29 нед, свидетельствуют о развитии СЗРП III степени и декомпенсированной ПН. Чувствительность метода составила 78–81%, специфичность — 93–97%.

По данным ROC-анализа, проведенного Н.А. Гугушвили (2014), показатели содержания ИФР-1 и ФРП в крови беременных с задерж-

кой роста плода обладают высокой диагностической ценностью в отношении прогрессирования ПН, и уровень ИФР-1  $\leq 199$  пг/мл, уровень ФРП  $\leq 196$  пг/мл указывают на декомпенсацию функциональной системы «мать—плацента—плод».

По данным Европейской ассоциации репродуктологов, в Европе на сегодняшний день проводят более 290 000 циклов ВРТ в год, в США — более 110 000, РФ — около 10 000. В настоящее время беременность, наступившая в результате применения ВРТ, рассматривается как состояние высокого риска развития первичной ПН. Необходимо учитывать, что при применении ВРТ этиология бесплодия, как правило, не устраняется и в последующем оказывает свое влияние на течение беременности. В последние годы в мире большое распространение получило использование ЭКО и внутритропозматической инъекции сперматозоида (ВЦИС) у женщин с тяжелыми формами эндокринного бесплодия. Предпосылками к формированию ПН считаются чрезмерное и длительное использование гормонов при индуцированной беременности, изменения в системе гемостаза, наблюдающиеся у 92,3% беременных после ЭКО (Радзинский В.Е., 2001; Кривоносова Н.В., 2006). Так, по данным зарубежных исследователей, задержка внутриутробного развития плода и формирование критического состояния плода отмечены в 3,6% случаев после ЭКО, в 1,4–7,4% случаев — после ЭКО + интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), в 10,3% случаев — после переноса криоэмбрионов; при этом частота задержки внутриутробного развития плода при спонтанной беременности составляла 0,5–1% (Seak H.H. et al., 2012; Honglu D.P. et al., 2010). Как показали исследования, проведенные Н.А. Богачевой (2014), наличие генетической тромбофилии и развитие хронической формы ДВС-синдрома после ВРТ является важным прогностическим фактором риска развития таких осложнений, как угроза прерывания беременности (100 и 88,2% соответственно), ПН (54,55 и 36% соответственно) и ПЭ (50 и 32% соответственно). При этом риск репродуктивных потерь составляет 31,25 и 26,47% соответственно.

У пациенток после ВРТ с последующим развитием ПН отмечен более высокий уровень sVEGFR-1 ( $4252 \pm 345,6$  пг/мл) начиная с 4–6-й недели беременности и низкий уровень ФРП ( $120,3 \pm 23,4$  пг/мл) с 10–12-й недели беременности (при наличии генетической тромбофилии в 54,55% наблюдений, при хронической форме ДВС-синдрома — в 36%). При развитии ПЭ у пациенток после ВРТ отмечен более высокий уровень sVEGFR-1 ( $3682 \pm 502,87$  пг/мл) начиная с 4–6-й недели беременности и более низкий уровень ФРП

( $110,5 \pm 10,25$  пг/мл) с 10–12-й недели беременности (при наличии генетической тромбофилии в 50% наблюдений, при хронической форме ДВС-синдрома — в 32%) (Богачева Н.А., 2014). Для пациенток после ВРТ с наличием генетической тромбофилии и синдрома гиперкоагуляции при выявлении изменений уровней ангиогенных факторов роста, а именно sVEGFR-1 и ФРП, в I триместре беременности характерно нарушение кровотока в межворсинчатом пространстве и кровотока в желточном протоке в сторону увеличения показателей сосудистой резистентности на сроке 8–12 нед (56,25 и 35,29% соответственно). Н.А. Богачева (2014) показала, что при наличии генетической тромбофилии и хронической формы ДВС-синдрома после ВРТ патогенетически обосновано применение антикоагулянтной терапии с использованием низкомолекулярных гепаринов с ранних сроков беременности, что позволяет снизить частоту развития осложнений, таких как ПН и ПЭ (на 23 и 28% соответственно). Следует отметить также, что новорожденные дети у матерей после ВРТ с наличием тромбофилии и гиперкоагуляции составляют группу высокого риска по развитию неонатальной патологии. Перинатальная энцефалопатия гипоксического генеза выявлена в 45,45 и 32% случаев соответственно, конъюгационная гипербилирубинемия — в 27,27 и 20% случаев соответственно, наличие нарушений мозгового кровообращения — в 13,64 и 12% случаев соответственно.

Проведенные нами исследования показывают, что ФР и их рецепторы оказывают влияние на рост и развитие плаценты. Нарушение продукции и функционирования ФР приводит к патологическим изменениям в плаценте и развитию ПН различной степени тяжести.

Это позволяет разработать рациональную акушерскую тактику в отношении пролонгирования беременности, сроков и методов родоразрешения, что приведет к снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

### **1.3. ЗНАЧЕНИЕ ГЕННЫХ, ХРОМОСОМНЫХ И СТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПЛОДА**

В появлении критического нарушения плодово-плацентарной гемодинамики нельзя исключить и роль наследственной и врожденной патологии плода, составляющей, по данным различных авторов, от 13,9 до 26,6%.

Ряд эпидемиологических исследований (La-Batide-Alanore A., Jaquet D., Bouyer J., 2002; Tower C., Baker P., 2006), посвященных изу-

чению распространенности СЗРП в пределах одной семьи, подчеркивает значимость наследственности в формировании данной патологии. Установление диагноза СЗРП при первой беременности увеличивает риск его выявления при последующих. Данный повышенный риск ( $OR=4,8$ ) сохраняется и при учете роста, массы тела, возраста матери и табакокурения. При этом показатель  $OR$  возрастает до 7,7 у женщин, новорожденные которых имели индекс массы тела менее 10-го перцентиля для срока гестации. Матери, сами родившиеся с низкой массой тела, также имеют повышенный риск рождения ребенка с СЗРП ( $OR=3,46$ ). Более ранние исследования показали, что сестры женщин с гипотрофичными новорожденными также имеют младенцев с СЗРП. Данные результаты указывают на значимость материнских факторов риска в генезе СЗРП, в том числе и тяжелой формы. Однако доказано влияние наследственных факторов и по отцовской линии.

Среди коренных жительниц Центрального Черноземья была выявлена ассоциация генетических полиморфизмов системы гемостаза *1691G/A FV*, *20210 G/A FVII*, *-455 G/A FI* с развитием хронической ПН с СЗРП, изучены ее степень тяжести, клинико-лабораторный статус беременных и состояние новорожденных. В качестве генетических маркеров повышенного риска развития ПН и тяжелого СЗРП с рождением детей с полиорганной недостаточностью были установлены аллель *10976G FVII* ( $OR=2,34$  и  $OR=1,65$  соответственно) и генотип *10976GG FVII* ( $OR=2,75$  и  $OR=1,82$  соответственно), а протективное значение имел генотип *10976GA FVII*. Так, при декомпенсированной ПН была выявлена наибольшая частота генетических вариантов *10976G FVII* (92,9%) и *10976GG FVII* (85,9%).

Согласно данным литературы, генетические детерминанты являются основными факторами риска и инициальным звеном патогенеза хронической ПН в ранние сроки гестации. Установлено, что генетическим детерминантом первичной ПН является наличие в генотипе *PLA2* гена, кодирующего тромбоцитарный гликопротеин IIIa (GPIIIa) GPIIIa. Патогенетическая значимость аллеля *PLA2* гена полиморфизма *PLA2* GPIIIa обусловлена его участием в коагуляционных, воспалительных и аутоиммунных реакциях на этапе имплантации плодного яйца. При этом значительная роль принадлежит изменению микроструктуры хориона и плацентарного ложа матки в сторону аутоиммунных нарушений: кровоизлияния и тромбоз в париетальный эндометрий и d. basalis, а также париетальный и базальный децидуит. У носителей аллеля полиморфизма *PLA2* гена GPIIIa морфологической основой ранней ПН (как правило, заканчивающейся потерей плода или крити-

ческим его состоянием) являются воспалительные изменения: некроз децидуальных клеток на значительных участках d. basalis на фоне микроабсцессов. Установлено также, что состояние иммунологической гиперактивности, снижение кровотока в маточных, спиральных и радиальных артериях достоверно прогнозируют первичную ПН у носителей данного гена (Финковский А.В., 2005). Совпадение аллельной принадлежности (*PL-A1A1* или *PL-A1I*) по гену, кодирующему *GP1IIa* матери и плода, предполагает высокий риск осложненного течения беременности: ПЭ с ПН вплоть до декомпенсированной формы ПН.

Выявлена значимая роль генов цитохромов P450, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1*, в генезе ПН. Установлено, что женщины с мутантным аллелем *6235C* гена *CYP1A1* имеют повышенный риск развития ПН. Частота СЗРП среди беременных, которые были гомозиготными по аллелю *A1 (A1A1)* гена *CYP17*, была значительно выше, чем у женщин, имеющих аллель *A2 CYP17* в генотипе ( $p < 0,05$ ). Значительное число исследований посвящено изучению наследственной связи низкой массы тела при рождении с развитием сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии в будущем. Генами-кандидатами в данных работах являются ген инсулина и ген ИФР. Полиморфизм в промоторе гена, кодирующего IGF-1, который связан с развитием сахарного диабета и инфарктом миокарда, был изучен в ретроспективном исследовании у 463 пациентов (93 — с сахарным диабетом 2-го типа). Гомозиготы по мутантному аллелю в указанном полиморфизме имели меньшую массу тела при рождении по сравнению с носителями дикого аллеля ( $p < 0,05$ ). Была выявлена роль гена IGF-2 в формировании задержки внутриутробного развития у мышей, что позволяет предполагать его существенную роль в формировании СЗРП и у человека (Sibley C., Coan P., Ferguson-Smith A., Dean W., 2004). Особый интерес представляет изучение вклада генов ренин-ангиотензиновой системы в формирование СЗРП в связи с тем, что ангиотензин II помимо регулирования артериального давления и водно-солевого баланса выступает также в качестве фактора роста и цитокина (Tower S., Baker P., 2006). Японские исследователи выявили влияние материнского полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (*I/D ACE*) на развитие СЗРП. В данном исследовании выдвигается гипотеза о том, что у матерей, имеющих аллель D в гене *ACE*, повышена активность ангиотензинпревращающего фермента, что приводит к спазму в маточно-плацентарном русле и снижению в нем кровотока. Эти факторы и являются предрасполагающими к развитию СЗРП. Замена метионина треонином в кодоне 235 (*235Met > Thr*) гена ангиотензиногена, как свидетельствуют данные литературы, свя-

зана с повышенным уровнем ангиотензиногена в плазме, что может привести к нарушениям физиологии спиральных маточных артерий в I триместре беременности и таким образом способствовать нарушению маточно-плацентарного кровотока и развитию СЗРП. Но среди жителей Великобритании подобного влияния обнаружено не было. В отношении роли полиморфизма генов ферментов фолатного цикла было обнаружено, что аллель *2756GMTR*, выявленный у плода и у матери, является фактором риска развития ПН, а генотип *1958AA MTHFD1* (метилентетрагидрофолатдегидрогеназа) ассоциирован с формированием задержки роста плода.

Одной из причин нарушений течения беременности, особенно в ранние сроки, являются генетические факторы. В настоящее время установлено, что нарушения в плацентарном комплексе обуславливаются различными хромосомными аномалиями, генными мутациями, а также наличием полиморфных аллелей генов, активно функционирующих в период гестации. СЗРП, особенно с ранней манифестацией, некоторые исследователи рассматривают как одно из клинических (диагностируемых при помощи высокотехнологичного ультразвукового оборудования) проявлений хромосомных аномалий плода, в частности трисомий по 13, 18, 21-й и другим парам хромосом, трисомии по 22-й паре аутосом, синдрома Шерешевского–Тернера (45X0), триплоидий, добавочных X или Y-хромосом, синдрома Ангельмана, синдрома Прадера–Вилли, синдрома Рассела–Сильвера (Логвинова И.И., Емельянова А.С., 2000; Мачарашвили Э.Т., Радзинский В.Е., Финковский А.В., Старцева Н.М., 2004; Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., 2012; Tower C., Baker P., 2006; Vergani P., 2006; Wolstenhome J., Wright C., 2000). Частота выявления хромосомных нарушений и внутриутробных пороков развития плода при критическом состоянии плодово-плацентарного кровотока, по данным разных авторов, колеблется от 19 до 27% (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2013; Чурносов М.И., Кокорина О.С., 2014; Wolstenhome J., Wright C., 2000).

Критическое состояние плодово-плацентарного кровотока при хромосомных аномалиях может отмечаться не только во II и III триместрах, но и в ранние сроки беременности. К настоящему времени опубликовано шесть наблюдений с реверсным диастолическим кровотоком в артерии пуповины, диагностированным на сроке 10–13 нед (Comas C. et al., 1997; Montenegro N. et al., Martinez J.M., 1996; Creasy R.K., Resnik R., 2014). Во всех этих наблюдениях в ходе пренатального кариотипирования были диагностированы хромосомные аномалии.

Врожденные пороки развития плода занимают 2–3-е место в структуре причин перинатальной гибели плода и новорожденного. Большое значение имеет ранняя диагностика пороков развития, которая необходима для своевременного решения вопроса о возможности пролонгирования беременности, что определяется видом порока, совместимостью с жизнью и прогнозом в отношении постнатального развития. В зависимости от этиологии различают наследственные (генетические), экзогенные и мультифакториальные врожденные пороки развития плода. К наследственным относят пороки развития, возникающие вследствие мутаций, то есть стойких изменений наследственных структур в гаметах или зиготе. В зависимости от того, на каком уровне произошла мутация (гены или хромосомы), выделяют моногенные синдромы и хромосомные болезни. К экзогенным относят пороки, обусловленные повреждающим действием экзогенных факторов. Данные факторы, действуя в период гаметогенеза или беременности, приводят к возникновению врожденных пороков, не нарушая структуру наследственного аппарата.

Пороки развития различных органов и систем наблюдаются у 2–3% живорожденных детей. Кроме того, еще у 2–3% пороки развития проявляются в возрасте до 5 лет жизни. Так называемые малые нарушения формирования эмбриона, чаще определяемые как стигмы, наблюдаются у 15% новорожденных, и у 3–15% из них отмечаются также более грубые структурные, морфологические или функциональные нарушения. При этом у 40–60% новорожденных с пороками развития причина возникновения аномалии неизвестна. При формировании групп риска беременных с точки зрения рождения детей с врожденной и наследственной патологией необходимо учитывать не только факторы, которые могли привести к развитию патологии у детей, но и те, которые являются причиной осложнения течения беременности. Уже при первом обращении пациентки важна оценка социальных, экологических факторов, а также особенностей анамнеза (семейного, гинекологического, акушерского) и течения настоящей беременности. Наиболее часто встречающимся фактором риска и, следовательно, показанием к тщательному обследованию пациентки является угроза прерывания беременности на ранних сроках (3–6 нед). У женщин с невынашиванием беременности структурные аномалии кариотипа встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции, и составляют около 2,5%. Вторым по частоте встречаемости признаком являются неблагоприятные экзогенные факторы (вредные привычки, прием тератогенных препаратов, профессиональные вредности, проживание в зонах экологических бедствий). Одним из важных показаний к обследованию беременных является бесплодие в анамнезе. Кроме того, доказано тератогенное воздей-

ствие на плод с формированием врожденных пороков таких инфекций, как цитомегаловирус, вирус простого герпеса, краснуха, токсоплазмоз. Среди причин критического состояния плода является наличие у него хромосомных аномалий и тяжелых пороков развития, что требует тщательного антенатального прогнозирования и ранней диагностики. При критическом состоянии плода подобные нарушения отмечаются с частотой около 8%. В половине из этих наблюдений выявляются сложные пороки развития с неизвестной этиологией, в 7% — хромосомные аномалии, в 8% — генные мутации. Среди наиболее частых пороков развития, сочетающихся с декомпенсацией состояния плода, выявляются врожденные пороки сердца (до 32%), пороки костно-мышечной системы (до 17%), пороки мочеполовой системы — выше 15%, в каждом десятом наблюдении — пороки развития желудочно-кишечного тракта, около 3% — пороки ЦНС.

#### **1.4. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ГЕМОСТАЗА В РАЗВИТИИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПЛОДА**

Значительное число исследований в настоящее время указывает на значимость в развитии тяжелой акушерской и перинатальной патологии, в том числе хронической и декомпенсированной ПН, в 40–80% наследственных и приобретенных тромбофилий. На протяжении последнего десятилетия в нашей стране и ряде зарубежных проводятся исследования, подтверждающие роль сосудисто-тромбоцитарных нарушений в этиологии ПН и СЗРП (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003; Матвеева Т.Е., 2002; Милованов А.П., Савельева Г.М., 2009; Howley H.E., Walker M., Rodger M.A., 2005; Tranquilli A.L., Giannubilo S.R., Dell'Uomo B., Grandone E., 2004; Koleva R., Dimitrova V. et al., 2005; Pabinger I., Vormittag R., 2005; Creasy R.K., Resnik R., 2014).

Имплантиция плодного яйца, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, которые объективно нарушаются при тромбоцитической тенденции и при наследственных дефектах свертывания (Баймурадова С.М., 2002; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2007; Koleva R., Dimitrova V. et al., 2005; Brenner B., Hoffman R., Carp H. et al., 2005).

После оплодотворения зигота активно делится, на шестой день после овуляции происходит первый контакт образовавшейся бластоцисты с эпителием матки, на седьмой день начинается прикрепление и инвазия. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена I типа (*PAI-I*), тканевого фактора, снижение уровня активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина I. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагий при дальнейшей инвазии трофобласта.

В условиях гипофибринолиза (как в результате наследственных, так и приобретенных дефектов гемостаза) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003; Матвеева Т.Е., 2002; Weintraub A.Y., Sheiner E., 2006). В связи с этим нарушаются первые этапы становления маточно-плацентарно-плодового кровотока.

Среди множества открытых факторов наследственных тромбофилий важная роль в развитии ранних нарушений плацентации и прогрессирования ПН принадлежит мутациям в генах фактора V (лейденовская мутация) и протромбина (FII), однонуклеотидного полиморфизма гена фибриногена, маркера гена гликопротеина 3а, аллельного варианта гена ингибитора активатора плазминогена I-го типа (*PAI-I*) и полиморфизма *S677T* гена метилентетрагидрофолатредуктазы (Хизроева Д.Х., 2014; Журавлева Е.В., 2015; Капанадзе Д.Л., 2015). Доказано, что нарушение процессов имплантации плодного яйца, инвазии трофобласта и дальнейшего функционирования плаценты происходит в результате нарушения процессов гемостаза (дефект наследственных факторов свертывания), синдрома гиперкоагуляции, обусловленного наследственными тромбофилиями (Баймурадова С.М. 2002; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2007; Koleva R., Dimitrova V. et al., 2005; Brenner B., Hoffman R., Carp H. et al., 2005). Тромбофилия может быть следствием как дефекта различных компонентов системы гемостаза, так и различных дефектов одного и того же компонента (в результате точечных мутаций), при этом высока вероятность сочетания и с другими наследственными патологиями.

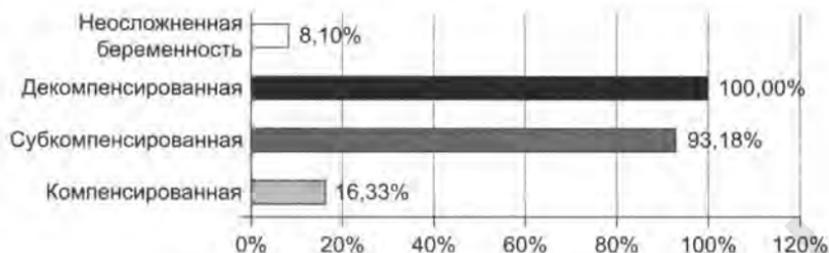
A.Y. Weintraub, E. Sheiner, A. Levy (2006) выявили, что частота наследственной тромбофилии в популяции составляет 0,2%. С ней связаны такие осложнения беременности, как синдром потери плода, внутриутробная задержка роста плода, привычное невынашивание. Перинатальная смертность при наследственной тромбофилии выше (5,3% по сравнению с 0,6% при неосложненной беременности). Однако после проведения мультивариантного анализа авторы приходят к заключению, что наследственная тромбофилия не является независимым фактором риска перинатальной смертности.

При неосложненной беременности наследственные тромбофилии не превышали 8,1%, что согласуется с данными M.G. Paidas, D.H. Ku (2004), которые показали, что частота генетических дефектов гемостаза в популяции составляет около 8%.

В 2005 г. O. Salomon, U. Seligsohn изучали связь между частыми формами тромбофилии (мутация фактора V Leiden, протромбина *G20210A*, метилентетрагидрофолатредуктазы *C677T*), наличием волчаночного антикоагулянта и кардиолипидных антител, нарушением плодово-плацентарной гемодинамики и частотой развития ПН у первородящих здоровых женщин. Генетические мутации были обнаружены у 30,0% беременных. Исследования, проведенные рядом авторов (Стрижаков А.Н., 2010, 2013; Макацария А.Д., 2015; Тимохина Е.В., 2012), продемонстрировали клиническое значение не только материнских, но и фетальных тромбофилий в генезе ПН, при декомпенсированной форме ПН наследственные формы тромбофилии были выявлены в 100% случаев, фетальные формы тромбофилии — в 60% наблюдений. При этом при декомпенсированной ПН превалировало сочетание нескольких мутаций (от двух до пяти сочетаний наследственных тромбофилий).

В проведенном нами исследовании установлено клиническое значение материнских наследственных и приобретенных тромбофилий и их взаимосвязь с фетальными приобретенными и наследственными тромбофилиями. В результате исследования показано, что при компенсированной ПН наследственные формы тромбофилии выявлены у 16,33% беременных, при субкомпенсированной ПН — у 93,18%, а при декомпенсированной — у 100% (рис. 1.12).

В нашем исследовании установлено, что наиболее часто встречалась мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) *C677T*. При компенсированной ПН она выявлена в 8,16% случаев и только в виде гетерозиготных форм, в то время как при субкомпенсированной ПН данная мутация была обнаружена в 93,18% случаев (из них 59,5% составили гомозиготные и 33,68% — гетерозиготные



**Рис. 1.12.** Частота наследственных материнских тромбофилий при плацентарной недостаточности различной степени тяжести

формы). Установлено, что при декомпенсированной ПН мутация данного фермента встречалась во всех наблюдениях и в 57,14% она присутствовала в гомозиготном состоянии. МТНFR обеспечивает превращение 5,10-метилентетрагидроfolата в 5-метил-тетрагидроfolат, являющийся главной циркулирующей в организме формой фолиевой кислоты. Известно, что фолиевая кислота используется во многих биохимических процессах, включая метилирование гомоцистеина и синтез нуклеотидов. Ген, кодирующий МТНFR, находится на 1 хромосоме в локусе 1p36.3. Практическое значение имеют два аллеля: термолабильный аллель *C677T* и аллель *A1298C* (иногда обозначается как *C1298A*). Аллель *C677T* является результатом точечной мутации, при которой в позиции 677 аланин заменен валином. При снижении активности фермента МТНFR 5-метилтетрагидроfolата не хватает для эффективного перевода гомоцистеина в метионин, и гомоцистеин начинает накапливаться в организме. Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток (клеток выстилки кровеносных сосудов), что значительно повышает риск развития тромбозов.

Тромбогенное действие гомоцистеина связано с повреждением клеток эндотелия, неспецифическим ингибированием синтеза простаглицлина, активацией фактора V, торможением активации протеина С, даун-регуляцией экспрессии тромбомодулина, блокадой связывания тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками. Кроме того, высокие уровни гомоцистеина усиливают агрегацию тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток.

Микротромбообразование и нарушения микроциркуляции приводят во второй половине беременности к ПН, ПЭ и тромботической микроангиопатии.

Следующим по частоте после мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы в нашем исследовании встречался полиморфизм «675 4G/5G» в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (*PAI-1*).

T. Agorastos, S. Karavida (2002), H. Howley, M. Walker., M. Rodger (2005), I. Kremenski, R. Koleva, V. Dimitrova (2005), A.L. Tranquilli, S.R. Giannubilo, B. Dell'Uomo, E. Grandone (2004), A. Rasmussen, P. Ravn (2004) в своих работах показали, что к развитию тяжелой степени СЗРП часто приводят такие наследственные формы тромбофилии, как мутация фактора V Leiden и гена протромбина. При этом, по данным T. Agorastos, A. Karavida (2002), тяжелые осложнения беременности (тяжелые формы ПЭ и СЗРП, преждевременная отслойка плаценты) связаны в большей степени с наличием мутации FV Leiden, чем мутации протромбина.

В нашем исследовании сочетание нескольких наследственных материнских тромбофилий встречается только при суб- и декомпенсированной ПН в 64,39 и 100% случаев (табл. 1.3). При этом при субкомпенсированной ПН выявлено сочетание от двух до четырех, а при декомпенсированной ПН — от двух до пяти сочетаний наследственных тромбофилий.

Таблица 1.3

**Частота встречаемости наследственных материнских тромбофилий при плацентарной недостаточности различной степени тяжести**

Вид наследственной тромбофилии	ПН		
	Компенсированная ПН, %	Субкомпенсированная ПН, %	Декомпенсированная ПН, %
<b>Наследственные формы (всего)</b>	<b>16,33</b>	<b>93,18*</b>	<b>100*</b>
<b>Мутация MTHFR C677T</b>	<b>8,16</b>	<b>93,18*</b>	<b>100*</b>
Гомозиготная	–	59,5	57,14
Гетерозиготная	8,16	33,68*	42,86*
<b>Полиморфизм гена PAI-1 4G/4G</b>	<b>4,76</b>	<b>53,03*</b>	<b>70,87*</b>
Гомозиготный	–	6,62	34,02
Гетерозиготный	4,76	46,41*	36,85*
<b>Полиморфизм F Наг 46 C/T</b>	<b>4,08</b>	<b>37,88*</b>	<b>57,28*</b>
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	4,76	37,88*	57,28*
<b>Полиморфизм в гене А-субъединицы фактора XIII 163 G/T</b>	<b>–</b>	<b>50,76</b>	<b>54,37</b>
Гомозиготный	–	12,69	20,0

Окончание табл. 1.3

Вид наследственной тромбофилии	ПН		
	Компенсированная ПН, %	Субкомпенсированная ПН, %	Декомпенсированная ПН, %
Гетерозиготный	–	38,07	34,37
<b>Мутация в гене протромбина G20210A</b>	–	<b>24,24</b>	<b>28,16</b>
Гомозиготная	–	4,41	11,26
Гетерозиготная	–	19,83	16,9
<b>Полиморфизм в гене фибриногена -455G/A</b>	–	–	<b>17,48</b>
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	–	–	17,48
<b>Полиморфизм в гене гликопротеина Gr-Ia тромбоцитов 807C/T</b>	–	–	<b>5,83</b>
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	–	–	5,83
<b>Полиморфизм в гене гликопротеина Gr-IIIa тромбоцитов 1565T/C</b>	–	–	<b>5,83</b>
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	–	–	5,83
<b>Полиморфизм в гене гликопротеина GrI<math>\beta</math> 434 C/T</b>	–	–	<b>2,91</b>
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	–	–	2,91
<b>Полиморфизм «H1/H2»(HPA-2A/2B) в гене P2Y<sub>12</sub>-тромбоцитарного рецептора АДФ</b>	–	–	<b>11,65</b>
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	–	–	11,65
<b>Мультигенная форма тромбофилии</b>	–	<b>64,39</b>	<b>100</b>
Сочетание двух мутаций	–	31,1	28,6
Сочетание трех мутаций	–	22,2	40,0
Сочетание четырех мутаций	–	11,1	20,0
Сочетание пяти мутаций	–	–	11,4

Примечание: \* — достоверность различий с компенсированной ПН ( $p < 0,001$ ).

У беременных с декомпенсированной ПН преобладают гомозиготные формы. Установлено, что для тяжелых форм ПН характерно сочетание нескольких наследственных тромбофилий. Следовательно, частота выявления мутаций коррелирует со степенью тяжести ПН. При декомпенсированной ПН превалирует сочетание нескольких мутаций. Количество выявленных мутаций у одной пациентки коррелирует с тяжестью ПН. Сочетание нескольких мутаций и полиморфизмов приводит к развитию суб- и декомпенсированных форм ПН и СЗРП.

Сочетание дефектов различных компонентов системы гемостаза, нарастание их степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготных форм приводит к прогрессирующему снижению естественной противотромботической защиты и активации протромботических механизмов или сочетанию этих факторов. С точки зрения влияния тромбофилии наиболее ярким примером являются полиморфизм *PAI-1* и другие наследственные дефекты фибринолиза и АФС (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2007; Mahajan S.D., Aalinkel R. et al., 2006). Необходимо отметить, что среди беременных с тяжелой декомпенсированной ПН генетические аномалии гемостаза обнаруживаются в 60–77,4% случаев, их мультигенные формы — в 70,2%, мутация в гене *MTHFR* — в 44%, мутация фактора V (лейденовская мутация) — у 10–15,5%, мутация в гене протромбина — у 6%. У 18,3% беременных с критическим состоянием плодово-плацентарной гемодинамики и генетической патологией гемостаза при беременности были различные венозные тромбоэмболические осложнения: тромбофлебит поверхностных и глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии (Абдулраб А.С., 2006). Таким образом, в настоящий момент имеются доказательства влияния генетических факторов на формирование данной патологии, однако результаты этих исследований в различных популяциях пока неоднозначны, что требует проведения дальнейших исследований.

Таким образом, влияние наследственных дефектов гемостаза реализуется уже на самых ранних этапах развития плодного яйца, в дальнейшем приводя к развитию ПН и СЗРП.

В ряде наших и зарубежных исследований отмечается важная роль в патогенезе акушерских осложнений не только материнских, но и фетальных тромбофилий, а также их сочетаний с материнскими.

При этом эффекты фетальной тромбофилии приводят к развитию осложнений беременности и нарушениям состояния плода даже при отсутствии материнской тромбофилии. Однако наиболее неблаго-

приятным является сочетание материнской и фетальной тромбофилии.

В результате проведенного исследования нами установлено, что при компенсированной ПН наследственные формы фетальных тромбофилий выявлены в 16,0% наблюдений, в то время как при субкомпенсированной ПН — в 55,6%, а при декомпенсированной ПН — в 63,6% (рис. 1.13).



Рис. 1.13. Частота наследственных фетальных тромбофилий при плацентарной недостаточности различной степени тяжести

Как при наследственной материнской тромбофилии, наиболее часто у новорожденных встречалась мутация *C677T* в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. При компенсированной ПН она выявлена в 8,0% наблюдений и только в виде гетерозиготных форм, в то время как при субкомпенсированной ПН данная мутация обнаружена в 33,3% наблюдений и только в гетерозиготной форме. При декомпенсированной ПН эта же мутация выявлена в 51,5% наблюдений, и из них у 9,06% — в гетерозиготной, в 42,44% — в гомозиготной форме. Следует отметить, что у здоровых новорожденных частота выявления данной мутации составила лишь 3,33%.

Обращает внимание, что сочетание нескольких наследственных фетальных тромбофилий наблюдается только при суб- и декомпенсированной ПН (31,3 и 51,5%). При этом при субкомпенсированной ПН выявлено сочетание двух и трех, а при декомпенсированной — сочетание двух, трех и четырех вариантов тромбофилий.

При анализе частоты встречаемости наследственных тромбофилий у матери и плода (табл. 1.4) следует отметить, что генные аномалии отмечаются и у здоровых беременных и новорожденных со сравнимой частотой (8,10 и 6,67%).

Таблица 1.4

**Частота встречаемости генетических форм тромбофилий у новорожденных при плацентарной недостаточности различной степени тяжести**

<b>Тяжесть СЗРП/ вид генетических форм тромбофилий</b>	<b>Компенс. ПН, %</b>	<b>Субкомпенс. ПН, %</b>	<b>Декомпенс. ПН, %</b>
Генетические формы (всего)	16,7	55,6	60*
Мутация MTHFR C677T, из них:	8,3	33,3	50,0*
– гомозиготная	–	–	20
– гетерозиготная	8,3	100**	80*
Полиморфизм гена PAI-1, из них:	8,3	22,2	40,0
– гомозиготный 4G/4G	–	–	75
– гетерозиготный 4G/5G	8,3	100**	25
Полиморфизм F Nag	–	11,1	10
Гомозиготный 46 C/C	–	–	–
Гетерозиготный 46 C/T	–	100	100
Полиморфизм 163 G/T в гене А-субъединицы фактора XIII	–	11,1	40*
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	–	100	100
Полиморфизм в гене тканевого активатора плазминогена:	–	11,1	20
– гомозиготная I/D	–	–	–
– гетерозиготная I/D	–	100	100
Мутация в гене протромбина G20210A	–	22,2	30
Гомозиготная	–	–	33,3
Гетерозиготная	–	–	66,7
Мультигенная форма тромбофилии	–	31,3	51,5
Сочетание двух мутаций	–	66,7	40
Сочетание трех мутаций	–	33,3	40
Сочетание четырех мутаций	–	–	20

Примечание: \* – достоверность  $p < 0,01$ ; \*\* – достоверность  $p < 0,001$ .

При компенсированной ПН частота наследственных тромбофилий у матери и плода одинакова (16,33 и 16,7%), в то время как при суб- и декомпенсированной ПН частота выявляемости у матери выше (93,11 и 55,6%; 100 и 60%).

Следовательно, наличие генетической тромбофилии у плода предопределяет его отставание в росте, но не влияет на тяжесть данного внутриутробного нарушения.

По частоте встречаемости среди всех форм генетических тромбофилий и у беременной и у плода первое место занимает мутация *C677T* в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. Обращает внимание, что и при неосложненной беременности, и при компенсированной ПН мутации и у матери, и у плода не отличаются и представлены только в гетерозиготном состоянии.

При субкомпенсированной ПН частота мутации в гене *MTHFR* у матери в 3 раза выше (93,18 и 33,33%), а при декомпенсированной ПН — в 2 раза выше (100 и 50,0%), чем у плода. Следовательно, в развитии тяжелых форм ПН большее значение имеет материнская мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, преимущественно в гомозиготной форме. Полиморфизм гена *PAI-1 4G/4G* встречается у беременных и новорожденных при неосложненном течении гестации.

При суб- и декомпенсированной ПН полиморфизм гена *PAI-1 4G/4G* отмечен как у беременной, так и у плода, при этом при декомпенсированной ПН и у матери, и у новорожденного преимущественно в гомозиготной форме.

Следует отметить высокую частоту (40%) встречаемости у плода полиморфизма в гене *A-субъединицы фактора XIII 163 G/T* при декомпенсированной ПН.

Мутация в гене протромбина *G20210A* выявляется только при суб- и декомпенсированной ПН у матери и у плода с одинаковой частотой (субкомпенсированная ПН — 24,24 и 22,2%, декомпенсированная ПН — 28,16 и 30,0%).

Сочетание нескольких мутаций отмечено и у новорожденного, и у матери только при суб- и декомпенсированной ПН. Однако у матери мультигенная форма тромбофилии встречается в 2 раза чаще, чем у плода (при субкомпенсированной ПН — 64,39% и 31,30%, при декомпенсированной ПН — 100 и 51,5%).

Таким образом, этиология развития ПН даже при отсутствии явных нарушений со стороны матери может быть связана с наличием генных полиморфизмов у плода. В развитии ПН тяжелой формы большое значение имеет сочетание материнских и фетальных тромбофилий.

Выявление высокой частоты тромбофилий у детей, повышение частоты их встречаемости по мере прогрессирования ПН позволяет высказать предположение о патогенетической роли тромбофилии плода в генезе осложненного течения беременности. При обнаружении нарушений плацентарного кровотока, ПН с высокой степенью вероятности можно предположить наличие фетальной тромбофилии.

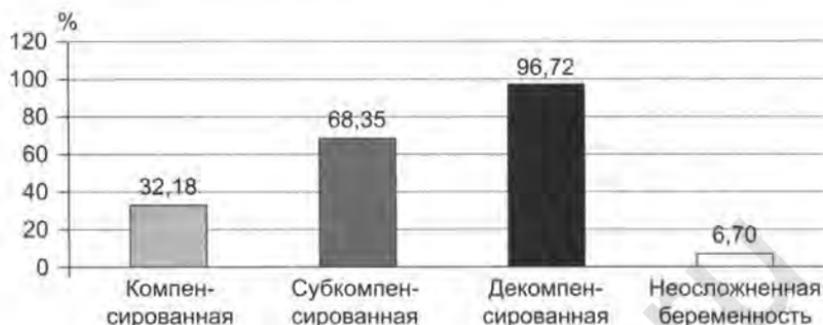
О возможной роли фетальной тромбофилии в генезе развития тяжелых форм ПН указывается и в работах ряда отечественных и зарубежных авторов. L. Tranquilli, M. Emanuelli (2006) показали, что при тромбофилии у матери высок риск развития тромбозов, ПЭ, а тромбофилия у плода вызывает синдром задержки роста и антенатальную гибель плода. С генетической тромбофилией плода связаны наблюдения его антенатальной гибели при отсутствии явных причин данного осложнения.

При изучении роли иммунопатологических процессов в генезе осложнений беременности особое значение приобретает исследование влияния аутоиммунных реакций, в частности образование антител к некоторым собственным фосфолипидам, на процессы имплантации, роста, развития эмбриона и плода, течение беременности и исход родов (Сидельникова В.М., 2002; Balasch J., 1993, 2010; Martinez-Zamora et al., 2009, 2010; Cervera R., Balasch J., 2010; Lazaro I., Carmona F., Reverter J.C., Cervera R., Tassies D., Balasch J., 2009). Фосфолипиды являются универсальными компонентами клеточных мембран и митохондрий во многих тканях организма. Подобное широкое распространение фосфолипидов определяет системный характер клинических проявлений при АФС (Насонов Е.Л., 1989; Kandiah D.A., Krilis S.A., 1996; Moccia F., Greco G., 1994; Morrow J., Page R., Al Hilali M., D'Sa S., Reilly M.M., 2010; Repéssé X., Freund Y., Mathian A., Hervier B., Amoura Z., Luyt C.E., 2010; Sperati C.J., Streiff M.B., 2010). АФС — приобретенная аутоиммунная форма патологии, характеризующаяся наличием циркулирующих антифосфолипидных антител (АФА) клеточных мембран. Она определяется как наличие волчаночного антикоагулянта и (или) АФА и кофакторам фосфолипидов — антител к  $\beta 2$ -гликопротеину 1, аннексину V и протромбину, которые вызывают выкидыши, тромбозы, преэклампсию, СЗРП, декомпенсированную форму ПН, отслойку плаценты. АФА могут образовываться под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов. Антителообразование под действием экзогенных стимулов (наиболее часто инфекционных агентов) не является аутоиммунным процессом, носит преходящий характер и не требует терапии (Rai R.S., Clifford K., Cohen H., Began L., 1995). Образование антител под воздей-

ствием эндогенных стимулов связано с нарушением эндотелиального гемостаза, их концентрация в сыворотке высокая, персистирующая, определяются белки — кофакторы, присутствует патогенетическая связь с АФС (Ogasawara M., Aoki K., Matsuura E., Kunimatsu M., 1995; Robbins D.L., Leung S., Milk-Blair D.J., Ziboh V., 1998). АФА влияют на процесс имплантации, дальнейший рост и развитие эмбриона и плода, приводя к развитию ПН и СЗРП (Чайка В.К., Могилевкина И.А., 2001; Сидельникова В.М., 2002; Kutteh W.H., 1999).

Установлено, что АФА влияют на процесс имплантации, глубину децидуальной инвазии трофобласта (Сидельникова В.М., 2002; Ieko M., Sawada K.I., Koike T. et al., 1999). Исследования последних лет показали, что АФА могут вызывать прямое ворсинчатое и вневорсинчатое поражение трофобласта. Было экспериментально доказано, что данное воздействие приводит к нарушению формирования синцитиотрофобласта из цитотрофобласта и нарушению инвазии трофобласта (Di Simone N., Castellani R., Caliandro D., Caruso A., 2002; Stone S., Khamashta M.A., Poston L., 2001; Yacobi S., Ornoy A., Blumenfeld Z., Miller R.K., 2002). Еще одним механизмом патогенного влияния АФА является снижение уровня интерлейкина-3, который является активным фактором роста трофобласта и способствует имплантации и развитию плаценты, а также оказывает регуляторное действие на фибринолитические процессы в эндометрии (Peaceman et al., 1993; Shoenfeld Y., Sherer Y., Fishman P., 1998; Di Simone N., Meroni P.L., De Papa N. et al., 2000). С АФС связаны плацентарный сосудистый спазм, эндотелиопатия сосудов плацентарной ткани и отложение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в межворсинчатом пространстве. АФС может проявляться повторными потерями беременности, развитием первичной ПН с декомпенсацией, ПЭ, антенатальной гибелью плода, что отмечается у 10–15% беременных (Тимохина Е.В., 2013). В результате нашего исследования установлено, что как у здоровых женщин и новорожденных, так и при ПН определялись циркулирующие АФА и антитела к их кофакторам, но частота их выявления и концентрация значительно отличались при ПН различной степени тяжести. Циркулирующие АФА у здоровых беременных выявлены только в 6,7%. Средняя концентрация циркулирующих АФА составила  $0,07 \pm 0,02$  ЕД/мл. В то же время при ПН циркулирующие АФА выявлены в 62,11% случаев, при компенсированной ПН — в 32,18%, субкомпенсированной ПН — в 68,35%, декомпенсированной ПН — в 96,72% (рис. 1.14).

Нами выявлено, что прогностически неблагоприятной по развитию СЗРП, степени его тяжести, сочетанию с гемодинамическими нару-



**Рис. 1.14.** Частота циркулирующих антител к фосфолипидам при неосложненной беременности и плацентарной недостаточности различной степени тяжести

шениями и низкой эффективностью проводимой терапии является концентрация АФА, равная 0,6 ЕД/мл или более. При данной концентрации АФА у 80,77% беременных ПН развивалась на фоне умеренной (44,44%) и тяжелой (55,56%) ПЭ. У 6,18% пациенток развился приступ эклампсии. Среди беременных с концентрацией АФА более 0,6 ЕД/мл преобладала суб- и декомпенсированная ПН (60,26 и 24,72%).

При повышенном уровне АФА данный синдром в 100% случаев сочетался с гемодинамическими нарушениями в фетоплацентарной системе, из которых в 68,6% случаев отмечены сочетанные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. В 88,6% случаев при данном осложнении медикаментозная коррекция была неэффективной.

Высокий процент наблюдений, в которых медикаментозная коррекция неэффективна, объясняется тем, что в достоверно большем (77,5%) числе наблюдений ПН при АФА более 0,6 ЕД/мл развивалась на фоне ПЭ.

Высокий процент наблюдений (77,5%), при которых течение беременности осложнено развитием ПЭ и ПН, обусловлен сложным комплексом воздействия циркулирующих АФА на фетоплацентарный комплекс. Циркуляция АФА приводит к повреждению эндотелия, уменьшению противотромботического потенциала, нарушению тонуса сосудистой стенки, определяющим повышенную чувствительность к прокоагулянтным стимулам и обуславливающим нарушение микроциркуляции.

Вызванные этим дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, неполноценная плацентация и, как

следствие, эндотелиопатия являются причиной дальнейшего снижения перфузии плаценты и сопровождаются развитием гипоксических изменений и еще большим повреждением эндотелия. Более того, не только на этапе имплантации плодного яйца и плацентации проявляются эффекты циркулирующих АФА, но и на более поздних стадиях, когда процесс формирования фетоплацентарного комплекса практически завершен. Гиперкоагуляция и нарушение фибринолитического контроля, опосредованное воздействием АФА, являются причиной тромбирования маточно-плацентарных сосудов вплоть до полного блока микроциркуляции. Данный фактор приводит к снижению перфузии плаценты или усугублению уже существующей гипоперфузии, что, несомненно, является причиной возникновения вторичной ПН или прогрессирования уже существующей.

Важно также, что не только эндотелиальные клетки материнских сосудов, но и клетки трофобласта участвуют в поддержании внутрисосудистого гемо- и гомеостаза, поскольку экспрессируют целый ряд генов, участвующих как в регуляции свертывания крови, так и в регуляции сосудистого тонуса (Баймурадова С.М., 2002).

Известно, что АФА обладают способностью проникать через плаценту от матери к плоду. Проникающая способность антител к трансплацентарному переходу зависит от концентрации в материнском кровотоке: чем выше концентрация АФА в крови матери, тем больше антител оказывается в крови новорожденного. Концентрация АФА в крови и сыворотке новорожденного в несколько раз превышает таковую у матери, что объясняется значительно меньшим объемом циркулирующей крови новорожденного по сравнению с материнским организмом.

В результате проведенного нами исследования установлено, что значение АФА у новорожденных более 0,6 ЕД/мл при ПН выявлено в 32,3% наблюдений. Из них в 16,7% — при компенсированной ПН, в 33,3% — при субкомпенсированной ПН и в 50,0% — при декомпенсированной ПН.

Установлено, что концентрация АФА новорожденных напрямую коррелировала с концентрацией материнских АФА.

Высокий процент новорожденных с повышенной концентрацией АФА при декомпенсированной ПН объясняется тем, что в организме плода, как и у матери, циркулирующие АФА приводят к повреждению эндотелия, уменьшению противотромботического потенциала и нарушению тонуса сосудистой стенки, что обуславливает нарушение микроциркуляции.

Таким образом, по результатам наших исследований показано следующее. С одной стороны, циркуляция АФА в материнском кровотоке приводит к нарушению микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе и гипоперфузии плаценты, что обуславливает недостаточный приток кислорода и питательных веществ к плоду. С другой стороны, эндотелиопатия и нарушение микроциркуляции в организме плода, обусловленное циркуляцией АФА, приводит к нарушению трофических и обменных процессов в плодовых тканях.

Следовательно, недостаточное поступление кислорода и нутриентов на фоне сниженных обменных и трофических процессов в организме плода приводит к тяжелой степени СЗРП и высокому проценту неэффективности проводимой комплексной терапии.

Таким образом, циркуляция АФА в кровотоке как матери, так и плода имеет важное значение в прогнозировании развития СЗРП, степени его тяжести и эффективности проводимой терапии. Повышенные концентрации циркулирующих АФА (более 0,6 ЕД/мл) в сыворотке крови матери и новорожденного коррелируют с частотой тяжелых форм СЗРП, со сроками появления и скоростью прогрессирования этого синдрома и эффективностью проводимой терапии.

#### **Роль кофакторов АФА в развитии ПН.**

В последнее время появилось большое количество доказательств, что АФА являются ключевым звеном в патогенезе тромботических и акушерских осложнений. Это не просто воздействие АФА; их взаимодействие с антигенами — кофакторами — на фосфолипидной поверхности приводит к протромботическому состоянию. Таким образом, большинство реакций, контролирующих процесс свертывания крови, происходит на поверхности фосфолипидов. Ранее считалось, что АФА могут непосредственно воздействовать на отрицательно заряженные фосфолипиды. Однако позже установлено, что в большинстве случаев АФА направлены к протеинам плазмы, которые располагаются на анионных поверхностях фосфолипидов. Среди них протромбин, аннексин V,  $\beta_2$ -гликопротеин I — самые распространенные кофакторы, так называемые антигенные мишени.

В результате проведенного нами исследования установлено, что прогностически неблагоприятной для развития ПН тяжелой степени, выраженных гемодинамических нарушений и низкой эффективности проводимой терапии является величина антител к протромбину, равная и превышающая 2,1 ЕД/мл. При ПН повышенная концентрация антител к протромбину (более 2,1 ЕД/мл) выявлена в 30,8% наблюдений.

Важно отметить, что повышенная концентрация антител к протромбину увеличивает в 4 раза риск развития декомпенсированной ПН,

сочетающийся с гемодинамическими нарушениями в фетоплацентарной системе и не поддающийся медикаментозной коррекции в 68,4% случаев.

Крайне неблагоприятным является обнаружение антител к аннексину V у беременной более 0,2 ЕД/мл. В 70% случаев высокий уровень антител к аннексину V отмечается при критическом состоянии плодового кровотока и СЗРП III степени (83%), при этом ПН развивается на фоне тяжелой ПЭ с ранним началом. При декомпенсированной ПН высокий уровень антител к аннексину V отмечался и у новорожденного, причем показанием к досрочному родоразрешению во всех наблюдениях являлось критическое состояние плода и ПЭ с отсутствием эффекта от лечения. У 50% беременных с суб- и декомпенсированной ПН уровень антител к протромбину в крови матери — более 2,1 ЕД/мл. При декомпенсированной ПН в 40% наблюдений отмечается высокий уровень антител к протромбину у новорожденного (у 75% — выше, чем у матери). В 80% наблюдений при этом выявляется СЗРП III степени (Тимохина Е.В., 2012; Стрижаков А.Н. и соавт., 2015).

Таким образом, АФА, антитела к кофакторам АФА, а также их сочетание имеют важное прогностическое значение в развитии тяжелых форм СЗРП и критического состояния плода. Частота встречаемости циркулирующих антител и их концентрация в сыворотке крови матери и новорожденного коррелируют со степенью тяжести СЗРП, сроками появления, скоростью прогрессирования этого осложнения беременности, а также эффектом от терапий. Наиболее прогностически неблагоприятным по развитию критического состояния плода является наличие АФА, антител к протромбину, а также их сочетание как в крови матери, так и в крови новорожденного.

## **1.5. АПОПТОЗ И ПРОЛИФЕРАЦИЯ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПЛОДА**

В настоящее время большое значение в патогенезе СЗРП и критического состояния плода также отводится нарушениям таких процессов, как апоптоз и пролиферация. Формирование фетоплацентарного комплекса неразрывно связано с процессом апоптоза. Апоптоз — программированная клеточная гибель, контролируемая генетически и характеризующаяся митохондриальной дисфункцией, активацией протеолитических ферментов (каспаз), специфической фрагментацией дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), расщеплением плазматической мембраны и распадом клетки на апоптотические тельца. Высоким

уровнем апоптоза во вневорсинчатом трофобласте можно объяснить недостаточную инвазию и отсутствие трансформации спиральных артерий, наблюдаемую при СЗРП. При этом отмечается нарушение дозированного инвазивного роста трофобласта, нарушение его ремоделирования, прогрессирование апонекроза с высвобождением ДНК, прогрессирование эндотелиальной дисфункции, возрастание продукции свободных радикалов. Указанные процессы приводят к прогрессированию ишемии при нарастании тяжести гемодинамических нарушений, суб- и декомпенсации тканевого метаболизма и далее — к критическому состоянию плода. С целью оценки значения плацентарного апоптоза и пролиферации в генезе ПН различной степени тяжести нами было проведено иммуногистохимическое исследование. При изучении процессов апоптоза рассматривались экспрессия антиапоптозного белка Bcl-2 в ткани плаценты и уровень антител к аннексину V, который является маркером апоптоза и используется как проба на апоптоз клеток, в то же время проявляет свойства естественного антикоагулянта.

В результате исследования процессов плацентарного апоптоза установлено, что при неосложненной беременности уровень апоптоза в плацентарной ткани крайне низкий (что подтверждено высоким уровнем экспрессии антиапоптозного белка Bcl-2 и низким титром антител к аннексину V в крови женщин и новорожденных). При компенсированной ПН степень экспрессии Bcl-2 была интенсивной в синцитиотрофобласте ворсин и немногочисленных синцитиальных узелках, а также от слабой до умеренной в терминальных ворсинах. Степень экспрессии Bcl-2 в плацентарной ткани женщин с компенсированной ПН в среднем составила  $2,33 \pm 0,12$  балла. При исследовании экспрессии Bcl-2 в плацентарной ткани при субкомпенсированной ПН было выявлено, что экспрессия Bcl-2 проявлялась цитоплазматической реакцией в синцитиотрофобласте ворсин и синцитиальных узелках, а также в свободных симпластах. Следует отметить, что степень экспрессии данного белка была неодинаковой в различных плацентах данной группы. Так, при субкомпенсированной ПН экспрессия Bcl-2 была от умеренной (2 балла) до низкой (1 балл). В то же время, независимо от варианта строения ворсин, в синцитиотрофобласте выявлялись участки со сниженной или даже полностью отсутствующей экспрессией данного белка.

Установлено, что о нарастании интенсивности процессов апоптоза при субкомпенсированной ПН говорит и увеличение частоты наблюдений с повышенной концентрацией антител к аннексину V в 10 раз по сравнению с неосложненной беременностью и в 12 раз у новорожденного.

Наиболее значимые процессы декомпенсации в плацентарной ткани, проявляющиеся крайне низкой ингибцией апоптоза (следовательно, его высоким уровнем), отмечены нами при критическом состоянии плода. Так, при декомпенсированной ПН экспрессия Bcl-2 проявлялась цитоплазматической реакцией в синцитиотрофобласте ворсин и синцитиальных узелках, а также в свободных симпластах.

При декомпенсированной ПН экспрессия Bcl-2 была от крайне низкой (0–1 балл) до низкой (1 балл), следовательно, уровень апоптоза был высоким и очень высоким. Отмечены также многочисленные участки с полностью отсутствующей экспрессией данного белка.

В то же время о высоком уровне апоптоза при декомпенсированной ПН свидетельствует не только низкий уровень экспрессии Bcl-2, но и высокая частота наблюдений с концентрацией антител к аннексину V выше пороговой (в 65,7% наблюдений в крови матери и в 48,6% у новорожденного).

Таким образом, наиболее значимый уровень апоптоза отмечен нами при критическом состоянии плода. Полученные данные можно объяснить следующим образом: снижение экспрессии Bcl-2 в синцитиотрофобласте при ПН приводит к активации апоптоза в указанных участках и, таким образом, к повреждению синцития. Это, в свою очередь, сопровождается резким снижением трансплацентарного обмена и приводит к развитию или нарастанию степени тяжести уже имеющейся ПН и СЗРП. Регуляция апоптоза в плаценте чрезвычайно сложна. В ворсинчатом трофобласте апоптоз регулируется параллельно с дифференцировкой трофобластических клеток и слиянием их в синцитиотрофобласт. При трансформации цитотрофобласта в синцитий стареющие клетки трофобласта вступают в апоптоз и замещаются новым синцитием. Однако результаты проведенного нами исследования позволяют предположить, что повышенная активация процессов апоптоза приводит к повреждению синцития, что ведет к существенному снижению трансплацентарного обмена и усугублению ПН — нарастанию степени тяжести СЗРП.

Усиленный апоптоз в трофобласте, наблюдаемый при осложнениях беременности, может запускаться гипоксией (Kadyrov M., Kaufmann P., Huppertz B., 2001; Levy R., Smith S.D., Chandler K., Sadovsky Y., Nelson D.M., 2000; Kilani R.T., Mackova M., Davidge S.T., Guilbert L.J., 2003). Как известно, гипоксия — это один из факторов, запускающих митохондриальный путь апоптоза. Как показали исследования, при доношенной беременности гипоксия усиливает апоптоз путем снижения экспрессии Bcl-2, усиления синтеза p-53 белка и активизации каспаз-9, -3 (Perkins J., St John J., Ahmed A., 2002).

Пролиферация оценивалась по уровню ядерного антигена пролиферирующих клеток Ki-67. При СЗРП I степени степень экспрессии Bcl-2 была интенсивной в синцитиотрофобласте ворсин и немногочисленных синцитиальных узелках, а также от слабой до умеренной в терминальных ворсинах. При нарастании степени тяжести СЗРП отмечается дальнейшее снижение экспрессии антиапоптозного белка Bcl-2 в плацентарной ткани. О высоком уровне апоптоза при СЗРП III степени свидетельствует не только низкий уровень экспрессии Bcl-2, но и высокая концентрация антител к аннексину V. Уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 при СЗРП был достаточно низким. При развитии ПН и по мере его прогрессирования пролиферация клеток в плаценте изменялась. Установлено, что при ПН уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 был достаточно низким.

Так, при компенсированной ПН Ki-67-позитивные клетки составляли лишь  $34,2 \pm 1,8$  на 100 клеток (табл. 1.5).

Таблица 1.5

**Маркер пролиферации при плацентарной недостаточности различной степени тяжести (число пролиферирующих клеток на 100)**

Маркер пролиферации	Неосложненная беременность	Компенсированная ПН	Субкомпенсированная ПН	Декомпенсированная ПН и критическое состояние плода
Ki-67	$56,3 \pm 1,2:100$	$34,2 \pm 1,8:100$	$12,2 \pm 1,4:100$	$6,17 \pm 1,2:100$

При нарастании степени тяжести ПН отмечается дальнейшее уменьшение числа пролиферирующих клеток. При субкомпенсированной ПН количество активно пролиферирующих клеток снизилось до  $12,2 \pm 1,4:100$ , а при декомпенсированной ПН и критическом состоянии плода была отмечена крайне низкая интенсивность пролиферации — всего  $6,17 \pm 1,2:100$  (рис. 1.15, см. цв. вклейку). Ki-67-позитивные клетки выявлялись в основном в строме ворсин. Таким образом, нами выявлено, что при нарастании степени тяжести ПН отмечается снижение пролиферативной активности в плаценте. Более того, меняется локализация активно пролиферирующих клеток. Так, при компенсированной ПН активно размножающиеся клетки располагались в синцитиотрофобласте, тогда как при декомпенсированной ПН — в строме ворсин.

Вследствие усиленного апоптоза и сниженной пролиферации трансплацентарный обмен при декомпенсированной ПН оказывается крайне низким. Выявленные особенности, несомненно, находят свое отражение в клиническом течении ПН тяжелой степени, обуславливая

резистентность к проводимой терапии, ухудшение состояния плода и неблагоприятные перинатальные исходы (рис. 1.16).



Рис. 1.16. Значения апоптоза и пролиферации в плаценте в генезе критического состояния плода

Плацентарная ткань постоянно растет в течение гестации. Нормальный рост тканей является результатом тонкой балансировки между клеточной пролиферацией и апоптозом. Нарушение баланса между указанными процессами приводит к возникновению патологии плаценты и к дефектам развития эмбриона. В частности, анормальное снижение апоптоза приводит к неполной дифференциации клеток в соответствующей структуре органов. Не менее 30 магнийзависимых плацентарных белков (прежде всего, митогениндуцируемых киназ)

вовлечены в процессы апоптоза и пролиферации. Дефицит магния приводит к уменьшению биологической активности этих белков и, как результат, порождает дисбаланс между пролиферацией и апоптозом: клетки, которые должны пролиферировать, отмирают, в то время как клетки, которые должны инициировать апоптоз, продолжают размножаться. Аномальное развитие плода и плаценты является прямым следствием указанного дисбаланса. При дефиците магния у матери развивается СЗРП и гипоплазия плаценты. С физиологической точки зрения магний стимулирует апоптоз клеток в плацентарной ткани, и возможным механизмом является активация каспазы. Стимулированный гипоксией плацентарный апоптоз еще более возрастает при увеличении концентрации внеклеточного магния (Gude N.M., Stevenson J.L., 2000).

*Клиническая картина дефицита магния у беременных.* Симптоматика дефицита магния характеризуется рядом клинических проявлений, включающих нервно-мышечные (судороги скелетных мышц, головокружение, утомляемость), психические (депрессия, беспокойство, снижение концентрации внимания), биохимические (гипомагниемия, гипокальциемия, гипокалиемия), эндокринные (нарушение синтеза инсулина, повышенный выброс катехоламинов, размягчение костной ткани и эмали зубов, выпадение волос и повышение ломкости ногтей), сердечно-сосудистые (атеросклероз, гипертония, склонность к тромбообразованию) и другие висцеральные симптомы (ларингоспазм) наряду с расстройствами функции пищеварительной системы (дискинезия желчевыводящих путей, диффузные абдоминальные боли, поносы или запоры, уrolитиаз). Помимо этих основных симптомов дефицита, беременным также свойственны некоторые специфические клинические признаки гипомагниемии. Это угроза прерывания беременности, ПН, гипотрофия плода, гиповитаминоз D, высокая частота развития гестоза, преждевременная родовая деятельность, нарушение раскрытия шейки матки в родах, нарушения в периоде изгнания (нарушение сократительной активности матки, снижение силы схваток), боли в пояснице и спине, а также боли и чувство тяжести в области диафрагмы таза. Данные симптомы могут быть подразделены на две основные группы: непосредственные проявления дефицита и более отдаленные по времени проявления. К непосредственным проявлениям дефицита магния относится состояние повышенной нервной возбудимости, особенно заметное на мышечных клетках, для которых деполяризация является основной функцией, и при дефиците магния происходит ее нарушение. К долговременным отрицательным эффектам относятся прежде всего воздействия, связанные с развитием магнийзависимой недифференцированной дисплазии соединительной ткани, которая

может проявляться как кальцификацией (старением) плаценты, суставов и связочного аппарата, старением костей, так и уменьшением эластичности различных тканей. В частности, у женщин с дефицитом магния в родах наблюдается более высокая частота разрывов промежности в родах (Кошелева Н.Г., 1999). К другим проявлениям долговременного дефицита магния относится камнеобразование в желчных путях, почках и мочевом пузыре, накопление токсичных элементов (Ni, Pb, Cd, Be, Al), формирование инсулинорезистентности и сахарного диабета.

С клинической точки зрения дефицит магния часто наблюдается при беременности и в период лактации. Он провоцирует не только возникновение судорог икроножных мышц, но и аритмии, меняет глюкозотолерантность тканей, повышает риск избыточной прибавки массы тела и развития гестационного диабета. В доказательной медицине (обзоры Cochrane) приводятся данные по безопасному и высокоэффективному приему при беременности препаратов, основанных всего на двух органических солях магния — лактате и цитрате (Yang G.L., Jewell D., 2002; Makrides C., 2010). В связи с этим терапия проверенными многочисленными клиническими исследованиями и многолетней практикой применения препаратами (такими как Магне В6<sup>♦</sup> и Магне В6 форте<sup>♦</sup> — комбинация лактата или цитрата магния с пиридоксином) приобрела особое значение во время беременности и на этапе предгравидарной подготовки. Восполнение дефицита магния посредством разрешенных к применению во время беременности препаратов магния с высокой биодоступностью этого микроэлемента [Магне В6<sup>♦</sup>, Магне В6 форте<sup>♦</sup> SANOFI (Франция)] и правильно сбалансированной диеты способствует восстановлению нормального функционирования описанных молекулярных каскадов и оказывает положительное действие на плацентарную функцию. Как известно, цитрат характеризуется рядом существенных преимуществ в использовании перед другими органическими (например, оротат), а в особенности перед неорганическими солями магния (оксид магния, сульфат магния, хлорид магния). Так, цитрат магния обладает самой высокой биоусвояемостью среди органических и неорганических солей магния и способствует максимальной активации транспорта магния внутрь клетки. Цитрат выступает в качестве центрального субстрата цикла Кребса, а практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным транспортером магния внутрь клетки. Важно использовать именно комбинацию органической соли магния с пиридоксином, так как пиридоксин способствует улучшению биодоступности магния. При применении Магне В6 форте<sup>♦</sup> возможна непосредственная коррекция не только дефицита магния, но и дефицита цитрата аниона. Цитраты

важны для женщин, получающих преимущественно углеводистое питание, склонных к возрастанию уровней глюкозы в крови, и пациенток с оксалатурией. На фоне восполнения цитратов улучшается усвоение как кальция, так и магния в соединительной ткани, и особенно в костной ткани. Цитрат магния, содержащийся в препарате Магне В6 форте<sup>®</sup>, приводит к большему увеличению содержания калия и магния в плазме крови и вызывает значительное повышение активности Na, K-насосов в эритроцитах. Магне В6<sup>®</sup> и Магне В6 форте<sup>®</sup> — это оптимальная комбинация магния и витамина В6. Витамин В6 способствует усвоению магния в кишечном тракте, проникновению магния в клетки, удерживает его внутри клеток. В свою очередь, магний способствует активации витамина В6 в печени и снижает токсикогенный эффект других лекарственных препаратов на печень. Восполнение дефицита магния в клинической практике приводило к значительному снижению риска преждевременных родов, низкого веса при рождении (менее 2500 г) и госпитализации женщины. Необходимо отметить важность применения оригинальных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана клинически, особенно для такой категории пациентов, как беременные. Магне В6<sup>®</sup> проверен в 50 исследованиях, 22 из которых — в области акушерства и гинекологии. Суммарно в исследованиях на Магне В6<sup>®</sup> приняли участие 9000 пациентов.

Таким образом, ПН в целом является мультифакториальной и полиэтиологической патологией, обусловленной как материнскими, так и плодово-плацентарными причинами, в ряде наблюдений — генетически обусловленными и трудноуправляемыми. Тем не менее знание основ патогенеза ПН позволяет понять механизм развития ее декомпенсированной формы и критического состояния плода.

## **1.6. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПЛОДА**

Ангиогенные (сосудисто-эндотелиальный, фактор роста плаценты и их растворимый плазменный рецептор) и метаболические (инсулиноподобный) факторы роста, генетические дефекты гемостаза, циркулирующие антифосфолипидные антитела и антитела к их кофакторам, процессы апоптоза и пролиферации предопределяют становление, развитие и функционирование системы «мать—плацента—плод». Их патологические изменения вызывают комплекс морфофункциональных нарушений в плаценте, предопределяющий развитие ПН и СЗРП.

ПН представляет собой клинический синдром, обусловленный морфологическими и функциональными изменениями в плаценте и проявляющийся нарушением роста и развития плода, его гипоксией, возникающими в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные нарушения состояния материнского организма. В то же время полноценное снабжение плода необходимыми субстанциями зависит не только от поступления этих субстанций с кровью матери, но и от способности самой плаценты к адекватному транспорту этих веществ (Волошук И.Н., Милованов А.П., 2002).

Поступление кислорода и питательных веществ к плоду определяется нормальным функционированием трех основных звеньев маточно-плацентарной системы:

- 1) достаточным поступлением субстанций с кровью матери, что определяется составом ее крови и уровнем кровотока в межворсинчатом пространстве;
- 2) состоянием ворсинчатого дерева, определяющим способность к обмену субстанциями между кровью матери и плода;
- 3) состоянием пуповины, определяющим поступление к плоду обогащенной кислородом и питательными веществами крови (Волошук И.Н., Милованов А.П., 2006; Cetin I., Antonazzo P., Kingdom J., Hupperts B., 2005).

Спиральные артерии во время беременности претерпевают значительные гестационные изменения. Отсутствие или недостаточность гестационных изменений спиральных артерий вследствие нарушения процессов апоптоза и пролиферации, влияния наследственных дефектов гемостаза и АФА приводит к изменению кровотока в межворсинчатом пространстве и опосредуется в виде определенных морфологических признаков. Паренхима плаценты, ее ворсинчатое дерево является вторым звеном маточно-плацентарной системы, определяющим эффективность обмена субстанциями между кровью матери, омывающей ворсины, и кровью плода, находящейся в сосудах ворсин. Обменная и транспортная функции ворсин зависят от типа строения ворсинчатого дерева, степени его васкуляризации, состояния сосудов стволковых ворсин. В плаценте имеются разные типы ворсин, существенно различающиеся по способности к обмену и транспорту питательных веществ и газов. По мере прогрессирования беременности происходит закономерная смена типов ворсин: недифференцированный вариант промежуточных ворсин сменяется на дифференцированный, появляются терминальные ворсины, и их число увеличивается к концу беременности. В терминальных ворсинах за счет периферического расположения синусоидно расширенных капилляров и образования син-

цитиокапиллярных мембран создаются максимально благоприятные условия для газообмена между кровью матери и плода. Появление и прогрессирующее увеличение числа терминальных ворсин в последнем триместре беременности отражает возрастающую потребность плода в кислороде в условиях его интенсивного роста и органогенеза.

При ПН проводимое нами морфологическое исследование плацент выявляло патологические изменения на уровне как первого (особенности строения межворсинчатого пространства), так и второго (строение ворсинчатого дерева) звеньев маточно-плацентарной системы.

Согласно общепринятому мнению, увеличение количества и размера сосудов в ворсинах является проявлением компенсаторной реакции ворсинчатого дерева в ответ на повышение потребности транспорта субстанций, и в первую очередь кислорода. При декомпенсированной ПН отмечается высокая частота нарушений материнского кровотока — 71,4%, что достоверно выше аналогичного показателя при компенсированной ПН (табл. 1.6).

Морфологические проявления нарушений материнского кровотока при декомпенсированной ПН были следующими: преобладали умеренно выраженные нарушения кровотока длительного характера (рис. 1.17, см. цв. вклейку), проявляющиеся инфарктами, афункциональными зонами, тромбозом межворсинчатого пространства.

Таблица 1.6

### Частота и характер морфологических проявлений нарушений маточно-плацентарного кровотока

Вид патологии межворсинчатого пространства	Компенсированная ПН, %	Декомпенсированная ПН, %
Старые инфаркты	6	17,14**
Свежие инфаркты	2	17,14*
Афункциональные зоны	12	25,7**
Сужение межворсинчатого пространства	8	14,3***
Периворсинковый фибриноид	6	8,6
Межворсинковый фибриноид	4	5,7
Тромбоз межворсинчатого пространства	4	8,6**
Ретроплацентарная гематома	6	8,6

Примечание: \* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$  — достоверность различий с компенсированной ПН.

С высокой частотой при декомпенсированной ПН наблюдались отклонения в формировании ворсинчатого дерева: зрелое ворсинчатое дерево встретилось всего в 8,6% наблюдений.

При декомпенсированной ПН отмечались все варианты нарушений строения ворсинчатого дерева, наиболее часто — варианты дифференцированных промежуточных ворсин — 34,3% и хаотичных склерозированных ворсин (рис. 1.18, см. цв. вклейку) — 28,57%, гиповаскуляризация ворсинчатого дерева.

Отмечено также значительное увеличение количества синцитиальных узлов.

В целом морфология плаценты при ПН характеризуется высокой частотой нарушений материнского кровотока с преобладанием изменений, обусловленных недостаточным притоком материнской крови в межворсинчатое пространство. Наиболее частыми морфологическими проявлениями нарушения кровотока в межворсинчатом пространстве были инфаркты, афункциональные зоны, равномерное сужение и тромбоз межворсинчатого пространства. При исследовании состояния ворсинчатого дерева отмечено значительное уменьшение числа наблюдений с нормальным строением ворсинчатого дерева при нарастании степени тяжести ПН, а при суб- и декомпенсированной ПН также выявлены варианты патологического строения ворсин, не встретившиеся при компенсированной ПН, — хаотичные склерозированные ворсины и преждевременное созревание ворсинчатого дерева. Оценка степени васкуляризации ворсин показала уменьшение способности плацент к компенсации недостаточного притока материнской крови при нарастании степени тяжести ПН — частота гиповаскуляризации ворсин увеличивается, а частота избыточного развития сосудистой сети, напротив, уменьшается. Частота сочетания патологии межворсинчатого пространства с нарушением строения и структуры ворсин увеличивалась при нарастании степени тяжести ПН, достигая максимума при критическом состоянии плода.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что изменения в функционировании факторов роста, наследственные и приобретенные тромбофилии, морфофункциональные изменения в плаценте, нарушения процессов апоптоза и пролиферации являются патогенетическими механизмами, предопределяющими развитие ПН и СЗРП на основных этапах развития беременности. Состояние здоровья женщины определяет здоровье будущего потомства. Развитие эмбриона и экстраэмбриональных структур на фоне отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза женщины является основой формирования осложнений беременности. Любая

экстрагенитальная патология приводит к нарушениям гемодинамики и микроциркуляции, что существенно ухудшает трофические процессы в матке, что в первую очередь отражается на формировании плацентарного ложа и процессов плацентации (Стрижаков А.Н. и соавт., 2012, 2015; Creasy Robert K., Resnik R., Iams J.D., 2014). Сама беременность является также триггером реализации патологических состояний в организме женщины (Кухарчик Ю.В. и соавт., 2013).

ПН в целом является мультифакториальной и полиэтиологической патологией, обусловленной как материнскими, так и плодово-плацентарными причинами, в ряде наблюдений — генетически обусловленными и трудноуправляемыми. Тем не менее знание основ патогенеза ПН позволяет понять механизм развития ее декомпенсированной формы и критического состояния плода.

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПЛОДА**

---

### **2.1. ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА МАТЕРИ И ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПЛОДА**

При предгравидарной подготовке женщин и антенатальном консультировании беременных высокого риска развития ПН и критического состояния плода нами проведена оценка особенностей социоэкономического, соматического статуса, возраста женщин, акушерского анамнеза, течения беременности с учетом частоты осложнений беременности (рвоты беременных, угрожающего прерывания беременности и преждевременных родов, ПЭ различной степени тяжести, анемии, сроков диагностирования гемодинамических нарушений, показаний к оперативному родоразрешению), данных инструментальных и лабораторных исследований, перинатальных исходов при критическом состоянии плода. Особое внимание необходимо уделять срокам развития критического состояния плода, факторам декомпенсации, срокам родоразрешения, возможностям пролонгирования беременности при этом, а также неонатальному статусу новорожденных с антенатально диагностированным нулевым диастолическим кровотоком в артерии пуповины.

Возраст беременных с декомпенсированной ПН более чем в половине 30-летних наблюдений почти на 5 лет превышает таковой при физиологическом течении беременности и составляет в среднем 31,24 года (с интервалом 5,57 года). Объяснить это можно тем, что поздняя реализация репродуктивной функции остается одним из факторов риска развития осложнений беременности и, в частности, ПН, так как для женщин более старшего детородного возраста характерна более высокая частота сосудистой, эндокринной, гинекологической патологии, а также хромосомной патологии плода, проявляющейся гемодинамическими нарушениями.

Важным фактором риска развития тяжелых осложнений беременности и связанных с ними антенатальных потерь является социоэкономический статус. Экономическое положение, социальный статус и образование матери могут оказывать влияние на частоту развития осложнений беременности. Так, по данным О. Stephansson и соавт. (2001), низкий социоэкономический статус женщины увеличивает риск перинатальных потерь. Нами выявлено, что в подавляющем большинстве (95%) женщины в ретроспективной группе получили высшее профессиональное образование на момент беременности, осложнившейся декомпенсированной ПН, закончили учебу в образовательных учреждениях. Из них 94,8% работали, остальные находились в статусе домохозяйек или в отпуске по уходу за ребенком (детьми). Соотношение работающих женщин к неработающим составило 6:1. Подавляющее большинство женщин в исследуемых группах состояли в официально зарегистрированном браке. Однако факт социального благополучия является лишь возможным и второстепенным в развитии ПН и перинатальных потерь. Известно, что вредные привычки являются фактором риска развития осложнений беременности, в частности ПН. При ретроспективном анализе лишь у 2,2% с диагностированной ПН выявлена алкогольная зависимость. В течение года до беременности, осложненной декомпенсированной ПН, табакокурение отмечено у 4,4% женщин в ретроспективной группе, при этом все женщины прекратили курить после установления факта беременности. При проведении оценки социоэкономического статуса результаты нашего исследования согласуются с утверждением Ю.Ю. Поповой (2013) о том, что факт социального благополучия является лишь возможным и второстепенным в развитии ПН и перинатальных потерь.

При анализе общесоматического анамнеза у женщин с декомпенсированной ПН чаще встречались сочетанная экстрагенитальная патология (в 1,28 раза), заболевания мочевыделительной системы (в 1,86 раза) по сравнению с компенсированной ПН. Важен факт наличия инфекций в генезе ПН и ее декомпенсации. Только при субкомпенсированной ПН и критическом состоянии плода из соматических заболеваний встречались хронический вирусный гепатит С и Lues. Кроме того, риски повышаются при наличии патологии (гиперфункции) щитовидной железы. Однако соматическая патология остается в принципе фактором риска развития осложнений беременности, но не является специфической для последующего развития критического состояния плода, и лишь сочетанная соматическая патология (48,9–62,6%) усугубляет развитие данного осложнения во время беременности. Среди женщин с ПН отмечается высокая частота сердечно-сосудистых забо-

леваний, нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу, артериальная гипертензия встречалась в 34,2% наблюдений, заболевания органов дыхания (острый и хронический бронхиты, хронический тонзиллит) — в 28%, эндокринная патология (в особенности заболевания щитовидной железы, сахарный диабет) — в 23%, хронические заболевания мочевыводящей системы (циститы, пиелонефриты) — в 39,5%. Низкий процент соматически здоровых женщин с ПН был вполне объясним, так как развитие ПН и СЗРП, по данным других авторов, при экстрагенитальной патологии достигает 80–90% (Кузьмина Т.Е., 2002; Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р., 2003; Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоцерковцева Л.Д., 2013, 2015; Гугушвили Н.А., 2014).

По данным Всемирной организации здравоохранения, анемия беременных занимает первое место по частоте среди всех осложнений беременности и встречается в 20–80% наблюдений. В конце беременности практически у всех женщин имеется скрытый дефицит железа, причем у 1/3 из них развивается железодефицитная анемия (Бурлев В.А. и соавт., 2002; Мусаев З.М. и соавт., 2006). Низкие значения гемоглобина (менее 60 г/л) приводят к увеличению перинатальной смертности, а выявление во время беременности анемии разной степени тяжести взаимосвязано с уменьшением веса детей при рождении (Kuizon M. и соавт., 2005; Creasy Robert K., Resnik R., Iams J.D., 2014). В нашем исследовании удельный вес анемии у всех обследованных беременных — 20,65%. Обнаружилась тенденция к повышению ее частоты в группе у беременных с СЗРП по сравнению с группой с неотягощенным течением беременности (23,29 и 10,53% соответственно,  $p = 0,001$ ). Диагностика латентного дефицита железа проводилась на основании данных, полученных И.А. Газиевой в 2014 г. при работе над докторской диссертацией. В работе оценивались показатели эритроидного ряда, и было выявлено статистически значимое снижение количества эритроцитов (на 6,25%), осложненное впоследствии компенсированной ПН, в сравнении с аналогичными показателями при беременности, протекавшей без признаков ПН. Изменения в системе эритрона и обмена железа являются важными в отношении прогнозирования риска развития гестационных осложнений, формирующихся в условиях нарушения эритропоэза и кислородтранспортной функции.

Наибольшее влияние на вес новорожденного у обследованных нами беременных оказали заболевания щитовидной железы и почек. Вес детей, родившихся у беременных с заболеваниями щитовидной железы, был ниже на 7,09% ( $p < 0,02$ ). Вес детей, родившихся у беременных с заболеваниями почек, был ниже на 13,27% ( $p < 0,01$ ). Помимо

этого, на фоне заболеваний почек во время беременности выявлено достоверное снижение оценок новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте детей, родившихся у беременных с заболеваниями почек, была ниже на 13,41% ( $p < 0,01$ ). Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте детей, родившихся у беременных с заболеваниями почек, была ниже на 8,12% ( $p < 0,01$ ). При сборе акушерско-гинекологического анамнеза обращает на себя внимание высокая частота гинекологической патологии в основной группе (89,5%,  $RR=1,789$ ,  $CI=1,182-2,709$ ), установленной до наступления беременности, осложнившейся ПН, что указывало на серьезные нарушения функции репродуктивной системы как на гормональном, так и на органическом уровне. Сочетанная гинекологическая патология достоверно чаще встречается при декомпенсированной ПН (58,8–80%,  $RR=1,092$ ,  $CI=0,729-1,637$ ). В группах с ПН отмечается высокая частота малых хирургических вмешательств по поводу искусственного прерывания беременности в ранние сроки, выскабливания стенок полости матки при неразвивающихся беременностях, самопроизвольных выкидышах, гиперпластических процессах эндометрия, длительного приема комбинированных оральных контрацептивов. Взаимосвязь между малыми оперативными гинекологическими вмешательствами в анамнезе и развитием ПН отмечена и многими отечественными и зарубежными авторами (Колесникова О.М., 2012; Vedmedovska N., 2010). Наши исследования показали, что отягощенный гинекологический анамнез увеличивает риск развития декомпенсированной ПН.

В связи с тем, что одной из наиболее частых причин развития гестационных осложнений является урогенитальная инфекция (Линде В.А., 2009; Медведев Б.И., 2012; Потапов В.П. и соавт., 2012; Сухих Г.Т. и соавт., 2012; Буданов П.В., 2013), нами проведена оценка вклада различных вирусных и бактериальных агентов в нарушение гестационного процесса в ранние сроки и формирование перинатальной патологии во второй его половине. Оценка инфекционного статуса обследуемого контингента включала определение ДНК возбудителей, персистирующих в урогенитальном тракте женщин, методом ПЦР.

Определение маркеров репродуктивно значимых инфекций методом ПЦР показало, что ведущими инфекционными агентами при беременности являются уреаплазмы, ДНК которых выявлялись во всех группах. При анализе данных выяснилось, что вес детей, родившихся после беременности, протекавшей на фоне наличия уреаплазмы в мочеполовом тракте беременных, был ниже на 11,20% ( $p < 0,01$ ). Отрицательное влияние на вес новорожденного в нашем исследова-

нии оказал и бактериальный вагиноз у беременных, что согласуется с результатами П.В. Буданова (2013) и В.Е. Радзинского (2013). Так, вес детей, родившихся после беременности, во время которой был выявлен бактериальный вагиноз, был ниже на 7,86% ( $p < 0,05$ ). По данным литературы, выявление инфекций, передающихся половым путем, может не оказывать прямого влияния на плод, они действуют опосредованно через иммунную систему матери, что вызывает нарушение в системе гемостаза и увеличивает уровень провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на инвазии цитотрофобласта (Сухих Г.Т., 2012). Как было показано в исследовании П.В. Буданова (2013), для адекватной диагностики реализации внутриутробной инфекции недостаточно клинических и эхографических данных. Оценка интерферонового статуса (интерферона- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ ) в сочетании с определением уровня фактора некроза опухолей  $\alpha$  в сыворотке крови матери позволяет подтвердить наличие инфекционного процесса в 92,8% случаев. Увеличение количества интерлейкина-8 в сыворотке периферической крови новорожденного отражает наличие активного фетального системного воспалительного ответа. Инфекционные причины перинатальных осложнений играют большую роль в структуре акушерской патологии (Стрижаков А.Н. и соавт., 2012, 2015; Cunningham F., Leveno K., Bloom S., Hauth J., Rouse D., Spong C., 2010; Cakmak H. и соавт., 2011; Kitaya K., 2011).

Известно, что неблагоприятные течение и исходы в предыдущие беременности увеличивают риск повтора их в последующие. Так, только у женщин с декомпенсированной ПН в анамнезе выявлена антенатальная гибель плода, что, в свою очередь, само по себе являлось фактором риска развития критического состояния плода во время настоящей беременности. Таким образом, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез является фактором риска в развитии ПН, однако прогнозировать ту или иную степень по данным анамнеза не представляется возможным. Предложен ряд шкал прогнозирования развития декомпенсированной ПН на основании данных акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, и выявлена зависимость в развитии данного осложнения беременности именно при сочетанной патологии.

На основании анализа социального, соматического и репродуктивного статуса женщин целесообразно выделять следующие факторы риска развития критического состояния плода.

1. Социально-биологические:

- возраст старше 30 лет — у 61%;
- низкий уровень образования — у 5,2%;
- нежелательная беременность — в 21%.

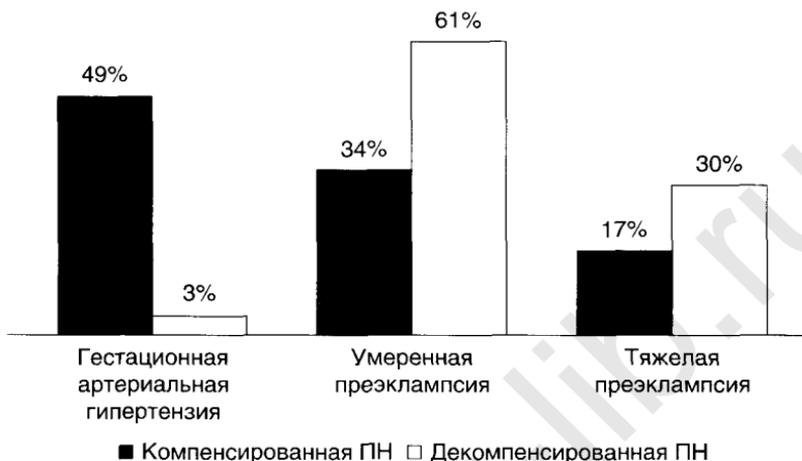
## 2. Медико-биологические:

- соматические заболевания — у 90,4%, в том числе сочетанная патология у каждой третьей женщины (34,7%), сердечно-сосудистая патология — у 61,3%, заболевания почек (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь) — у 36%;
- гинекологическая патология — у 84,3%, при этом сочетанная патология — у 60%, патология шейки матки — у 32,8%, дисгормональные заболевания половых органов — у 75,7%, внутриматочные вмешательства — у 35%;
- неблагоприятные исходы в предыдущие беременности — у 10%;
- бесплодие — у 12%.

У 31,5% женщин с антенатально диагностированным критическим состоянием плода был длительный промежуток первичного и вторичного бесплодия от 2 до 15 лет, при этом неоднократные неудачные попытки ЭКО отмечены у 16,7%. Таким образом, для беременности, наступившей в результате ВРТ, более вероятно раннее развитие декомпенсированной ПН, которое, с одной стороны, связано с факторами бесплодия, а с другой — длительной и высокодозированной гормонотерапией, применяемой в программе суперовуляции и поддержки функции желтого тела на ранних сроках беременности, а также активацией аутоиммунных процессов, вирусно-бактериальной инфекции, гиперкоагуляции. Подобные результаты получены в результате исследования Н.А. Богачевой (2014), где при анализе сроков диагностирования ПН выявлено более раннее ее развитие с последующим прогрессированием в группе беременных после ВРТ и с выявленными нарушениями гемостаза по сравнению с группой женщин при самостоятельном наступлении беременности.

При анализе особенностей течения настоящей беременности у женщин было определено, что ПН сопровождалась наиболее часто такими осложнениями беременности, как ПЭ, длительно текущее угрожающее прерывание беременности, инфекционные заболевания различной этиологии, перенесенные во время беременности, СЗРП. При этом встречалась высокая частота сочетанной патологии, что, в свою очередь, усугубляло нарушение адаптационных возможностей матери и плода. Статистически значимые различия были получены нами только при осложнении беременности ПЭ, которая во всех группах встречалась более чем в 50% наблюдений, и СЗРП I степени ( $p < 0,05$ ). Так, частота ПЭ при компенсированной ПН встречалась в 1,17 раза чаще, однако для декомпенсированной ПН была характерна умеренная и тяжелая ПЭ; у каждой второй беременной в основной группе ПЭ протекала на фоне артериальной гипертензии, 36% не проводилась анти-

гипертензивная терапия как до наступления беременности, так и во время нее (рис. 2.1).



**Рис. 2.1.** Частота выявления преэклампсии различной степени тяжести при компенсированной и декомпенсированной плацентарной недостаточности

У 70% беременных отмечалось отсутствие эффекта от проводимой терапии, а также нарастание степени тяжести ПЭ на сроке 22–37 нед, что явилось показанием для родоразрешения в экстренном порядке. У 26,3% женщин с критическим состоянием плода беременность протекала на фоне артериальной гипертензии и нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу. Таким образом, мы приходим к выводу о том, что ПЭ, в частности тяжелые ее формы, отсутствие адекватной антигипертензивной терапии являющиеся одной из наиболее важных причин в развитии ПН, приводящей к критическому состоянию плода, что неоднократно подтверждается в отечественных и зарубежных исследованиях (Рыбин М.В., 2006; Савельева Г.М., 2000; Гугушвили Н.А., 2014; Novac-Antolic Z., 1991; Creasy Robert K., Resnik R., Iams J.D., 2014; Unterscheider J., O'Donoghue Keelin, Malone F.D., 2015).

Частота длительного угрожающего прерывания беременности/преждевременных родов встречалась чаще при декомпенсированной ПН в 1,25 раза, маловодие — в 1,34 раза, СЗРП — в 1,69 раза; инфекционные заболевания во время беременности в 1,61 раз чаще встречались при осложнении беременности декомпенсированной ПН. Осложнения во время беременности в очередной раз подтверждают мнение многих

ученых о нарушении процессов глубокой плацентации, инвазии трофобласта, децидуализации миометральных сегментов спиральных артерий в плацентарные, приводящих впоследствии к развитию первичной и вторичной ПН (Brosens I., 2010; Pijnenborg R., 2011; Попова Ю.Ю., 2013).

Проведенный нами анализ причин развития критического состояния плода в зависимости от срока гестации (рис. 2.2) позволил выявить, что на более ранних сроках критическое состояние плода развивается в большей степени на фоне ПЭ средней, тяжелой степени, пороков развития плода и длительного угрожающего прерывания беременности. В случае если беременность протекала без вышеперечисленных осложнений, то в анамнезе у пациенток основной группы отмечался отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, для которого характерным являлись неоднократные неразвивающиеся беременности, самопроизвольные выкидыши, перинатальные потери в анамнезе. В доношенном сроке в 67% наблюдений беременность была индуцированной, с неоднократными попытками как ЭКО, так и инсеминации с предшествовавшей гормональной стимуляцией. Имеет значение и эндокринная патология: в 2,2% случаев при сроке гестации 37 нед критическое состояние плода диагностировано на фоне декомпенсации сахарного диабета 1-го типа матери.

При анализе сроков выявления ПН, СЗРП при критическом состоянии плода было определено, что наибольший удельный вес регистрации гемодинамических нарушений приходился на сроки гестации с

22–27 недель	28–36 недель	37–40 недель
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Преэклампсия средней и тяжелой степени – 77,8%</li> <li>• ОАГА – 44,4%</li> <li>• Пороки развития плода – 22,2%</li> <li>• Высокий паритет родов – 22,2%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Преэклампсия средней и тяжелой степени – 61,5%</li> <li>• Длительное угрожающее прерывание беременности – 19,2%</li> <li>• Пороки развития плода – 15,4%</li> <li>• ОАГА – 7,7%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Индуцированная беременность – 66,7%</li> <li>• Декомпенсация соматической патологии матери – 33,3%</li> </ul>

**Рис. 2.2.** Наиболее частые причины развития критического состояния плода в зависимости от срока гестации (ОАГА — отягощенный акушерско-гинекологический анамнез)

28-й по 32-ю нед, внутриутробная гипоксия плода по данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлялась у 50% женщин.

Многими отечественными и зарубежными авторами отводилась важная роль порокам развития и хромосомным аномалиям в патогенезе развития критического состояния плода (Логвинова И.И., Емельянова А.С., 2000; Мачарашвили Э.Т., Радзинский В.Е., Старцева Н.М., 2004; Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., 2012; Tower С., Baker P., 2006; Vergani P., 2006; Wolstenhome J., Wright С., 2000). При этом частота выявления хромосомных нарушений и внутриутробных пороков развития плода при критическом состоянии плодово-плацентарного кровотока, по данным разных авторов, колеблется от 19 до 27% (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2013; Чурносов М.И., Кокорина О.С., 2014; Wolstenhome J., Wright С., 2000). В проведенном нами исследовании доля патологии плода составила 14,5% и проявлялась множественными пороками развития сердца, легких, костного аппарата, включая и такие хромосомные патологии, как трисомия по 21-й паре, синдром Эдвардса, Патау. При этом для данной группы было характерно острое развитие декомпенсированной ПН на фоне благополучно протекающей беременности, которое наиболее часто отмечалось на сроках до 30 нед. К настоящему времени опубликовано шесть наблюдений с реверсным диастолическим кровотоком в артерии пуповины, диагностированным на сроке 10–13 нед (Comas С. et al., 1997; Montenegro N. et al., Martinez J.M., 1996). Во всех этих наблюдениях в ходе пренатального кариотипирования были диагностированы хромосомные аномалии.

Характерным для декомпенсированной ПН является более ранняя диагностика не только хронической внутриутробной гипоксии плода, но и СЗРП. Декомпенсация плацентарного кровотока наступает в среднем через  $6,24 \pm 5,18$  дня после регистрации ПН в условиях стационара с индивидуальными колебаниями от суток до 3 нед. При критическом состоянии плода в 100% случаев отмечается патологическая эхографическая картина плаценты, изменение количества и качества околоплодных вод.

На сегодняшний день не существует специфической терапии СЗРП, позволяющей полностью скорректировать данное заболевание. В связи с этим большинство исследований направлено на поиск точных прогностических критериев. Наиболее перспективным считается направление на комбинацию ультразвуковых и биохимических маркеров, поиск их идеальных сочетаний. Комбинирование нескольких прогностических инструментов позволит улучшить прогноз неблагоприятных исходов.

С использованием метода регрессионно-факторного анализа разработана математическая модель раннего прогнозирования СЗРП, заключающаяся в определении прогностического индекса (PI) по формуле:

$$PI_1 = -0,010237X_1 - 0,066363X_2 - 0,057734X_3 + 0,0738643X_4 + \\ + 0,0960241X_5 + 0,1732514X_6 + 0,2427168X_7 + 0,2810908X_8 - 1,205,$$

где  $X_1$  — возраст;  $X_2$  — количество родов в анамнезе;  $X_3$  — уровень  $\beta$ -ХГЧ в первом перинатальном скрининге, МоМ;  $X_4$  — уровень РАПП-А в первом перинатальном скрининге, МоМ;  $X_5$  — отсутствие/наличие анемии (0/1);  $X_6$  — отсутствие/наличие прерывания беременности в I триместре в анамнезе (0/1);  $X_7$  — отсутствие/наличие угрозы прерывания беременности (0/1);  $X_8$  — отсутствие/наличие курения (0/1); 1,205 — constanta.

При  $PI_1 \leq 0,44$  прогнозируется низкий риск развития СЗРП, а при  $PI_1 \geq 0,86$  можно сделать заключение о высоком риске развития СЗРП. Если  $PI_1$  находится в интервале от 0,44 до 0,86, то значение попадает в зону неопределенности и следует проводить расширенное обследование этой группы беременных.

Проанализировав результаты регрессионно-факторного анализа в прогнозировании СЗРП с использованием факторов, доступных в широкой практике, мы расширили у группы пациентов объем обследования для достижения наиболее точной прогностической значимости анализа. Во время проведения первого перинатального скрининга пациенты дополнительно сдавали анализ крови на витамин D и ИФР-1. Введение этих биохимических маркеров позволило добиться точного прогноза и исчезновения области неопределенности. Проведение регрессионно-факторного анализа по расширенной группе параметров позволило получить функцию отклика, адекватную реальной зависимости. Адекватность реальной зависимости  $F/F_{кр} = 0,342/1,9$ ;  $n = 184$ . Самым важным фактором оказался ИФР-1, а минимальным —  $\beta$ -ХГЧ, количество родов в анамнезе и наличие прерывания беременности в I триместре в предыдущих беременностях. В группу отрицательных факторов вошли:  $\beta$ -ХГЧ, витамин D, анемия и варикозная болезнь вен нижних конечностей при постоянном приеме антиагрегантов. В группу положительных факторов вошли: РАПП-А, количество родов в анамнезе, угроза прерывания беременности, ИФР-1 и наличие прерывания беременности в I триместре в предыдущих беременностях. В полученной нами функции анемия и варикозная болезнь относятся к отрицательным факторам, то есть к факторам, снижающим риск развития СЗРП. Этот факт противоречит логическому влиянию анемии на течение беременности и внутриутробное развитие плода. Анемия во второй функции стала отрицательным фактором в прогнозировании СЗРП, так как у всех пациентов проводилась терапия препаратами

железа. А применение антиагрегантов у беременных с варикозной болезнью как проявления эндотелиальной дисфункции (Сухих Г.Т., 2008; Джобаева Э.М., 2011) привело к включению варикозной болезни в группу отрицательных факторов. Это говорит о необходимости терапии даже латентного дефицита железа, которое привела в нашем исследовании к снижению отрицательного влияния анемии на прогнозирование СЗРП, и о положительном действии антиагрегантов во время беременности, курсовое применение которых привело в нашем исследовании к снижению отрицательного влияния варикозной болезни и ее осложнений на прогнозирование СЗРП.

В результате проведенных исследований выявлены предикторы высокого риска развития СЗРП. С использованием метода регрессионно-факторного анализа разработана математическая модель раннего прогнозирования СЗРП, заключающаяся в определении prognostического индекса ( $PI_2$ ) по формуле:

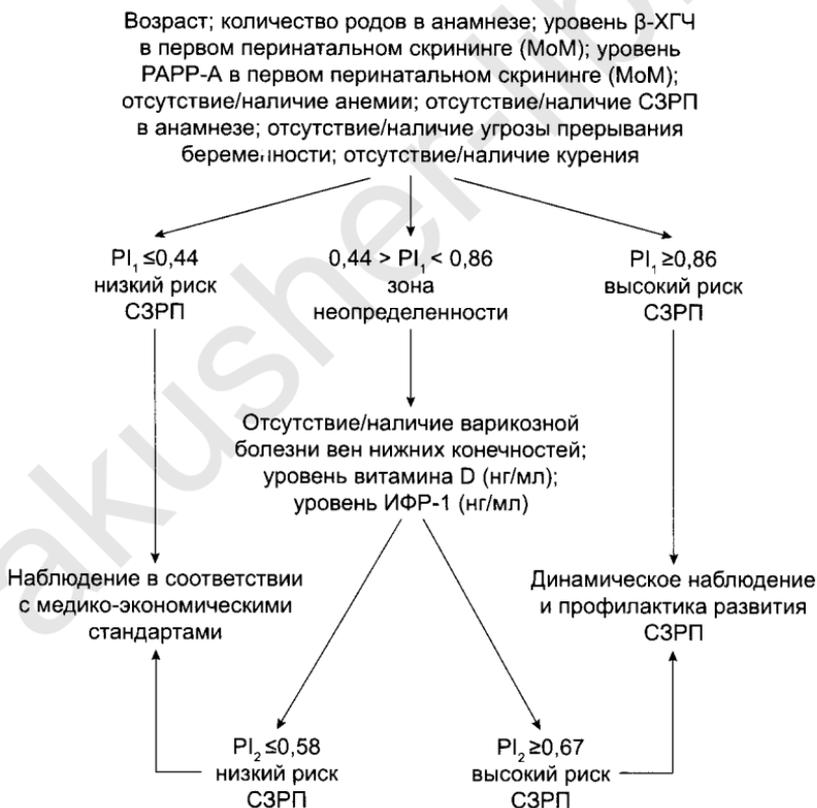
$$PI_2 = -0,43739X_1 - 0,016018X_2 - 0,212004X_3 - 0,108084X_4 + \\ + 0,1497046X_5 + 0,079163X_6 + 0,3928565X_7 + 0,3081384X_8 + \\ + 0,00327X_9 - 0,706,$$

где  $X_1$  — отсутствие/наличие варикозной болезни вен нижних конечностей (0/1);  $X_2$  — уровень витамина D, нг/мл;  $X_3$  — отсутствие/наличие анемии (0/1);  $X_4$  — уровень В-ХГЧ в первом перинатальном скрининге, МоМ;  $X_5$  — отсутствие/наличие прерывания беременности в I триместре в анамнезе (0/1);  $X_6$  — количество родов в анамнезе;  $X_7$  — отсутствие/наличие угрозы прерывания беременности (0/1);  $X_8$  — уровень РАРР-А в первом перинатальном скрининге, МоМ;  $X_9$  — уровень ИФР-1, нг/мл; 0,706 — constanta.

При  $PI_2 \leq 0,58$  прогнозируется низкий риск развития СЗРП, при  $PI_2 \geq 0,67$  можно сделать заключение о высоком риске развития СЗРП.

На основании полученных результатов исследования разработан алгоритм обследования беременных на ранних сроках с целью выявления групп риска по развитию СЗРП (рис. 2.3). Нами впервые разработана комплексная система обследования беременных на основании следующих параметров: данные анамнеза, лабораторные и инструментальные методы исследования, включающие биохимические маркеры СЗРП (РАРР-А,  $\beta$ -ХГЧ при первом перинатальном скрининге, ИФР-1, витамина D в периферической крови женщин), эхографические и доплерометрические показатели системы «мать—плацента—плод». Выявлена корреляционная зависимость между анамнестическими и биохимическими факторами риска развития СЗРП и антропометрическими показателями новорожденного, а также низкой оценкой новорожденного по шкале Апгар. На основании полученных результатов

разработана шкала оценки перинатального риска, получена шкала раннего выявления групп высокого перинатального риска по СЗРП, а также модель прогнозирования, диагностики и профилактики СЗРП (с I триместра гестации) с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности. В I триместре беременности рекомендуется проводить определение прогностических критериев, позволяющих дифференцировать физиологическое и патологическое ее течение в дальнейшем. При попадании пациенток в зону неопределенности по риску развития СЗРП необходимо проводить их дополнительное обследование с использованием наиболее информативных показателей и подсчетом прогностических индексов для определения групп риска формирования тяжелой формы СЗРП.



**Рис. 2.3.** Алгоритм обследования женщин на ранних сроках беременности с целью выявления групп риска развития тяжелой формы синдрома задержки роста плода

## 2.2. ОСОБЕННОСТИ ЭХОГРАФИЧЕСКОГО И ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ

При выборе рациональной программы обследования беременных необходимо помнить о том, что точность пренатальной диагностики повышается при использовании нескольких диагностических тестов и тщательной оценке нескольких факторов риска. Основными методами пренатальной диагностики во всем мире признаны неинвазивные методы [УЗИ, биохимический (сывороточный) скрининг] и инвазивные методы диагностики с последующим кариотипированием плода. В большинстве развитых стран мира принята двухэтапная концепция пренатальной диагностики (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Двухэтапная концепция пренатального скрининга

Скрининг в I триместре, проводимый на 11–13-й<sup>+6</sup> неделе беременности, включает определение биохимических маркеров (концентрация  $\beta$ -ХГЧ, плацентарного протеина А, ассоциированного с беременностью), измерение толщины воротникового пространства эмбриона и определение ряда других маркеров при УЗИ.

На сегодняшний день к ультразвуковым маркерам хромосомных аномалий, выявляемым на сроке 11–13<sup>+6</sup> нед, относятся:

- отставание или непропорциональность биометрических параметров эмбриона и плода (копчико-теменной размер, бипариетальный размер, окружность живота плода, длина бедра);
- увеличение толщины воротникового пространства на 3 мм и более;
- гипо- и аплазия носовых костей;
- увеличение фронтально-максиллярно-лицевого угла;
- трикуспидальная регургитация;
- единственная артерия пуповины [цветное доплеровское картирование (ЦДК) сосудов мочевого пузыря].

Чувствительность комплексной УЗИ оценки при трисомиях — 87%.

Следует особо подчеркнуть, что для разработки оптимальной тактики ведения беременности необходимо исключение хромосомных аномалий и пороков развития, достаточно часто сочетающихся с критическим состоянием плода.

Скрининг в II триместре, проводимый на 16–20-й неделе, в большинстве стран включает определение содержания  $\alpha$ -фетопротеина, ХГЧ и неконъюгированного эстриола, а также проведение УЗИ с выявлением маркеров хромосомной патологии и пороков развития плода.

Воротниковое пространство — это область между внутренней поверхностью кожи плода и наружной поверхностью мягких тканей, покрывающих шейный отдел позвоночника, соответствующая подкожному скоплению жидкости. Оценка толщины воротникового пространства проводится на 11–13-й<sup>+6</sup> неделе беременности при численных значениях копчико-теменного размера плода от 45 до 84 мм. Частота хромосомных аномалий находится в прямо пропорциональной зависимости от величины толщины воротникового пространства. Так, при толщине воротникового пространства 3 мм хромосомные дефекты были обнаружены у 7% плодов, при 4 мм — у 27%, при 5 мм — у 53%, при 6 мм — у 49%, при 7 мм — у 70%, при 8 мм — у 83%, при 9 мм и более — у 100%. Представленные данные используются в ходе пренатального консультирования и для определения тактики динамического эхографического наблюдения при обнаружении расширенного воротникового пространства у плодов с нормальным кариотипом. Определение толщины воротникового пространства является обязательным при проведении первого скринингового УЗИ на 10–13-й<sup>+6</sup> неделе беременности. Несоответствие копчико-теменного размера определяется как маркер патологии беременности при отклонениях  $\pm 2$  нед. При наличии кистозной гигромы плода средняя выявляемость хромосомных аномалий плода составляет 68%, при этом доминирует синдром Тернера.



Рис. 1.4. Патогенез нарушений маточно-плацентарного кровотока

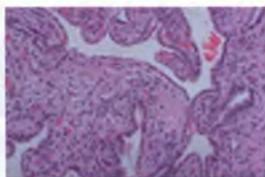
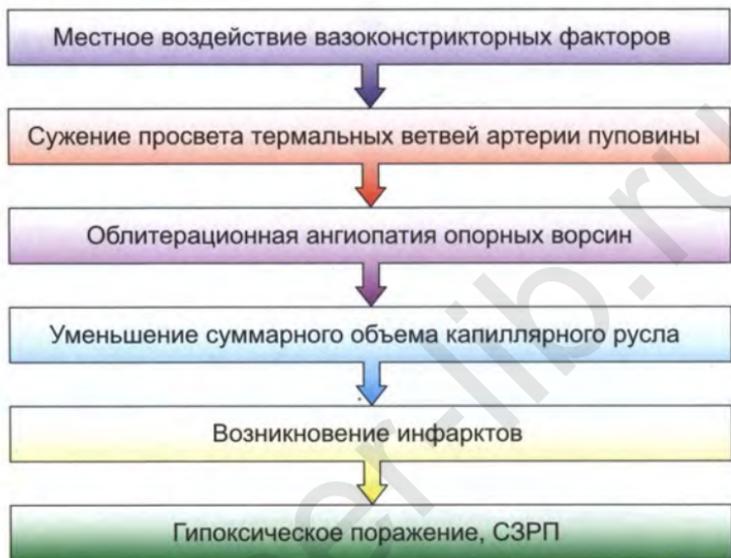
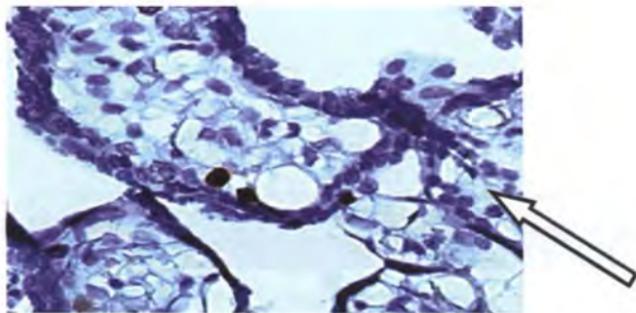


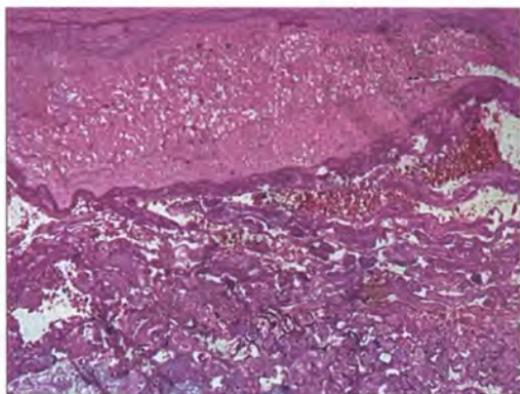
Рис. 1.5. Нарушения плодово-плацентарного кровотока



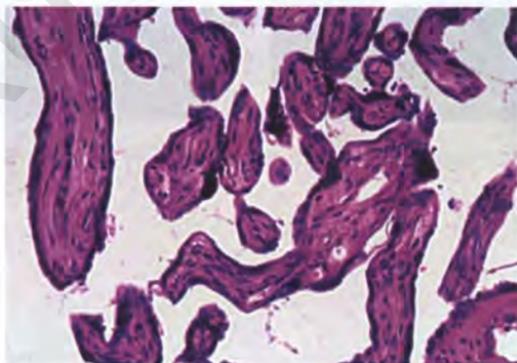
Рис. 1.6. Патогенез нарушений плодового кровотока



**Рис. 1.15.** Экспрессия Ki-67 в плаценте при декомпенсированной плацентарной недостаточности и критическом состоянии плода (единичные очаги экспрессии Ki-67 в строме ворсин). Иммуногистохимический метод



**Рис. 1.17.** Тромбоз межворсинчатого пространства. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$



**Рис. 1.18.** Плацента, 33–34 нед. Патологическое строение ворсинчатого дерева — вариант хаотичных склерозированных ворсин. Многочисленные тонкие удлиненные хаотично расположенные ворсины. Строма склерозирована, сосуды немногочисленные, узкие. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

При наличии у плода после 10 нед беременности омфалоцеле, особенно если оно содержит только петли кишечника, следует проводить кариотипирование. Маркерами хромосомной патологии также являются отсутствие визуализации костей носа, обнаружение реверсного кровотока в венозном протоке, регургитация через трикуспидальный клапан.

Спектр выявляемых маркеров хромосомной патологии во II триместре беременности намного больше и включает изменения со стороны различных органов и систем. К эхографическим маркерам хромосомных аномалий относится целый ряд анатомических особенностей плода, среди которых — ранняя манифестация СЗРП. При исследовании головного мозга могут быть выявлены: венрикуломегалия, голопроэнцефалия, микроцефалия, кисты сосудистых сплетений, аномалии задней черепной ямки, аномальные формы черепа («клубника», «лимон»). К наиболее значимым маркерам относятся врожденные пороки сердца, гиперэхогенный кишечник, дуоденальная атрезия, патология лица, расширение чашечно-лоханочной системы плода (рис. 2.5), аномалии почек, киста яичника у плода (рис. 2.6), диспро-



**Рис. 2.5.** Эхографическая картина двусторонней пиелозктазии плода на 22-й неделе беременности [визуализируются расширенные лоханки почек плода при продольном сканировании (указаны стрелками)]

порция длины трубчатых костей, аномалии кистей и стоп, патология пуповины (рис. 2.7), неиммунная водянка плода, многоводие и маловодие, симметричная форма СЗРП.

Данные, получаемые при УЗИ, являются определяющими в выборе дальнейших методов обследования (прежде всего, инвазивных) и тактики ведения беременности.



Рис. 2.6. Эхографическая картина кисты яичника у плода (указана стрелкой)



Рис. 2.7. Единственная артерия пуповины (на эхограмме указана стрелкой)

При установлении у беременной высокого риска по хромосомным нарушениям у плода (индивидуальный риск 1/100 и выше) в I триместре беременности и (или) выявлении врожденных аномалий (пороков развития) у плода в I, II и III триместрах беременности врач — акушер-

гинеколог направляет ее в медико-генетическую консультацию (центр) для медико-генетического консультирования и установления или подтверждения пренатального диагноза с использованием инвазивных методов обследования.

Одной из причин формирования СЗРП и прогрессирования ПН является также ограниченный плацентарный мозаицизм, при котором хромосомные аномалии обнаруживаются только в провизорных органах эмбриона — хорионе или плаценте, в то время как кариотип клеток самого эмбриона является нормальным. При этом наличие в плаценте клеток с хромосомными аномалиями приводит к уменьшению размера плаценты, изменениям морфологии ворсин и формированию плацентарной дисфункции (Лебедев И.Н., Назаренко С.А., 2001; Tower C., Baker P., 2006; Vergani P., 2006; Wolstenhorne J., Wright C., 2000; Creasy R.K., Resnik R., 2014). Исход для плода при плацентарном мозаицизме определяется числом патологических клеток. Так, если мозаицизм затрагивает не только клетки трофобласта, но и мезенхимальные, риск тяжелой формы СЗРП достигает 80%, а антенатальной гибели плода — 20% (Гугушвили Н.А., 2014).

В настоящее время в России пренатальное обследование проходят практически все женщины. Вместе с тем практика проведения исследования свидетельствует о наличии некоторых проблем при интерпретации его результатов. В частности, УЗИ и анализ крови на сывороточные маркеры дают только величину риска наличия генетической патологии. При наличии риска выше 1:100 рекомендуется консультация генетика и проведение кариотипирования клеток плода, полученных одним из инвазивных методов. При этом амниоцентез, кордоцентез или биопсия ворсин хориона не являются абсолютно безопасными и в ряде случаев приводят к прерыванию беременности. Существующие риски проведения инвазивных методов диагностики являются значительным препятствием для широкого использования кариотипирования при диагностике хромосомных нарушений у плода. Для исключения возможных осложнений, связанных с инвазивной диагностикой, разрабатываются новые подходы к пренатальной диагностике и выявлению патологии плода. К таким диагностическим тестам на сегодня относятся исследование фетальных клеток в крови матери, свободной ДНК и РНК плода в материнской крови.

В настоящее время предложены методики выделения клеток плода или свободноциркулирующей ДНК плода из крови матери для проведения хромосомного анализа. Внеклеточная ДНК присутствует в небольших количествах в крови всех здоровых взрослых людей. Свободноциркулирующая внеклеточная ДНК плода [Cell-free fetal

DNA (cffDNA)] образуется за счет естественной гибели отдельных клеток плаценты. К 7–8-й неделе беременности cffDNA составляет 5–10% всей свободноциркулирующей ДНК в крови матери. Указанного количества достаточно для проведения неинвазивного пренатального теста для определения хромосомных аномалий плода: трисомия хромосомы 21 (синдром Дауна), трисомия хромосомы 18 (синдром Эдвардса), трисомия хромосомы 13 (синдром Патау), моносомия X (синдром Шерешевского–Тернера), а также синдром Клайнфельтера (47, XXY), некоторые микроделеции. Свободноциркулирующая ДНК плода выделяется, и производится их разделение с материнской ДНК и полный анализ методом секвенирования. Мощный алгоритм математической обработки данных позволяет получить достоверные результаты. В настоящее время возможно определение пола, Rh-фактора плода, наиболее часто встречающихся анеуплоидий (моносомии, трисомии), в перспективе — определение моногенных заболеваний плода.

*Преимущества неинвазивного пренатального теста.*

- *Безопасность.* Без риска для здоровья женщины и ее будущего ребенка. Не вызывает опасности самопроизвольного прерывания беременности, в отличие от инвазивных процедур (биопсии ворсин хориона, амниоцентеза).
- *Высокая диагностическая точность.* По сравнению с другими исследованиями (комбинированный пренатальный скрининг), неинвазивный пренатальный тест позволяет получить более точную информацию, выявляет хромосомную патологию с точностью, превышающей 99,9%.
- *Информативность.*
- *Простота.* Тест проводится с помощью обычного забора венозной крови у будущей матери.
- *Раннее проведение теста.* При копчиково-теменном размере плода не менее 32 мм, что соответствует 10 нед беременности. При прохождении пренатального неинвазивного теста на 10-й неделе беременности женщина получает результат уже через 10–14 дней.
- *Возможность проведения на протяжении всей беременности* — в отличие от комбинированного пренатального скрининга (11–14 нед) и инвазивных процедур.

Оценка результатов неинвазивного пренатального кариотипирования проводится с обязательным учетом данных УЗИ. Следует отметить, что при наличии УЗИ-маркеров хромосомных аномалий даже в случае негативного теста требуется проведение инвазивной диагностики для поиска генных и хромосомных мутаций (рис. 2.8).

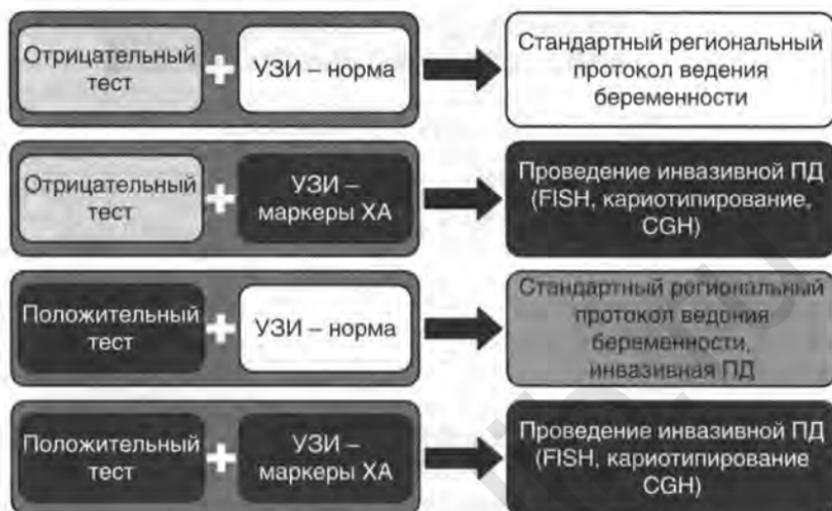


**Рис. 2.8.** Практическая эффективность неинвазивного пренатального тестирования (Gil M.M., 2014)

Несмотря на то что метод обладает рядом преимуществ, для окончательного цитогенетического анализа при установленном высоком риске патологии плода и для решения о прерывании беременности необходимо цитогенетическое подтверждение с проведением инвазивной диагностики.

В программах ВРТ возможно применение предимплантационной диагностики. Предимплантационная генетическая диагностика — диагностика генетических заболеваний у эмбриона человека перед имплантацией в полость матки, то есть до начала беременности. Обычно для анализа проводится биопсия одного blastomera у эмбриона, находящегося на стадии дробления (4–10 blastomeres). Предимплантационная генетическая диагностика является дополнительной процедурой к ВРТ и требует ЭКО.

Оценка результатов неинвазивного пренатального кариотипирования проводится с обязательным учетом данных УЗИ. Следует отметить, что при наличии УЗИ-маркеров хромосомных аномалий даже в случае негативного теста требуется проведение инвазивной диагностики для поиска генных и хромосомных мутаций (рис. 2.9).



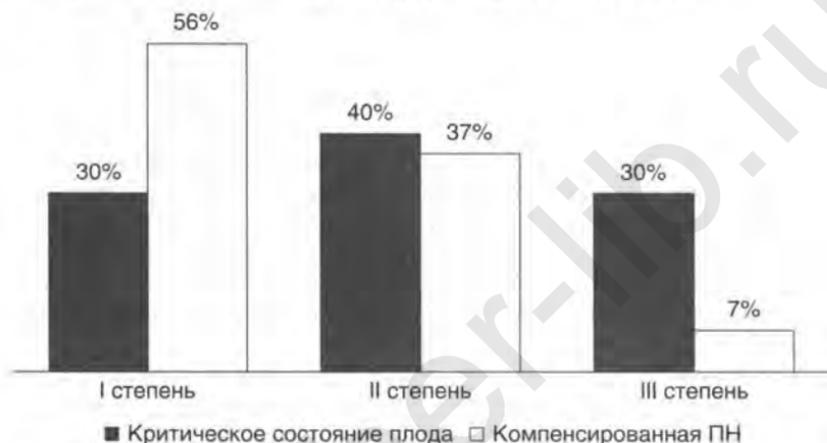
**Рис. 2.9.** Интерпретация результатов неинвазивного пренатального тестирования и данных ультразвукового исследования

С целью разработки оптимального подхода к родоразрешению беременных при критическом состоянии плода нами проведено комплексное доплерометрическое исследование показателей кровообращения в системе «мать–плацента–плод», артериального и венозного кровообращения плода и показателей центральной гемодинамики у 320 беременных с данной формой фетоплацентарной недостаточности. Нами не было получено ни одной нормальной эхографической картины при критическом состоянии плода.

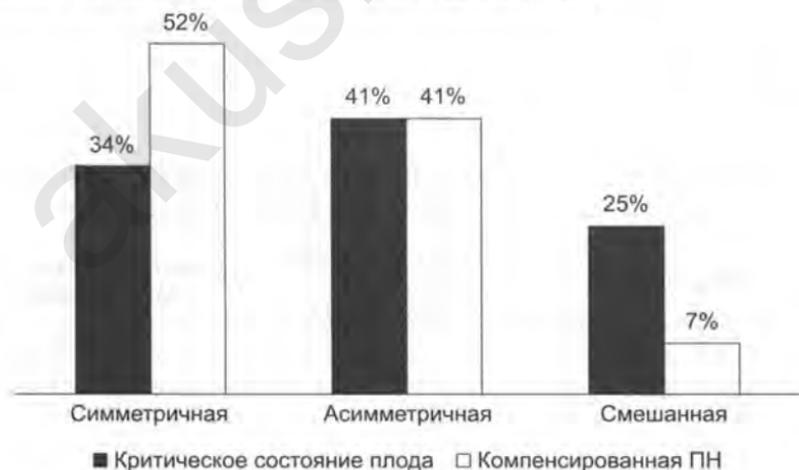
Основное значение эхографии для диагностики фетоплацентарной недостаточности заключается в выявлении СЗРП и определении его формы и степени тяжести. С целью контроля за развитием плода используется перцентильный подход, который позволяет точно определить соответствие размеров плода гестационному возрасту, а также степень отклонения их от нормативных значений. Диагноз СЗРП устанавливается в том случае, если размеры плода ниже 10-го перцентиля или более чем на два стандартных отклонения ниже среднего значения для данного срока беременности. Исходя из результатов УЗИ возможно определение и форм СЗРП (симметричная или асимметричная), которые характеризуются разными соотношениями показателей фетометрии (длина бедра/окружность живота, длина бедра/окружность головки плода). Степень тяжести внутриутробной задержки роста коррелирует со степенью тяже-

сти фетоплацентарной недостаточности и неблагоприятными перинатальными исходами. В настоящее время обследование плода включает в себя изучение его центральной гемодинамики, внутрисердечного (клапанного) кровотока, а также периферического кровообращения.

В проведенном нами исследовании показано, что для декомпенсированной ПН характерны тяжелые формы СЗРП II–III степени и асимметричной и смешанной его формы (рис. 2.10, 2.11).



**Рис. 2.10.** Частота различной степени задержки роста плода при критическом его состоянии и компенсированной плацентарной недостаточности



**Рис. 2.11.** Структура форм синдрома задержки роста плода при критическом состоянии плода и компенсированной плацентарной недостаточности

Наряду с исследованием кровотока в артерии пуповины и ее терминальных ветвях, аорте, средней мозговой артерии (СМА), важным является также исследование венозного кровообращения.

Косвенные внутриутробные признаки инфицирования плода, проявляющиеся многоводием, присутствием взвеси в околоплодных водах, выявлены в трех наблюдениях (7,9%) при критическом состоянии плода.

Для критического состояния плода характерна ранняя задержка развития, что указывает на более раннее начало патологического процесса, соответственно и истощение адаптационных возможностей организма, в результате чего мы наблюдаем тяжелые формы СЗРП в сочетании с декомпенсированным плодово-плацентарным кровотоком.

Анализ данных доплерометрического исследования позволил установить, что при критическом состоянии плода нарушение кровотока затрагивает все звенья системы «мать—плацента—плод», включая артериальный, венозный и централизацию плодового кровотока плода. При осложненном течении беременности начальные нарушения гемодинамики формируются в маточно-плацентарном кровотоке с последующим вовлечением плодово-плацентарного и внутриплодового кровотоков.

Доплерометрическое исследование кровотока в артериях пуповины является высокоинформативным методом оценки состояния плодово-плацентарного кровотока, функционального состояния плода, диагностики ПН и прогнозирования перинатальных исходов. Оценка кровотока в артерии пуповины является важнейшим исследованием в диагностике тяжелой формы СЗРП и критического состояния плода.

Величины пульсационного индекса ПИ/РІ в артерии пуповины в пределах 2SD соответствуют нормальным значениям для данного срока беременности (табл. 2.1).

Таблица 2.1

**Нормативные значения пульсационного индекса (ПИ/РІ) кровотока в артерии пуповины в зависимости от срока беременности**

Срок беременности, нед	Средние нормативные значения ПИ в артерии пуповины	Допустимые значения ПИ в артерии пуповины
18	1,72	1,53–1,90
19	1,62	1,45–1,78
20	1,45	1,25–1,65
21	1,35	1,18–1,51
22	1,35	1,17–1,52

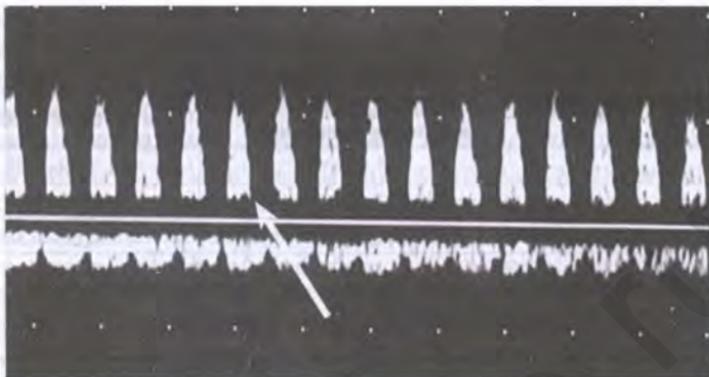
Окончание табл. 2.1

Срок беременности, нед	Средние нормативные значения ПИ в артерии пуповины	Допустимые значения ПИ в артерии пуповины
23	1,25	1,09–1,41
24	1,15	0,96–1,27
25	1,12	0,98–1,33
26	1,05	0,86–1,26
27	1,03	0,86–1,16
28	1,01	0,85–1,16
29	1,01	0,85–1,13
30	0,95	0,76–1,13
31	0,85	0,71–0,99
32	0,84	0,67–0,99
33	0,84	0,59–0,98
34	0,83	0,58–1,00
35–37	0,81	0,57–0,99
38–41	0,74	0,4–1,0

Гистопатологическое исследование плаценты показало, что облитерация более 60% сосудов плацентарного ложа приводит к увеличенному сосудистому сопротивлению в артериях пуповины с последовательным уменьшением конечного диастолического кровотока и появлением ретроградного кровотока. Уменьшение или отсутствие конечного диастолического кровотока или его реверсная направленность отражает прогрессированное ухудшение состояния плода при ПН (III степень гемодинамических нарушений в системе «мать–плацента–плод») (рис. 2.12).

При определении ретроградного кровотока в артерии пуповины (см. рис. 1.1) внутриутробная гибель плода в течение нескольких дней наблюдается в среднем в 50% случаев. Снижение скоростей кровотока в артерии пуповины в диастолу указывает на повышение сосудистого сопротивления в плаценте, которое сочетается с критически высоким уровнем накопления лактата, гиперкапнии, гипоксемии и ацидоза у плода. Для комплексной оценки состояния плода, его компенсаторных возможностей при ПН большое значение имеет исследование его гемодинамики.

Практическую значимость приобрело изучение кровотока в сосудах головного мозга, аорте плода, венозного возврата к сердцу. Допплерометрическое исследование сосудов головного мозга возмож-



**Рис. 2.12.** Отсутствие диастолического компонента кровотока в артерии пуповины плода (указано стрелкой)

но во всех артериях. Однако наибольшее диагностическое значение и возможность визуализации принадлежит исследованию СМА как магистрального сосуда, являющегося продолжением внутренней сонной артерии. При ПН в ответ на внутриутробную гипоксию плода срабатывает механизм защиты головного мозга, в результате которого происходит прераспределение кровотока в пользу мозговой ткани. При этом увеличивается спазм периферических сосудов вне ЦНС (за счет усиления симпатического влияния), а в головном мозге за счет частичной автономии регуляции сосудистого тонуса — снижение резистентности в СМА и увеличение кровотока в церебральных сосудах. При доплерометрическом исследовании это проявляется высокой скоростью кровотока в диастоле. При нарастании степени ПН выявляется нормализация индексов сосудистой резистентности или ретроградный кровоток в диастолу. С патофизиологической точки зрения это свидетельствует об отеке головного мозга, обусловленном тяжелой нарастающей гипоксемией, приводящей к повышению внутричерепного давления с последовательным увеличением индексов сосудистого сопротивления. Низкие индексы сопротивления в СМА ассоциируются с неблагоприятными перинатальными исходами. Однако изолированное изменение показателей в СМА в сочетании с нормальными показателями в артерии пуповины и грудной аорте не означает повышенного риска кровоизлияния в головной мозг или неблагоприятных перинатальных исходов.

Анализ данных доплерометрического исследования позволил установить, что при критическом состоянии плода нарушение кровотока затрагивает все звенья системы «мать—плацента—плод», включая арте-

риальный, венозный и централизацию плодового кровотока. Так, в основной группе у 13,1% женщин было выявлено изолированное нарушение кровотока в артерии пуповины, у 50% — в сочетании с нарушением кровотока в маточных артериях, в 36,8% наблюдениях отмечено нарушение плодового кровотока. Централизация плодовой гемодинамики выявлена в 31,5% наблюдений (рис. 2.13, 2.14).



Рис. 2.13. Структура нарушений гемодинамики при критическом состоянии плода

Обязательной является и оценка маточно-плацентарного кровотока. Средние показатели систоло-диастолического отношения (СДО) в маточных артериях у женщин при критическом состоянии плода составили  $3,0 \pm 0,88$  и  $3,1 \pm 1,0$  соответственно, ПИ — выше 95-го проценталя (табл. 2.2), что было выше установленных нормативных значений и значений показателей доплерометрии в маточных артериях среди женщин с компенсированной ПН (рис. 2.15).

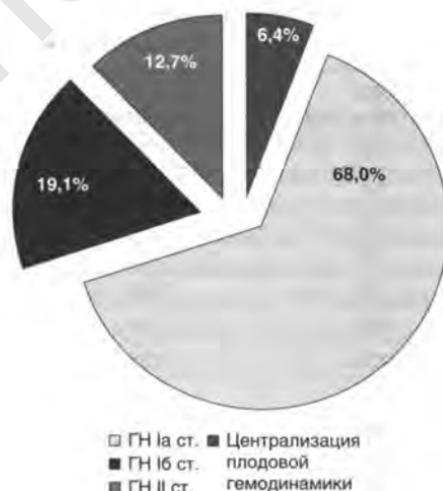
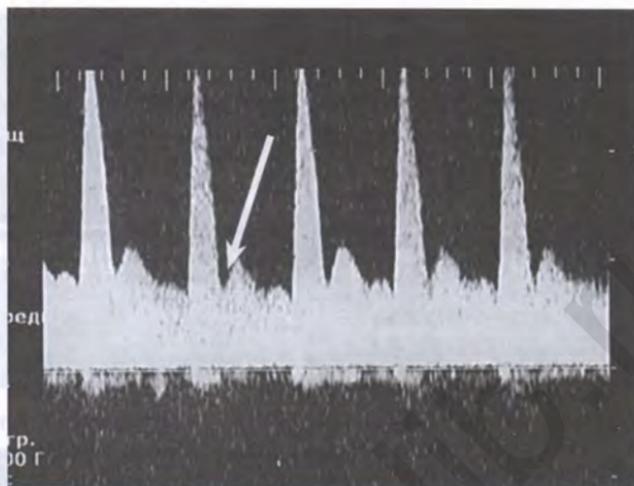


Рис. 2.14. Структура гемодинамических нарушений (ГН) в системе «мать-плацента-плод» в группе сравнения



**Рис. 2.15.** Повышение сосудистой резистентности в маточной артерии ( $СДО=3,1$ ,  $IP=0,685$ ,  $PI=1,65$ ) у беременной на сроке 34 нед с умеренной презкламписей. Стрелкой указана дикротическая выемка в фазу ранней диастолы

Таблица 2.2

**Значения пульсационного индекса в маточных артериях  
в различные сроки гестации**

Срок гестации, нед	5-й процентиль	50-й процентиль	95-й процентиль
11	1,18	1,79	2,7
12	1,11	1,68	2,53
13	1,05	1,58	2,38
14	0,99	1,49	2,24
15	0,94	1,41	2,11
16	0,89	1,33	1,99
17	0,85	1,27	1,88
18	0,81	1,2	1,79
19	0,78	1,15	1,7
20	0,74	1,1	1,61
21	0,71	1,05	1,54
22	0,69	1,0	1,47

Окончание табл. 2.2

Срок гестации, нед	5-й процентиль	50-й процентиль	95-й процентиль
23	0,66	0,96	1,41
24	0,64	0,93	1,35
25	0,62	0,89	1,3
26	0,6	0,86	1,25
27	0,58	0,84	1,21
28	0,56	0,81	1,17
29	0,55	0,79	1,13
30	0,54	0,77	1,1
31	0,52	0,75	1,06
32	0,51	0,73	1,04
33	0,5	0,71	1,01
34	0,5	0,7	0,99
35	0,49	0,69	0,97
36	0,48	0,68	0,95
37	0,48	0,67	0,94
38	0,47	0,66	0,92
39	0,47	0,65	0,91
40	0,47	0,65	0,9
41	0,47	0,65	0,89

Нарушение кровотока в маточно-плацентарном звене проявлялось повышением сосудистой резистентности за счет снижения диастолического кровотока и, как правило, диагностировалось при умеренной и тяжелой ПЭ, длительном угрожающем прерывании беременности. Двустороннее повышение сосудистого сопротивления в маточных артериях в основной группе нами было отмечено в 53% наблюдений, с дикротической выемкой на спектре кровотока в раннюю фазу диастолы — у 37% и достоверно отличалось от группы сравнения (28,9%,  $p < 0,05$ ) (см. рис. 2.15).

При изучении особенностей артериального кровообращения плода при критическом состоянии плода нами были получены следующие данные (табл. 2.3). Проведенное исследование в очередной раз подтверждает, что первоначально критическое состояние плода проявляется в появлении нулевого диастолического кровотока в артерии

пуповины, а затем в аорте плода. Среднее значение СДО в аорте плода не превышало нормативных значений и составляло  $3,73 \pm 2,98$ , но статистически достоверно отличалось от среднего показателя СДО в аорте плода при компенсированной ПН ( $5,72 \pm 0,83$ ,  $p < 0,05$ ).

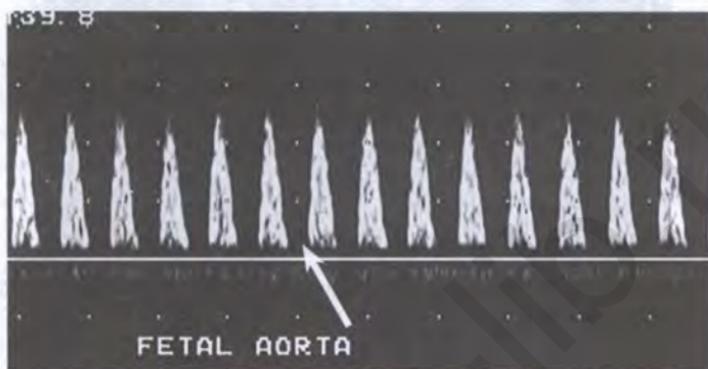
Таблица 2.3

**Численные значения индексов периферического сосудистого сопротивления в аорте, средней мозговой артерии, ветвях легочной артерии, почечной, надпочечниковой артерии плода при критическом состоянии плода ( $M \pm SD$ )**

Срок беременности, нед	Аорта плода
	СДО
22-28	$9,80 \pm 2,10^*$
29-36	$4,61 \pm 1,37$
37-40	$4,2 \pm 3,65$
	СМА
	СДО
22-28	$2,35 \pm 0,04^*$
29-36	$3,66 \pm 0,71^*$
37-40	$2,93 \pm 1,1^*$
	Почечные артерии
	СДО
22-28	$2,42 \pm 2,56^*$
29-36	$2,66 \pm 1,82^*$
37-40	$5,75 \pm 0,64$
	Надпочечниковые артерии
	СДО
22-28	$5,16 \pm 2,01^*$
29-36	$3,26 \pm 0,36$
37-40	$2,57 \pm 0,34^*$
	Легочные артерии
	СДО
22-28	$4,31 \pm 2,27$
29-36	$4,56 \pm 0,8$
37-40	$3,2 \pm 0,4$

Примечание: \* — достоверно значимые различия в результатах по отношению к неосложненному течению беременности.

У 15,8% беременных выявлен нулевой диастолический кровоток в фазу ранней диастолы в аорте плода, централизация плодового кровотока по данным СДО в аорте плода — в 50% наблюдений (рис. 2.16); у 16,7% беременных зафиксирован реверсивный кровоток в аорте, впоследствии в этих наблюдениях регистрировалась антенатальная гибель плода.

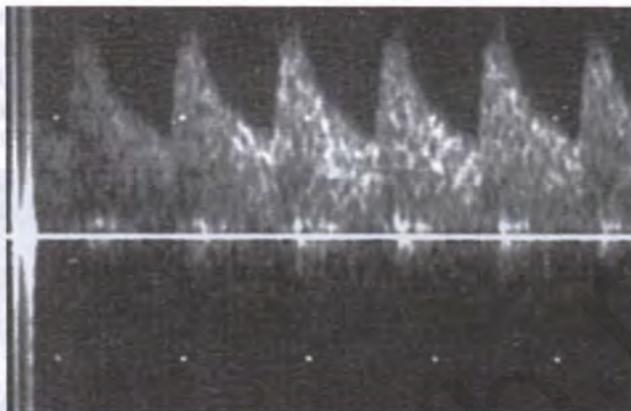


**Рис. 2.16.** Патологический спектр кровотока в аорте плода (стрелкой указан нулевой диастолический кровоток) в 32 нед гестации с последующей неонатальной гибелью новорожденного

Установлено, что при критическом состоянии плода формируется так называемый brain sparing effect, направленный на сохранение кровотока в жизненно важных органах, в том числе и головном мозге плода (рис. 2.17). Таким образом, при оценке кровотока в СМА среднее значение ее СДО составляло  $2,91 \pm 1,22$ , что соответствовало установленным нормативным значениям, однако было достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $3,65 \pm 0,83$ ,  $p < 0,05$ ).

Снижение сосудистой резистентности в СМА отмечено в 26,3% наблюдений, при этом в 20% наблюдений регистрировался нулевой диастолический кровоток. Во всех наблюдениях нулевой диастолический кровоток в СМА сочетался с нулевым диастолическим кровотоком в аорте плода, у 10% беременных — в сочетании с реверсивным кровотоком в артерии пуповины и почечных артериях. Данные изменения были зафиксированы на сроке 28 нед, через 8 дней с момента регистрации наступила антенатальная гибель плода. Нами не было отмечено ни одного наблюдения с повышением сосудистой резистентности (СДО более 9,0) в СМА плода.

При оценке мозгового кровотока плода крайне важно оценивать значения пиковой систолической скорости кровотока в СМА в различ-



**Рис. 2.17.** Централизация кровотока плода, проявляющаяся снижением сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии плода (СДО=2,2)

ные сроки беременности (табл. 2.4). Патологическим является кровоток при показателях пиковой систолической скорости **выше 1,5 МоМ**.

Таблица 2.4

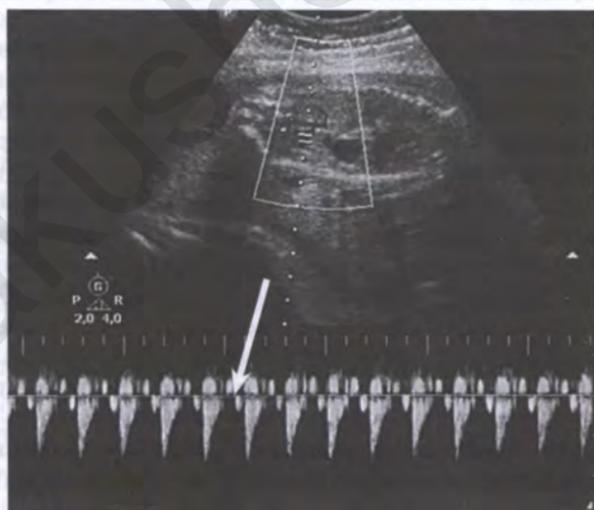
**Значения пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии в различные сроки беременности**

Срок гестации, нед	СМА — пиковая систолическая скорость, см/с	
	Медиана	1,5 МоМ
14	19,9	28,9
15	20,2	30,3
16	21,1	31,7
17	22,1	33,2
18	23,2	34,8
19	24,3	36,5
20	25,5	38,2
21	26,7	40,0
22	27,9	41,9
23	29,3	43,9
24	30,7	46,0
25	32,1	48,2
26	33,6	50,4
27	35,2	52,8

Окончание табл. 2.4

Срок гестации, нед	СМА — пиковая систолическая скорость, см/с	
	Медиана	1,5 МоМ
28	36,9	55,4
29	38,7	58,0
30	40,5	60,7
31	42,4	63,6
32	44,4	66,6
33	46,5	69,8
34	48,7	73,1
35	51,1	76,6
36	53,5	80,2
37	56	84,0
38	58,7	88,0
39	61,5	92,2
40	64,4	96,6

Снижение объемного кровотока через почки (рис. 2.18), надпочечники плода с возрастанием индексов сосудистого сопротивления



**Рис. 2.18.** Нулевой диастолический кровоток (указан стрелкой) в почечной артерии у беременной 26 нед при декомпенсированной плацентарной недостаточности

в почечной артерии и средней надпочечниковой артерии плода нами было выявлено в 27,3% наблюдений, причем начиная с 26-й недели беременности.

Централизация кровообращения плода в условиях хронической гипоксии вызывает периферический сосудистый спазм и приводит к возрастанию сердечной постнагрузки. Высокая сердечная постнагрузка вызывает повышение конечно-диастолического давления в полостях сердца, что в итоге отражается на спектре кровотока в нижней полой вене, венозном протоке и в вене пуповины. Изменения венозного кровотока всегда являются вторичными по отношению к артериальному и появляются при централизации артериального кровотока и критическом нарушении плодово-плацентарного кровообращения. Сочетание нарушений артериального и венозного кровотоков является наиболее неблагоприятным в плане перинатального прогноза.

Многими авторами установлено, что исследование венозного кровотока необходимо проводить при критическом состоянии плодово-плацентарного кровотока при глубоко недоношенном сроке беременности для того, чтобы оценить компенсаторный ресурс плода и определить рациональную акушерскую тактику.

Характерным доплерометрическим признаком нарушения кровотока в вене пуповины является появление патологических пульсаций, представляющих собой персистирующее снижение скорости кровотока, синхронное с сердечным ритмом плода и соответствующее диастолическому компоненту кровотока в артерии пуповины. Венозный проток является продолжением интраабдоминального отдела вены пуповины и впадает в нижнюю полую вену. В венозном протоке регистрируется только поступательный кровоток, то есть направленный к сердцу. В физиологических условиях кровотоков в венозном протоке во все фазы сердечного цикла направлен к нижней полой вене. Средняя скорость кровотока постоянно увеличивается пропорционально сроку беременности. Скорость кровотока в венозном протоке в 3 раза выше, чем в вене пуповины и нижней полой вене, что обеспечивает направление потока в заднюю левую часть нижней полой вены и далее к овальному окну, предотвращая смешивание потоков в нижней полой вене и предсердии. Допплерометрическим критерием нарушения кровотока в венозном протоке является снижение скорости кровотока в фазу поздней диастолы вплоть до нулевых и отрицательных значений (рис. 2.19, табл. 2.5).

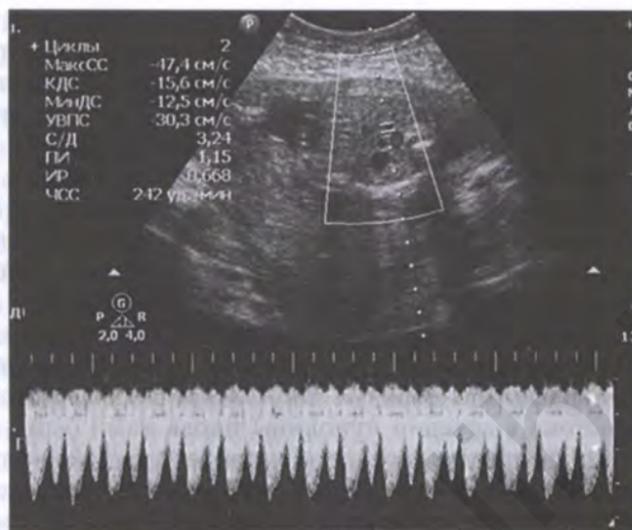


Рис. 2.19. Патологический спектр кровотока в венозном протоке

Таблица 2.5

### Показатели кровотока в венозном протоке и нижней полой вене плода при критическом состоянии

Венозный проток			
Срок беременности, нед	S/A	Индекс венозного протока	Пульсационный индекс вены
22-27	2±0,04*	0,72±0,05*	0,91±0,3*
28-36	2,17±0,08*	0,61±0,06*	0,89±0,07*
37-40	2,36±0,09*	0,51±0,04*	0,83±0,08*
Нижняя полая вена			
Срок беременности, нед	Пульсационный индекс вены	Индекс преднагрузки	%R
22-27	1,25±0,09	1,85±0,07*	—
28-37	1,74±0,08*	1,89±0,08*	31,4
37-40	1,6±0,09*	1,73±0,09*	—

Примечание: \* — достоверность разницы по сравнению с неосложненной беременностью и компенсированной ПН ( $p < 0,05$ ).

Следует подчеркнуть, что изменения венозного кровотока плода всегда вторичны по отношению к артериальному. Оценивать степень

нарушений венозного кровообращения плода следует при критическом нарушении плодово-плацентарного кровотока и централизации артериального кровотока для оценки компенсаторного резерва и выбора акушерской тактики, особенно при глубоко недоношенном сроке беременности.

При выявлении патологических кривых скоростей в венозной системе плода родоразрешение проводилось в течение суток с момента регистрации нарушений, при этом неблагоприятные перинатальные исходы в группе с нарушенным кровотоком в венозной системе отмечены не были.

Таким образом, гемодинамические изменения при критическом состоянии плода охватывают все звенья маточно-плацентарно-плодового кровообращения. Наряду с отсутствием диастолического компонента кровотока в артерии пуповины плода нами были выявлены сочетанные нарушения кровотока в маточных артериях (преимущественно двусторонние и с изменениями спектра кровотока). При изучении артериального кровообращения плода при декомпенсированной ПН отмечались нарушения кровотока в аорте плода, СМА, почечной, надпочечниковой артерии вплоть до исчезновения диастолического компонента кровотока в указанных магистралах, что указывало на прогрессирование централизации артериального кровообращения плода и выявлялось начиная уже с 26-й недели. Крайне важным для диагностики декомпенсации состояния плода остается выявление нарушений кровотока в венозном протоке и нижней полой вене. Сохранный кровоток в венозном протоке позволяет пролонгировать беременность для подготовки плода к родоразрешению. Вышеуказанное в очередной раз подтверждает, что критическое состояние плода характеризуется срывом основных компенсаторных механизмов фетоплацентарного комплекса, что не позволяет плоду адекватно адаптироваться к прогрессирующим морфофункциональным изменениям в плаценте и проявляется тяжелой задержкой роста плода и тяжелой гипоксией.

На основании проведенных исследований нами установлены четкие критерии доплерометрических нарушений при критическом состоянии плода, проявляющиеся: нулевым или ретроградным кровотоком в артерии пуповины, регургитацией через трикуспидальный клапан; отсутствием диастолического компонента в аорте плода; повышением пиковой систолической скорости кровотока в СМА, либо снижением СДО и ИР в СМА, либо отсутствием диастолического компонента в СМА; снижением скорости кровотока в венозном протоке до нулевого

или отрицательного значения. При критическом состоянии плода ПИ в венозном протоке **превышает 0,7**.

При наличии кардиографических признаков выраженной внутриутробной гипоксии плода отмечается достоверное ( $p < 0,05\%$ ) повышение частоты сердечных сокращений (тахикардия), а также снижение показателей насосной и сократительной функции миокарда. При анализе частоты типов гемодинамики плода выявлено следующее: эукинетический тип гемодинамики выявлен в 42,86% наблюдений, гипокинетический — в 57,14%. Гиперкинетический тип гемодинамики плода нами не был диагностирован ни в одном наблюдении. Таким образом, при декомпенсированной ПН отмечается снижение частоты эукинетического типа центральной гемодинамики плода и значительное возрастание частоты выявления гипокинетического типа.

Как известно, характер изменения внутрисердечной гемодинамики тесно связан с нарушением функционального состояния плода, степенью тяжести хронической внутриутробной гипоксии и ПН.

Нами было проведено исследование внутрисердечной гемодинамики, а именно потоков крови через клапаны сердца и магистральных сосудов, результаты которого представлены в табл. 2.6, 2.7, 2.8.

Таблица 2.6

**Основные параметры кардиогемодинамического профиля плода у беременных с декомпенсированной плацентарной недостаточностью**

Гемодинамический показатель	Срок беременности, нед	
	28-32	33-37
Частота сердечных сокращений, уд/мин	165,2±8,2*	162,5±9,5*
Ударный объем (УО), мл	3,1±0,7*	3,3±0,6*
Минутный объем (МО), л/мин	0,54±0,08*	0,51±0,09*
Сердечный индекс (СИ), л/мин на см <sup>2</sup>	2,2±0,08*	2,4±0,10*
КДО, мл	2,6±0,06	2,6±0,09
КСО, мл	0,50±0,08*	0,57±0,04*
MVCF, с-1	1,94±0,11*	2,13±0,09*
ФВ, %	50,3±0,21*	51,4±0,25*

Примечание: \* — достоверность различий показателя по сравнению с неосложненной беременностью.

Таблица 2.7

**Показатели кровотока через атриовентрикулярные клапаны плода при декомпенсированной плацентарной недостаточности (M±SD)**

Срок беременности, нед	Митральный клапан			Трикуспидальный клапан		
	Е, см/с	А, см/с	Е/А	Е, см/с	А, см/с	Е/А
<b>28-32*</b>	24,4±4,1	35,3±6,6	0,68±0,03	26,4±4,2	39,2±4,6	0,67±0,03
<b>33-37*</b>	25,6±2,8	37,3±4,9	0,69±0,04	31,3±2,9	40,4±4,7	0,77±0,04

Примечание: \* — достоверность разницы показателей по сравнению с аналогичными сроками неосложненной беременности.

Таблица 2.8

**Показатели скорости кровотока через клапаны магистральных сосудов плода при декомпенсированной плацентарной недостаточности (M±SD)**

Срок беременности, нед	Аортальный клапан	Клапан легочного ствола
<b>28-32</b>	60,72±2,89*	60,21±5,67*
<b>33-37</b>	74,21±5,57*	62,34±5,18*

Примечание: \* — достоверность разности при сравнении аналогичного показателя при неосложненной беременности.

Как видно из представленных данных, по мере возрастания периферического сопротивления в сосудах «мать—плацента—плод», а также усугубления нарушений артериального кровотока плода увеличивается сердечная пред- и постнагрузка. Это проявляется отсутствием возрастания индекса диастолической функции обоих желудочков (Е/А) пропорционально сроку беременности и последующим его снижением по сравнению с гестационной нормой.

Возрастание тяжести ПН приводит к снижению максимальной скорости кровотока через все клапаны сердца, особенно выраженному при наличии нарушений и артериального и венозного кровотока плода. Характер нарушения внутрисердечной гемодинамики тесно коррелирует с изменениями параметров кардиотокограммы плода и, таким образом, отражает степень тяжести хронической внутриутробной гипоксии плода. Это подтверждается данными нашего исследования, когда наибольшее снижение скоростей чресклапанного кровотока при ПН нами отмечалось при тяжелой гипоксии.

Таким образом, основные гемодинамические изменения при декомпенсированной форме ПН касаются всех звеньев фетоплацентарного и плодового кровообращения. При данной степени тяжести ПН нами

наряду с отсутствием диастолического компонента кровотока в артерии пуповины плода были выявлены сочетанные нарушения кровотока в маточных артериях (преимущественно двусторонние и с изменениями спектра кровотока). При изучении артериального кровообращения плода при декомпенсированной ПН отмечаются нарушения кровотока в аорте плода (вплоть до исчезновения диастолического компонента кровотока) и СМА. При прогрессировании централизации артериального кровообращения плода нами отмечено ухудшение кровотока в паренхиматозных органах (почках) плода, начиная уже в 28–30 нед. Крайне важным для диагностики декомпенсации состояния плода является выявление нарушений кровотока в венозном протоке и нижней полой вене, которые проявляются только при срыве компенсаторных механизмов в плаценте. Однако нарушения венозного кровотока выявляются при декомпенсации состояния плода в 52,38% наблюдений, а в 47,62% — сохраняются нормальными, что свидетельствует о возможном пролонгировании беременности для подготовки плода к родоразрешению. Кроме того, для данной степени тяжести ПН характерны изменения центральной гемодинамики плода, заключающиеся в возрастании частоты сердечных сокращений, а также снижении параметров насосной и сократительной функций миокарда. Это, в свою очередь, приводит к увеличению частоты гипокинетического типа центральной гемодинамики плода. При изучении параметров чрескляпанного кровотока при наличии СЗРП тяжелой формы и гипоксии плода нами отмечено характерное снижение максимальных скоростей через митральный, трикуспидальный, аортальный клапаны и клапан легочного ствола. Все вышеуказанное свидетельствует о срыве основных компенсаторных механизмов фетоплацентарного комплекса, не позволяющих плоду адекватно адаптироваться к прогрессирующим морфофункциональным изменениям в плаценте, что проявляется в формировании тяжелой задержки роста плода с выраженными нарушениями метаболизма и тяжелой гипоксией, крайне прогностически неблагоприятными.

Некоторые исследователи пытаются расширить способы диагностики ПН, СЗРП, критического состояния плода за счет внедрения высокотехнологичного оборудования. В настоящее время некоторые авторы предлагают использовать магнитно-резонансную томографию для оценки кровообращения в системе «мать—плацента—плод», при помощи которой можно с высокой точностью оценить перфузию плаценты, но данный метод требует проведения дальнейших исследований для оценки его информативности и диагностической, а также прогностической ценности.

Таким образом, для объективной оценки состояния плода необходимо комплексное обследование, включающее доплерометрическое изучение артериального и венозного кровотока, сопоставление полученных данных с результатами фетометрии, плацентографии, кардиотокографии (КТГ), что позволяет получить более полную клиническую картину и выбрать оптимальную акушерскую тактику.

### 2.3. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПЛОДА

В настоящее время неотъемлемой частью в комплексной оценке состояния плода является КТГ. Данный метод позволяет оценивать показатели сердечной деятельности плода, а также регистрировать двигательную активность плода и сократительную активность матки. Наиболее широко применяется нестрессовый тест, который оценивает характер сердечной деятельности плода в естественных условиях. При наличии СЗРП нестрессовый тест в 12% наблюдений обнаруживает тахикардию плода, в 28% — снижение variability базального ритма, в 28% — переменные децелерации, в 13% — поздние децелерации (рис. 2.20).

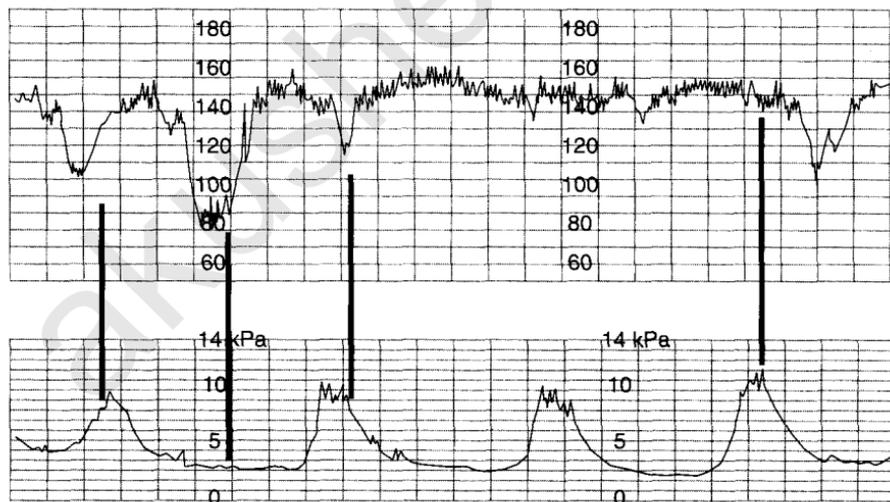


Рис. 2.20. Поздние и переменные децелерации при критическом состоянии плода

В то же время следует учитывать, что в связи со сроками формирования миокардиального рефлекса (к 32-й неделе беременности) визуальная оценка кардиотокограмм возможна только в III триместре беременности. Кроме того, как показывают результаты экспертных оценок, частота расхождений при визуальной оценке кардиотокограмм несколькими специалистами может достигать 37–78%. Характер кардиотокографической кривой зависит не только от срока беременности, но и от пола плода, массы тела, особенностей ведения родов. Внедрение в клиническую практику автоматических компьютерных анализаторов кардиотокограмм позволяет избежать субъективизма при оценке кривых сердечной деятельности плода и унифицировать результаты, что значительно повышает диагностическую ценность метода. Кроме того, в настоящее время уже появились приборы, снабженные автоматической системой математического анализа данных, позволяющие оценивать сердечную деятельность плода с 22–26 нед беременности.

Целью кардиотокографии (КТГ) в родах является обнаружение признаков гипоксии и предотвращение асфиксии. Для оценки правильности интерпретации КТГ и алгоритма действий в родах обязательно определять рН крови из артерии и вены пуповины у всех новорожденных. При поступлении необходимо: всем пациенткам после 23-й<sup>0</sup> недели беременности, поступающим со схватками, излитием околоплодных вод или осложнениями беременности, которые могут оказать негативное влияние на плод, необходима регистрация КТГ в течение такого временного интервала, который необходим для формирования четкого представления о характере КТГ (минимум 20 мин). С началом регистрации КТГ необходимо определить пульс роженицы, чтобы убедиться, что регистрируются именно сердечные сокращения плода. Это необходимо выполнять при возобновлении каждой новой записи КТГ. Частота пульса беременной указывается в партограмме.

Согласно клиническому протоколу «Применение кардиотокографии в родах» (2016), к факторам риска развития или прогрессирования гипоксии плода относятся: переносная или недоношенная беременность, двойня, роды в ягодичном предлежании, кесарево сечение в анамнезе, диабет, ПЭ, СЗРП, изменения кровотока в артерии пуповины или маточной артерии по данным доплерометрии, аномалии сократительной деятельности матки, затяжное течение родов, повышенная температура, появление кровянистых выделений, мекониальные околоплодные воды, маловодие, иммунизация.

О поступлении пациентки с факторами риска врач родильного отделения должен быть информирован незамедлительно. У пациенток с факторами риска в активную фазу родов регистрация КТГ произво-

дится непрерывно. Рекомендуются также применение STAN, за исключением преждевременных родов и родов в тазовом предлежании. При стимуляции окситоцином (фактор риска) регистрация КТГ производится непрерывно.

Интерпретация КТГ [модификация рекомендаций FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics — Международная федерация акушеров-гинекологов)]:

- 1) **нормальная КТГ**: базальная частота сердечных сокращений 110–160 уд/мин (до 33-й недели допускается до 160 уд/мин); минимум две акцелерации (амплитудой минимум 15 ударов, продолжительностью минимум 15 с) каждый час; нормальная вариабельность (разброс частоты 5–25 уд/мин); ранние децелерации и вариабельные неосложненные децелерации продолжительностью <30 с и амплитудой <60 ударов допустимы в активную фазу родов; максимум пять схваток за 10 мин;
- 2) **сомнительная КТГ**: наличие одного из следующих отклонений: базальная частота сердечных сокращений 100–110 или 160–170 уд/мин; отсутствие акцелераций в течение 1 ч; вариабельность <5 уд/мин в течение 40–60 мин; повышенная (сальтаторная) вариабельность >25 уд/мин; вариабельные неосложненные децелерации длительностью 30–60 с и (или) амплитудой более 60 ударов; более пяти схваток за 10 мин; при одновременном наличии нескольких вышеперечисленных отклонений КТГ классифицируется как патологическая;
- 3) **патологическая КТГ**: наличие одного из следующих отклонений: базальная частота <100 или >170 уд/мин; вариабельность <5 уд/мин в течение более 60 мин; повторяющиеся вариабельные осложненные децелерации (>60 с); повторяющиеся поздние или комбинированные децелерации; синусоидный тип КТГ.
- 4) **прегерминальная КТГ**: отсутствие вариабельности (<2 уд/мин) независимо от наличия или отсутствия децелераций или брадикардия.

Высокоинформативен так называемый нестрессовый тест. Его сущность заключается в изучении реакции сердечно-сосудистой системы плода в ответ на движения. В норме движения плода сопровождаются кратковременным ускорением базального ритма (медленные акцелерации). В этом случае тест считается положительным. Более чем в 99% наблюдений положительный нестрессовый тест является достоверным критерием благополучного состояния плода. В том случае, если в ответ на движения плода акцелерации возникают менее чем в 80% наблюде-

ний, тест считается сомнительным. При отсутствии реакции сердечной деятельности плода в ответ на движения тест считается отрицательным, что свидетельствует о напряженности и истощении компенсаторных реакций. Тест может быть ложноотрицательным, если исследование проводится в период физиологического покоя плода. Именно поэтому исследование необходимо повторить.

Диагностическая ценность антенатальной КТГ имеет место только при динамическом исследовании. В этих условиях практически любая патологическая терапия может оцениваться как функциональная проба. Отсутствие положительной динамики на КТГ, а тем более отрицательные сдвиги на фоне проводимого лечения свидетельствуют о прогрессировании фетоплацентарной недостаточности и ставят вопрос о целесообразности дальнейшего пролонгирования беременности. Вопрос о времени и методе родоразрешения должен решаться на основании не только детального динамического анализа антенатальной КТГ, но и учета всей акушерской ситуации и данных других дополнительных методов исследования.

Однако визуальная интерпретация полученных кардиотокограмм не лишена фактора субъективности, она трудно воспроизводима как между разными специалистами, так в разное время у одного и того же специалиста. В связи с этим в последние годы во многих клиниках мира предпринимались попытки разработать различные компьютерные программы для оценки кардиотокографических кривых. Наибольшее распространение в настоящее время получила компьютерная система 8000 (Oxford, UK). Она была разработана профессорами G. Dawes и C. Redman (1991). Программа позволяет проводить детальный анализ многих параметров кардиотокограммы в антенатальном периоде в реальном времени, рассчитывать различные индексы, сравнивать их с нормативными показателями и соотносить показатели со сроком беременности, что значительно повышает диагностическую ценность метода. Система оценки кардиотокограмм, названная *критериями Dawes/Redman*, включает в себя:

- оценку вариабельности базального ритма (количество эпизодов высокой и низкой вариабельности, которые отражают состояние плода лучше, чем наличие акцелераций);
- показатель STV (при нормальном состоянии плода — более 3 мс);
- оценку базальной частоты сердечных сокращений (в норме в пределах 115–160 уд/мин).

Кроме того, критериями нормального состояния плода является отсутствие глубоких децелераций и наличие по крайней мере одного эпизода шевеления или акцелераций за 10 мин записи.

К преимуществам компьютерной оценки кардиотокограмм относятся:

- ранние сроки проведения исследования (начиная с 26-й недели беременности);
- объективность оценки сердечной деятельности плода;
- получение данных при динамическом контроле за состоянием плода в виде стандартного отчета;
- небольшая продолжительность исследования (более чем в 50% наблюдений критерии Dawes/Redman регистрируются уже после 10 мин записи, и только в 17% требуется запись в течение 60 мин).

Таким образом, КТГ, особенно при наличии компьютерного анализа, позволяет получить ценную информацию о состоянии плода.

В группе беременных с повышенным риском рождения ребенка в состоянии тяжелой гипоксии и асфиксии рекомендовано применение методики STAN [Клинический протокол «Применение STAN в родах» (2016)]. STAN является дополнительной к КТГ методикой оценки состояния плода в родах. Основной задачей применения STAN выступает выявление у плода ЭКГ-признаков метаболического ацидоза и предотвращение асфиксии плода и новорожденного. Принцип метода STAN основан на сочетании КТГ с автоматическим анализом ЭКГ плода, которая регистрируется при помощи скальп-электрода, установленного на предлежащую часть плода (рис. 2.21). Миокард, так же как и ткань мозга плода, высокочувствителен к гипоксическим и метаболическим нарушениям. Регистрация изменений интервала *ST* ЭКГ косвенно отображает степень гипоксии плода в родах. Методика STAN

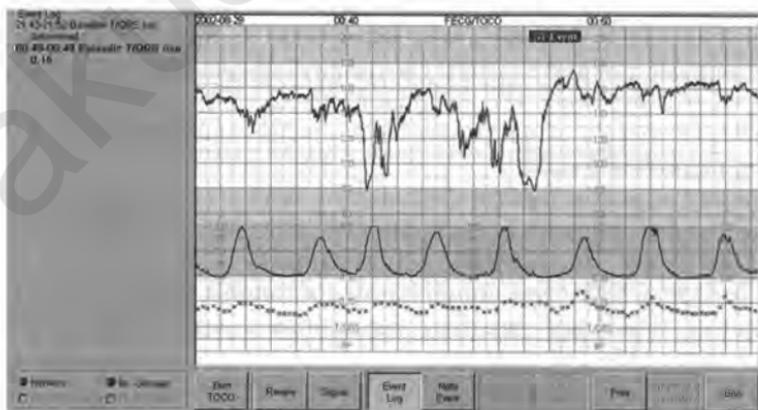
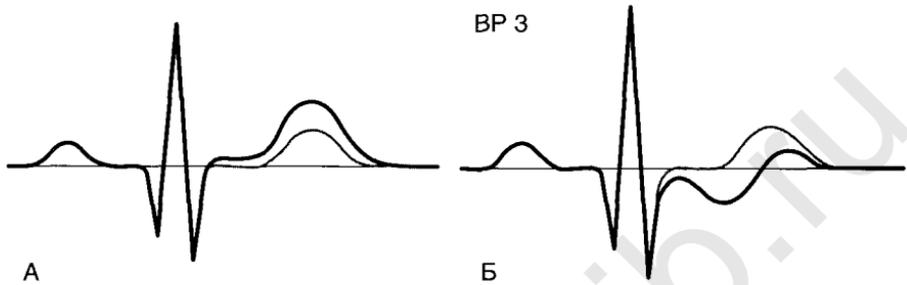


Рис. 2.21. Пример STAN-мониторинга в родах

в первую очередь основывается на том, чтобы выявить изменения в отношении  $T/QRS$  и лучше начинать регистрацию в фазу раскрытия как можно раньше после отхождения околоплодных вод или амниотомии (рис. 2.22).



**Рис. 2.22.** А — эпизодическое увеличение  $T/QRS$ ; увеличение исходного соотношения  $T/QRS$ ; Б — двухфазный ST (необходимость переоценки ситуации)

На начальном этапе оценивается КТГ (в первую очередь должны присутствовать нормальная вариабельность и акцелерации). Производится классифицирование КТГ [модифицированная шкала FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics — Международная федерация акушеров-гинекологов)]. Если КТГ сомнительная или патологическая (но не требующая немедленного родоразрешения), перед подключением STAN следует определить лактат крови из кожи головки плода. Контролируется форма и полярность ЭКГ-комплекса (положительно расположенная  $r$ -волна). Если по ошибке регистрируется материнская ЭКГ,  $r$ -волны отсутствуют и  $QRS$ -комплекс расширен. При тазовом предлежании  $r$ -волны отрицательно расположены — необходимо изменить настройку на аппарате. Если настройка для тазового предлежания по ошибке подключена при головном предлежании,  $r$ -волны также будут негативными. Необходимо изменить настройку. При расщепленных или расширенных  $R$ -зубцах могут возникнуть сложности идентификации корректной ноль-линии для ЭКГ. В этих случаях есть риск, что повторяющееся сообщение о двухфазном ST-event возникает ошибочно. В этих случаях необходимо перейти только к КТГ-мониторингу. Если отношение  $T/QRS$  при подключении  $\geq 0,25$ , необходимо оценивать КТГ очень тщательно. Если КТГ оценивается как сомнительная, необходимо взять скальп-лактат-пробу.

При нормальной КТГ, вне зависимости от данных STAN, никаких дополнительных действий не требуется.

При сомнительной КТГ в сочетании с любым из нижеперечисленных отклонений STAN: повышение базальной линии более 0,10; эпизодическое повышение  $T/QRS$  более чем на 0,15; постоянные или как минимум трехкратно повторяющиеся двухфазные ST-event двух или трех типов, в первом периоде родов — устранить возможные причины отклонений показателей ЭКГ и КТГ: гиперстимуляция, снижение артериального давления, синдрома нижней полой вены, гипертермия. Если показатели КТГ не возвращаются к норме — провести лактат-тест в качестве дифференциально диагностического метода. Во втором периоде родов, особенно в его активной фазе (потуги), показано немедленное родоразрешение.

При патологической КТГ имеются показания для активных действий при всех events (кроме одиночных events с двухфазной ST): все повышения базовой линии; все эпизодические повышения; как минимум двукратно повторяющиеся двухфазные events. Клиническая ситуация определяет, какие действия должны быть предприняты. Чаще всего немедленное родоразрешение — лучшая альтернатива. В потужном периоде необходимо немедленное родоразрешение при патологической КТГ + ST-events.

Для объективизации оценки состояния плода при выборе тактики ведения родов используется определение лактата в крови из предлежащей части плода. Показания: патологическая КТГ; затруднения при интерпретации КТГ; сомнительная КТГ при решении вопроса о родостимуляции; сомнительная КТГ при решении вопроса о подключении прямой ЭКГ плода (STAN); окрашенные околоплодные воды (зеленый, желтый оттенок) при решении вопроса о родостимуляции. Противопоказания: претерминальная КТГ или патологическая КТГ, очевидно свидетельствующая о страдании плода; появление выраженной меконияльной примеси в водах; лицевое предлежание плода; нарушения свертывания крови у плода (например, подозрение на тромбоцитопению); инфекционные заболевания матери, при которых высок риск интранатального инфицирования плода (вирусный гепатит, вирус иммунодефицита человека, острый генитальный герпес или его обострение, хориоамнионит или эндометрит в родах). Если проба проанализирована, результаты теста не могут быть проигнорированы, и дальнейшее ведение пациента должно осуществляться в соответствии со всеми имеющимися данными.

*Техника взятия пробы:*

- 1) проба берется при открытии шейки матки на 2–3 см и более. Предлежащая часть плода визуализируется с помощью амниоскопа;

- 2) кровь, слизь, околоплодные воды в участке забора тщательно просушиваются тампоном (концентрация лактата высока в околоплодных водах);
- 3) тест-полоска вставляется в анализатор лактата;
- 4) подготовленный участок кожи надсекают скальпелем;
- 5) кровь собирается в капилляр. Достаточно заполнить его на 5 мм;
- 6) кровь переносится из капилляра на невпитывающую поверхность (можно использовать упаковку от скальпеля), край тест-полоски прикладывают к капле крови.

Результаты регистрируются в истории родов непосредственно после проведения каждого теста. **Лактат менее 4,2 — норма.** Если КТГ продолжает оставаться патологической или сложно интерпретируемой, тест на лактат необходимо повторять, как правило, в пределах 30 мин (при STAN-мониторинге без ST-изменений в течение 60 мин). **Лактат 4,2–4,8 — преацидоз.** Новая проба берется в течение 15–30 мин в зависимости от клинической ситуации. **Лактат 4,8 — ацидоз.** Показано экстренное родоразрешение. Выбор метода родоразрешения зависит от клинической ситуации. В исключительных случаях возможно проведение мероприятий, направленных на улучшение оксигенации крови плода. Решение о дальнейшем ведении влагалищных родов принимает ответственный врач родблока.

Большое распространение получило определение при эхографическом исследовании так называемого **биофизического профиля плода** (табл. 2.9). Данный тест включает в себя комплексную балльную оценку (шкала от 0 до 2 баллов) количества околоплодных вод, двигательной активности и мышечного тонуса плода, дыхательных движений, а также результатов нестрессового кардиотокографического теста.

Таблица 2.9

### Критерии оценки биофизического профиля плода (Vintzileos A., 1983)

Параметры	Балльная оценка		
	2	1	0
<b>Нестрессовый тест</b>	Пять и более акцелераций с учащением сердцебиения плода не менее чем на 15 ударов и продолжительностью не менее 15 с, связанных с движениями плода, за 20 мин	От двух до четырех акцелераций с учащением сердцебиения плода не менее чем на 15 ударов и продолжительностью не менее 15 с, связанных с движениями плода, за 20 мин	Одна акцелерация или отсутствие акцелераций в течение 20 мин

Окончание табл. 2.9

Параметры	Балльная оценка		
	2	1	0
<b>Двигательная активность плода</b>	Не менее трех генерализованных движений в течение 30 мин	Одно или два генерализованных движения плода в течение 30 мин	Отсутствие генерализованных движений плода в течение 30 мин
<b>Дыхательные движения плода</b>	Не менее одного эпизода дыхательных движений плода продолжительностью не менее 60 с за 30 мин	Не менее одного эпизода дыхательных движений плода продолжительностью от 30 до 60 с за 30 мин	Отсутствие дыхательных движений плода или продолжительность менее 30 с за 30 мин
<b>Мышечный тонус плода</b>	Один эпизод и более возвращения конечностей плода из разогнутого положения в согнутое	Не менее одного эпизода возвращения конечностей плода из разогнутого положения в согнутое	Конечности в разогнутом положении
<b>Объем ОВ</b>	Вертикальный карман свободного участка вод 2–8 см	Два кармана и более ОВ величиной 1–2 см	Карман ОВ менее 1 см
<b>Степень зрелости плаценты</b>	Соответствует гестационному сроку	–	III степень зрелости на сроке до 37 нед

Сумма баллов 12–8 свидетельствует о нормальном состоянии плода, оценка в 7–6 баллов указывает на сомнительное состояние плода и возможность развития осложнений. Сумма баллов 5–4 и менее свидетельствует о наличии выраженной внутриутробной гипоксии плода и высоком риске развития перинатальных осложнений. Определение биофизического профиля плода для получения объективной информации возможно уже с начала III триместра беременности. Из-за сложности, большой продолжительности (не менее 50 мин) и дороговизны проведения развернутого исследования применяют сокращенный биофизический профиль, который включает в себя нестрессовый тест и определение объема околоплодных вод. Этот метод позволяет диагностировать как острую, так и хроническую гипоксию плода. Исследование проводят 2 раза в неделю. В случае изменения объема околоплодных вод или данных КТГ показано дополнительное обследование (Nageotte M.P. et al., 1994).

Таким образом, для критического состояния плода характерны следующие ультразвуковые и доплерометрические признаки: СЗРП

II—III степени асимметричной и смешанной формы — 100%; маловодие — 89%; преждевременное созревание плаценты — 85,7%; *возможны пороки развития и маркеры хромосомной патологии!* — 7,9–15,2%; выраженные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока; выраженная централизация артериального кровотока плода — 80,9%; критическое состояние кровотока в артерии пуповины; нарушения кровотока в венозном протоке и нижней полой вене — 52,4%; гипокINETический тип центральной гемодинамики плода — 65,4%.

Применение высокотехнологичных лабораторных и инструментальных методов исследования состояния плода позволяет установить этапы развития фетоплацентарной системы, роста плода, его анатомические особенности, выявить пороки развития плода, маркеры хромосомной патологии, а также его функциональное состояние (доплерометрия и КТГ). Полученные данные дают возможность акушеру-гинекологу разработать оптимальную систему обследования, прогнозирования, профилактики, терапии и дифференцированной тактики ведения беременных, что способствует снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

## **ОСОБЕННОСТИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПРИ АНТЕНАТАЛЬНО ДИАГНОСТИРОВАННОМ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА. ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**

---

Одними из наиболее значимых проблем, оказывающих негативное влияние на здоровье детей и существенно повышающих детскую заболеваемость и инвалидность, являются недоношенность, тяжелая форма СЗРП и критическое состояние плода (Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Шабалов Н.П., 2009; Байбарина Е.Н., 2011; Башмакова Н.В., Каюмова А.В., Мелкозерова О.А., 2013; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2014; Гугушвили Н.А., Сичинава Л.Г., Ганковская Л.В., 2013; Unterscheider J., O'Donoghue Keelin, Malone F.D., 2015). Ежегодно в мире рождаются 30 млн детей с задержкой роста (Гугушвили Н.А., 2014; Creasy Robert K., Resnik R., Iams J.D., 2014). СЗРП имеет большой удельный вес в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности (Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Шабалов Н.П., 2009; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2014), а репродуктивные потери и затраты на комплексное лечение детей с СЗРП причиняют значительный социальный и экономический ущерб (Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Шабалов Н.П., 2009; McIntire D.D., Bloom S.L., Casey V.M., Leveno K.J., 2009). Число детей с СЗРП составляет 30,1% от числа недоношенных новорожденных, из которых около 23% встречаются среди детей с очень низкой массой тела и около 38% — с экстремально низкой массой тела (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2013). Кроме того, в структуре перинатальных потерь около 20% составляют нераспознанные случаи СЗРП. Частота гипотрофии среди доношенных новорожденных в г. Москве достигает 6–8% и не имеет тенденции к снижению.

По данным зарубежных авторов, частота СЗРП определяется преимущественно социально-экономическими и медико-биологически-

ми факторами, а также осложнениями беременности, в частности ПЭ, и может варьировать от 4% (в развитых странах) до 26% (в развивающихся) (Unterscheider J., O'Donoghue Keelin, Malone F.D., 2015). Перинатальная смертность среди таких новорожденных в 3–10 раз выше по сравнению с новорожденными с нормальными массо-ростовыми показателями (Гугушвили Н.А., 2014). При выявлении нулевого или реверсного диастолического кровотока в артерии пуповины чаще регистрируются неблагоприятные исходы беременности (Bataglia С. и соавт., 1993). Перинатальные потери, по данным литературы, отмечаются в 0–93,8% случаев и в среднем составляют 46,9%. R. Kurkinen et al. (1997), оценивая перинатальные исходы при беременности высокого риска, продемонстрировали, что критические нарушения кровотока в артерии пуповины выявляются чаще при сроке гестации 23–33 нед, при этом перинатальная смертность при отсутствии диастолического кровотока в артерии пуповины составила в данной группе 8,9%, в то время как при появлении ретроградного кровотока в артерии пуповины перинатальная смертность зафиксирована в 19,3% наблюдений, у плодов с диагностированной хромосомной патологией — в 15,7%. При реверсном кровотоке в артерии пуповины перинатальные потери отмечаются в 50–63,6% наблюдений, по некоторым данным — в 74,6% наблюдений. При нулевых значениях диастолического кровотока в артерии пуповины перинатальные потери составляют 36,6%, а при реверсных значениях — 73,7%. Перинатальные потери при декомпенсированной ПН составляют 21%. При этом перинатальные потери значительно выше в группе детей, рожденных на сроке с 22-й по 27-ю неделю и массой менее 1000 г, в группе детей, рожденных с 37-й по 40-ю неделю, перинатальных потерь нет. Достоверно чаще при перинатальных потерях выявляются пороки развития, а также задержка внутриутробного роста и развития мертворожденных встречались на сроке гестации свыше 27 нед, в то время как СЗРП был достоверно выше в группе 22–27 нед.

Огромное значение имеет и высокая перинатальная заболеваемость, а крайне неблагоприятный преморбидный фон, сопутствующие морфофункциональные полиорганные изменения обуславливают высокий уровень детской заболеваемости, вплоть до исходов в инвалидизацию. Одним из важнейших параметров, определяющих степень нарушений функции ЦНС, паренхиматозных органов и течение неонатального периода, является степень тяжести СЗРП (McIntire D.D., Bloom S.L., Casey V.M., Leveno K.J., 2009; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А., 2015). При этом большое значение имеют не только осложнения перинатального периода в виде гипоксии, гипогликемии,

вегетативной дисфункции, судорожного синдрома, ишемии мозга, ренальной дисфункции, гипербилирубинемии, компенсаторной полицитемии у гипотрофичных новорожденных, повышенная перинатальная заболеваемость и смертность среди них, но и отдаленные результаты развития детей, а также эпидемиологические данные ранней инвалидизации и летальности взрослых, родившихся с низкой массой тела (Буштырева И.О., Гайда О.В., Баринаева В.В., 2015; Тумаева Л.С., Балыкова Л.А., 2015; Sehested L.T., Pedersen P., 2014; Noto A., Fanos V., Dessi A., 2016).

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям (Barker D.J.P., 1998, 2002; Manning F.A., 2000) первые 1000 дней существования человека определяют его соматическое и репродуктивное здоровье, риск развития социально значимых заболеваний, продолжительность жизни, причем из этого временного отрезка первые 266 дней (гестационный период) играют основополагающую роль. В структуре летальности населения Российской Федерации более 57% приходится на социально-значимую патологию, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, декомпенсированный сахарный диабет и т.д. Среди всех возможных причин ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний стала очевидна роль нарушенного антенатального метаболического программирования, особенно при беременности, осложненной ПН и СЗРП (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2013; Delisle H., 2001; Fowden A., Giussani D., Forhead A., 2006). Благодаря проводимым научным исследованиям в области перинатальной медицины и значительному повышению интереса исследователей к изучению особенностей развития плода стали известны важные особенности морфофункционального становления фетоплацентарной системы и функциональных систем плода (Савельева Г.М., Курцер М.А., Шагина Р.И., 2000; Торчинов А.М и соавт., 2007; Фролова О.Г., 2007; Гугушвили Н.А., 2015; Schneider H., Moser R.W., 2016). Изучение данных особенностей является резервом для профилактики и прогнозирования социально значимых заболеваний, характеризующихся высокой частотой инвалидизации взрослого населения в трудоспособном возрасте, что влечет за собой огромные социально-экономические затраты (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2014; Streimish I.G., Ehrenkranz R.A., Allred E.N., O'Shea T.M., Kuban K.C., 2012; Lausman A., Kingdom J., Maternal Fetal Medicine Committee, Gagnon R., Basso M., 2013).

В подавляющем большинстве наблюдений при прогрессирующей ПН отмечаются выраженные метаболические нарушения, выявляемые

при кордоцентезе или пуповинной крови, проявляющиеся метаболическим ацидозом, полицитемией, тромбоцитопенией, гипогликемией и другими нарушениями.

При ПН происходит патологическая активации гемопоэза, в том числе экстрамедуллярного, развивается полицитемия, характеризующаяся увеличением количества эритроцитов и повышением уровня гематокрита. Несмотря на увеличение количества эритроцитов, уменьшается количество предшественников красных кровяных клеток, что приводит к анемии у плода, в результате чего понижается выработка цитокинов, витамина В<sub>12</sub>, ферритина. Наряду с этими изменениями снижается и количество тромбоцитов. При декомпенсированной ПН усиливается агрегация тромбоцитов, при этом частота тромбоцитопении увеличивается в 10 раз. Что касается иммунного статуса новорожденных при ПН, то необходимо отметить снижение выработки иммуноглобулинов, В-клеток, лимфоцитов, нейтрофилов, причем отмечена прямо пропорциональная зависимость данных показателей от степени гипоксии плода. Этим феноменом объясняется и высокая восприимчивость к инфекциям как плода, так и новорожденного.

Несомненную роль играет нарушение углеводного обмена, играющего основную роль в энергетическом обеспечении плода. В результате активации глюконеогенеза снижаются запасы гликогена в печени. Одновременно нарушаются процессы утилизации глюкозы тканями и способность печени синтезировать глюкозу из лактата, пирувата и других продуктов обмена. Ограничивается транспорт глюкозы к плоду, что в условиях дефицита энергии приводит к постепенному нарушению механизмов активного транспорта в плаценте. В результате нарастания гипоксии и гипогликемии, дефицита энергии метаболизм глюкозы переходит на анаэробный путь, не способный компенсировать энергетический дефицит, что приводит к нарушению синтеза белков, снижению накопления жиров и гликогена в печени, мышцах, сердце и жировой ткани, снижению продукции соматотропного гормона гипофизом плода. Продукты анаэробного гликолиза способствуют развитию метаболического ацидоза, который оказывает повреждающее действие в первую очередь на нервную, эндокринную, сердечно-сосудистую, ренальную системы.

Недостаточное энергообеспечение плода приводит также и к активации липолиза, что оказывает неблагоприятное воздействие на органы и ткани: образующиеся кетоновые тела усугубляют метаболический ацидоз, свободные радикалы оказывают повреждающее действие на мембраны клеток и митохондрий.

Одной из первых областей головного мозга, которая страдает от ишемии, является гипоталамус. Гипоксическое повреждение гипоталамической области способствует нарушению усвоения питательных веществ самим плодом и еще в большей степени приводит к развитию задержки роста и развития плода. Высокая частота поражения ЦНС является причиной дезадаптации более 30% новорожденных в раннем неонатальном периоде, отставания физического и психомоторного развития у детей в различные периоды жизни.

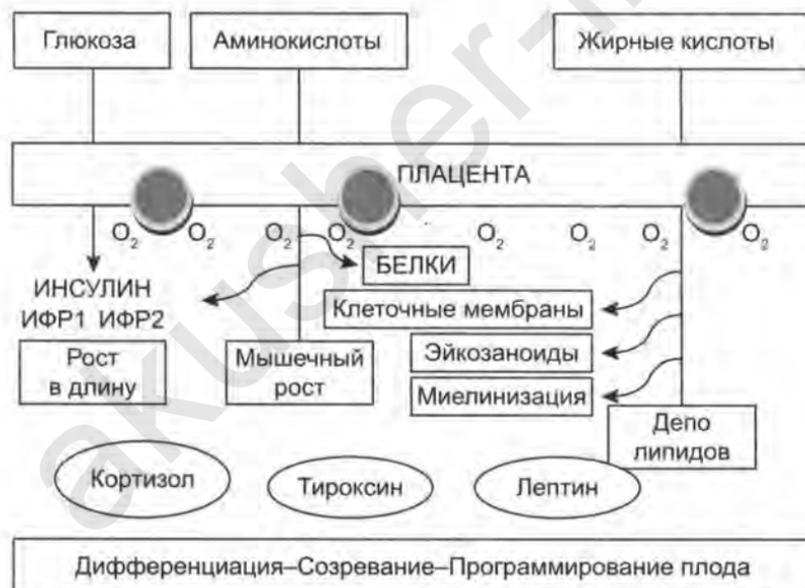
При ПН также меняется функция эндокринной системы плода (надпочечников, щитовидной железы). Как известно, надпочечники плода являются одним из самых больших его эндокринных органов. Функциональная активность коры надпочечников играет существенную роль в реализации комплекса нейроэндокринных защитно-компенсаторных реакций, определяющих адаптационные возможности организма плода. Гормоны пучковой зоны надпочечников, глюкокортикоиды, прямо или опосредованно регулируют почти все виды обмена веществ и физиологические функции. Действие их осуществляется на клеточном и молекулярном уровне, что определяет рост и дифференцировку тканей. Воздействие избытка глюкокортикоидов на клеточном уровне приводит к повреждению рецепторов, ферментов, ионных каналов и транспортных систем клеточных мембран.

Увеличение уровня кортизола в пуповинной крови на поздних сроках гестации представляет собой типовой ответ на длительно существующую внутриутробную гипоксию.

Поддержание адекватного уровня инсулина в крови плода имеет большое значение для его нормального роста. Этот гормон стимулирует рост за счет митотической активности и усиления доступности нутриентов для растущих клеток. Инсулин усиливает утилизацию глюкозы и снижает катаболизм аминокислот. Он реагирует на уровень нутриентов и выступает как сигнал их достаточности, благодаря чему темпы роста плода оказываются соразмерными с биодоступностью нутриентов. В противоположность инсулину, который имеет большое значение для нарастания массы плода, важнейшим эффектом кортизола является его влияние на дифференцировку клеток. Кортизол индуцирует процессы клеточного созревания и отвечает за ряд биохимических цитоархитектурных изменений, наблюдаемых в тканях плода по мере его созревания и подготовки к внеутробным условиям существования. Кортизол может сигнализировать о дефиците нутриентов у плода, так как его уровень в крови повышается в ответ на возникновение алиментарного дефицита. При СЗРП выявляются высокие уровни кортизола, который способствует снижению продукции инсулиноподобного фактора роста путем

конкурентного связывания с инсулинсвязывающим белком-3 и тем самым — прогрессированию внутриутробной задержки роста плода.

При ПН происходит уменьшение всех размеров щитовидной железы, коррелирующее со степенью тяжести ПН. При ПН отмечается снижение концентрации общих и свободных фракций тиреоидных гормонов в сыворотке пуповинной крови и повышение концентрации ТТГ, что свидетельствует о наличии гипотиреоза на фоне сохранной гипоталамо-гипофизарной регуляции функции железы. У детей, рожденных с СЗРП, в пуповинной крови отмечались низкие показатели ТТГ, инсулиноподобного фактора роста. Возможны значительное повышение уровня ТТГ и низкие значения Т4; установлена прямо пропорциональная зависимость между ТТГ и инсулином и обратно пропорциональная — между Т4 и инсулином, что означает высокую значимость роли гормонов щитовидной железы в чувствительности рецепторов к инсулину (рис. 3.1).

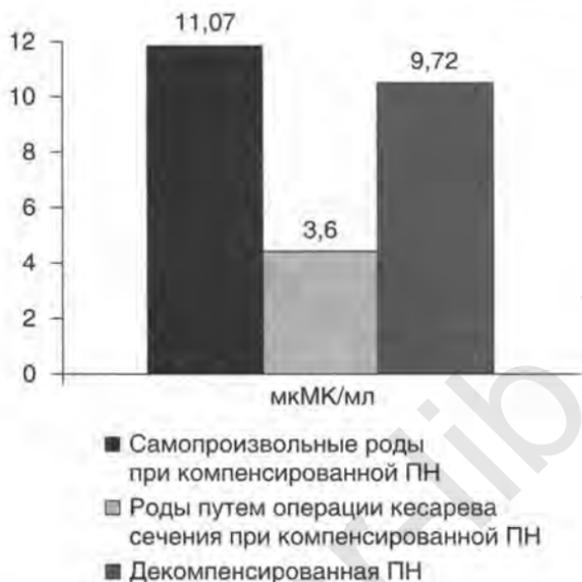


**Рис. 3.1.** Трансплацентарный перенос глюкозы, аминокислот и жирных кислот при нормальном функционировании фетоплацентарного комплекса, влияние кортизола, тироксина и лептина на дифференцировку, созревание и состояние здоровья в будущем (From: A. Kurjak, F. Chervenak. Textbook of perinatal medicine. 2<sup>nd</sup> Edition. London, 2006. 1243–1258 p.)

Транзиторное повышение активности надпочечников и щитовидной железы играет важную роль в неонатальной адаптации новорожденных к условиям внеутробной жизни. В первые минуты и часы жизни огромную роль играют не только гормоны фетоплацентарного комплекса матери, но и собственные гормоны плода. Так, в частности, кортизол способствует активации сурфактантной системы легких, мобилизует энергетические ресурсы, обеспечивает кровоснабжение сердца и головного мозга. Для оценки гормонального статуса плода при декомпенсированной ПН проводили интранатальное определение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), СТГ, ТТГ, кортизола, альдостерона, антител к фактору роста нервов (ФРН) в сыворотке пуповинной крови.

Средние показатели уровня ТТГ, определенного в сыворотке пуповинной крови, взятой после извлечения плода, пережатия и пересечения пуповины, у женщин с декомпенсированной формой ПН составили  $9,72 \pm 4,03$  мкМЕ/мл с индивидуальными колебаниями от 5,2 до 15,4 мкМЕ/мл. Среднее значение статистически не отличалось от значения в группе сравнения (ТТГ<sub>ср.</sub> =  $9,20 \pm 4,45$  мкМЕ/мл,  $p > 0,05$ ) и также не выходило за нижнюю границу нормы, однако было достоверно выше значения группы сравнения при оперативном родоразрешении ( $p < 0,05$ ), что указывало на снижение процессов адаптации у новорожденных в основной группе по отношению к группе сравнения. На диаграмме (рис. 3.2) представлена сравнительная характеристика концентрации ТТГ при компенсированной и декомпенсированной ПН. В группе новорожденных на сроке гестации с 28-й по 36-ю неделю средняя концентрация уровня ТТГ в пуповинной крови составила  $9,18 \pm 5,46$  мкМЕ/мл, что статистически не отличалось от среднего значения ТТГ в крови новорожденных в группе гестации с 37-й по 40-ю неделю —  $9,99 \pm 3,72$  мкМЕ/мл ( $p > 0,05$ ). Функциональная недостаточность гормонов гипофиза ощущалась с 2–3-го дня жизни детей и выражалась общей адинамией, гипотонией и в отдаленном периоде — задержкой умственного и психического развития, нарушением зрения, слуха (нейросенсорная тугоухость, косоглазие, нарушение речи).

Внутриутробное развитие критического состояния подтверждается при определении уровня стрессовых гормонов в пуповинной крови новорожденных. Так, выявляются достоверные изменения уровней гормонов надпочечников у детей с антенатально диагностированным критическим состоянием плода, что было связано с истощением надпочечников вследствие активации их функционирования еще в период внутриутробного развития для обеспечения адаптации плода при неблагоприятном течении беременности.



**Рис. 3.2.** Средние показатели уровня ТТГ в пуповинной крови новорожденных при компенсированной плацентарной недостаточности и критическом состоянии плода

Средние показатели уровня кортизола сыворотки пуповинной крови при компенсированной ПН варьируют от 4,61 мк/дл (при кесаревом сечении) до  $17,53 \pm 7,4$  мк/дл (при самопроизвольных родах). Концентрация исследуемого гормона в сыворотке крови, взятой интраоперационно, в 3,8 раза ниже, чем при самопроизвольных родах, что объясняется воздействием более высокой стрессовой нагрузки на организм плода при прохождении через естественные родовые пути. Средние показатели уровня кортизола, определенного в сыворотке пуповинной крови, взятой после извлечения плода, пережатия и пересечения пуповины, у женщин с декомпенсированной формой ПН составили  $5,8 \pm 1,04$  мкг/дл с индивидуальными колебаниями от 1,24 до 11,3 мкг/дл. Чем позже по сроку беременности приходится развитие ПН, тем выше сывороточная концентрация кортизола, и чем дольше существовала внутриутробная гипоксия, тем ниже уровень гормона. В группе новорожденных на сроке гестации с 28-й по 36-ю неделю средняя концентрация уровня кортизола в пуповинной крови статистически не отличалась от среднего значения кортизола в крови новорож-

денных в группе гестации с 37-й по 40-ю неделю, однако концентрация сывороточного гормона во второй подгруппе в 1,68 раза ниже, чем в третьей подгруппе при декомпенсированной ПН. Функциональная недостаточность надпочечников особенно ощущается с 2–3 дня жизни детей и выражалась общей адинамией, гипотонией, гипорефлексией, срыгиваниями и рвотой. Данные взаимосвязи показывают, что чем выше уровень кортизола, характеризующего адаптивные возможности новорожденного, тем ниже уровень ТТГ.

Известно, что у новорожденных основную роль в регуляции водно-солевого обмена играет альдостерон, так как у них снижен синтез АДГ и чувствительность рецепторов почечных канальцев к нему. В ответ на снижение кровотока в почках усиливается синтез ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, который преобразуется впоследствии в ангиотензин-2, усиливающий секрецию альдостерона надпочечниками. Однако при критическом состоянии плода не отмечается ожидаемого повышения секреции альдостерона надпочечниками плода в ответ на гипоксию, что в очередной раз подтверждает декомпенсацию состояния адаптивных возможностей у новорожденных при критическом состоянии плода. Данное предположение подтверждалось и результатами биохимического анализа крови новорожденных, где в случаях со сниженными показателями уровня альдостерона отмечались нарушения натрий-калиевого обмена. Среднее значение уровня альдостерона пуповинной крови в группе с декомпенсированной ПН составило  $540,88 \pm 595,09$  пг/мл, с индивидуальными колебаниями от 102 до 1752 пг/мл и соответствовало нормативным значениям, кроме двух наблюдений на доношенном сроке беременности, где значения превышали установленные нормы.

Среднее значение уровня гормона в группе с компенсированной ПН составило  $788 \pm 536,03$  пг/мл (при самопроизвольных родах  $945,67 \pm 530,89$  пг/мл, при оперативных родах — 315 пг/мл) с индивидуальными колебаниями от 315 до 1270 пг/мл, что в 1,7 раза выше показателя альдостерона в основной группе. Таким образом, нами не отмечено ожидаемого повышения секреции альдостерона надпочечниками плода в основной группе, что в очередной раз подтверждало декомпенсацию состояния адаптивных возможностей у новорожденных при критическом состоянии плода. Данное предположение подтверждалось и результатами биохимического анализа крови новорожденных, где в наблюдениях со сниженными показателями уровня альдостерона отмечались нарушения натрий-калиевого обмена.

Одним из ведущих механизмов регуляции гомеостаза в период новорожденности является гипоталамо-гипофизарная система, где гормоны

гипофиза принимают активное участие в приспособительных реакциях организма к условиям внешней и внутренней среды.

АКТГ играет важную роль в адаптации плода в неонатальном периоде. Недостаточность данного гормона в крови проявляется срывом компенсаторных возможностей организма, что приводит к неблагоприятным результатам в неонатальной адаптации новорожденных. Средние показатели уровня АКТГ, определенного в сыворотке пуповинной крови, взятой после извлечения плода, пережатия и пересечения пуповины, у женщин с декомпенсированной формой ПН составили  $44,41 \pm 51,5$  пг/мл с индивидуальными колебаниями от 2 до 129 пг/мл. Средний показатель АКТГ в сыворотке пуповинной крови при декомпенсированной ПН достоверно ниже, чем при компенсированной ПН. При неосложненном течении беременности при самопроизвольных родах отмечаются повышенные показатели АКТГ в пуповинной крови, что объясняется более высоким стрессовым воздействием на организм при прохождении через естественные родовые пути. Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте при нормальных показателях АКТГ ниже, чем при повышенных показателях сывороточного АКТГ. При уровне АКТГ в пуповинной крови в 2,5 раза ниже установленной нижней границы нормы отмечается декомпенсация адаптационных возможностей организма, возможна ранняя неонатальная гибель новорожденного. Напротив, при доношенном сроке беременности отмечено превышение уровня АКТГ в 2 раза, новорожденные были выписаны на 7-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. Таким образом, АКТГ играет важную роль в адаптации плода в неонатальном периоде. Недостаточность данного гормона в крови проявляется срывом компенсаторных возможностей организма, что приводит к неблагоприятным результатам в неонатальной адаптации новорожденных.

Уровень сывороточного СТГ в пуповинной крови у женщин с декомпенсированной формой ПН превышает нормативные значения во всех наблюдениях. Существует обратно пропорциональная взаимосвязь между уровнем глюкозы в крови новорожденного и уровнем СТГ пуповинной крови: чем выше уровень СТГ, тем ниже уровень глюкозы в крови новорожденного ( $r = -0,118, -0,239$ ). В группе новорожденных с внутриутробной гипотрофией средняя концентрация уровня СТГ в пуповинной крови в 1,8 раза ниже по сравнению с уровнем СТГ у новорожденных без внутриутробной гипотрофии.

Определенное значение в прогнозировании неврологических исходов имеет определение уровня антител к ФРН в пуповинной крови.

Среднее значение уровня антител (АТ) к ФРН при декомпенсированной ПН в 1,5 раза превышает значения при компенсированной

ПН. При этом у каждого третьего новорожденного при антенатальном критическом состоянии выявлены отклонения уровня АТ к ФРН выше установленных нормативных значений ( $>0,9$ ) — для данной группы детей характерным являлись тяжелые формы поражения ЦНС. Повышенный уровень АТ к ФРН позволяет предположить, что эти дети в последующем могут быть подвержены развитию тяжелой неврологической (вплоть до детского церебрального паралича), психической (аутизм, эндогенные заболевания ЦНС, эпилепсия) патологии, нарушению социально-психологической адаптации. Именно поэтому за детьми с диагностированным повышенным уровнем АТ к ФРН должны пристально и длительно наблюдать неврологи и психологи.

И.В. Игнатко, Ш.Ш. Байбулатова (2016) при проведении комплексной эхографической, доплерометрической и эндокринно-метаболической оценки поджелудочной железы плода установили, что общей закономерностью морфометрии поджелудочной железы плода при СЗРП различной степени тяжести является неравномерный и недостаточный рост на протяжении гестации с отставанием от нормативных параметров, коррелирующих со степенью тяжести СЗРП; при компенсированной ПН и СЗРП I степени длина железы на сроках 33–36+6 нед была на 11,3% менее нормативных параметров, толщина — на 6,7%, окружность — на 9,2%; при субкомпенсированной ПН и СЗРП II степени длина поджелудочной железы плода на сроках 21–23+6 нед уменьшена на 33,1%, окружность — на 26,2%; на сроках 28–32+6 нед — на 28 и 21,23% соответственно по сравнению с таковыми при неосложненной беременности; при декомпенсированной ПН и СЗРП III степени отмечалось наиболее выраженное отставание размеров поджелудочной железы плода со сроков 21–22 нед гестации (длина на 33,25% меньше нормы, окружность — на 28%).

По мере нарастания степени тяжести ПН, СЗРП и гемодинамических нарушений в системе «мать—плацента—плод» отмечается прогрессирующее нарастание органических нарушений микроциркуляции, проявляющихся повышением сосудистого сопротивления в верхней брыжеечной и селезеночной артериях, кровоснабжающих поджелудочную железу плода. В 41,18% наблюдений СЗРП III степени отмечается отсутствие диастолического компонента кровотока в данных сосудах, свидетельствующее о выраженном сосудистом спазме и прогрессирующей эндотелиальной дисфункции у плода. Существует прямая корреляционная связь между выявляемыми нарушениями гормональной регуляции углеводного обмена, уровнем глюкозы в крови новорожденного, нарушением экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы плода и степенью тяжести ПН и СЗРП. Гипоплазия

поджелудочной железы, изменение ее формы и экзогенности параллельно с нарушением органного кровотока (повышением сосудистого сопротивления в верхней брыжеечной и селезеночной артериях) свидетельствует о нарушении ее экзо- и эндокринной активности с последующим развитием тяжелой перинатальной патологии. При декомпенсированной ПН отмечалось снижение уровня глюкозы в пуповинной крови в среднем в 2,3 раза с развитием гипогликемии, инсулина — в 3,62 раза, С-пептида — в 4 раза, инсулинзависимого фактора роста 1 (соматомедина С) — в 5,2 раза. Обращает на себя внимание и снижение экзокринной функции поджелудочной железы плода при тяжелой задержке роста, что отражается уменьшением уровня амилазы в 4,6 раза. В целом комплексная оценка структуры и функции поджелудочной железы плода уточняет степень поражения плода и выраженность анатомо-функциональных нарушений у новорожденного, что позволяет снизить перинатальную и детскую заболеваемость. Кроме того, указанные данные помогут разработать протоколы ведения ребенка с учетом высокого риска развития социально значимых обменно-метаболических и эндокринных нарушений (нарушение роста и малорослость, метаболический синдром и сахарный диабет, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, хронические панкреатиты, гастродуодениты и т.д.).

В условиях фетоплацентарной недостаточности, помимо ЦНС, страдают и паренхиматозные органы плода, в частности почки. При этом нарушение функций органа может быть связано с непосредственным воздействием гипоксического агента на незрелую ткань почек, а может быть опосредовано через ЦНС. Спазм периферических сосудов в условиях гипоксии затрагивает также сосуды почек. Кроме того, морфологические изменения в почках, развивающиеся под воздействием гипоксии и метаболического ацидоза, затрагивают все структурные компоненты, включая периваскулярное пространство и сами сосуды. Расстройства гемодинамики в почечной ткани приводят к снижению ренальной перфузии.

Возникающие морфологические изменения приводят к повреждению паренхимы почек, периваскулярного пространства и собственно сосудов почек, вызывая их спазм, что обуславливает резкое уменьшение тканевой перфузии и создает благоприятные условия для развития патологии почек у новорожденного и детей раннего возраста. Учитывая морфофункциональную незрелость ткани почек к моменту рождения и отсутствие четких клинических признаков нефропатий в неонатальном периоде, патологический процесс в почечной ткани протекает латентно длительное время, и на первое место выходят явные

признаки перинатального поражения ЦНС (Маковецкая Г.А. и соавт., 1999; Дементьев А.А., 1998; Чугунова О.Л., 1995, 2000). И.В. Игнатко, Е.О. Демидович (2008) установили, что нарушения внутриорганного почечного кровотока выявляются в среднем на 1,5–2 нед раньше, чем в магистральной почечной артерии и аорте плода, что служит индикатором его циркуляторной депрессии, и свидетельствуют о необходимости своевременного начала терапии, направленной на устранение гемодинамических нарушений. Нарушения ренальной гемодинамики плода при ПН выявляются при I степени СЗРП даже при нормальных значениях показателей сосудистого сопротивления плода и нарастают по мере прогрессирования степени тяжести СЗРП, маловодия и централизации кровообращения плода, создавая преморбидные условия для развития ренальной патологии у новорожденных и детей раннего возраста. D. Manfello (2017) показал, что, согласно гипотезе Brenner (2015), у детей от матерей с ПЭ (особенно тяжелой ее формой), родившихся недоношенными и с тяжелой задержкой роста, отмечается значительное снижение числа нефронов в почках, что приводит к снижению общей фильтрационной поверхности почек и предрасполагает к развитию гипертензии взрослых с ранней манифестацией, торпидной к терапии.

Заболевания почек у новорожденных и детей раннего возраста представляют собой пролонгированную патологию плода и характеризуются длительным латентным течением без явных клинических признаков вследствие их неспецифичности. Первая манифестация заболеваний почек происходит в возрасте 3–4 лет, что приводит к запоздалой диагностике и отсутствию своевременной адекватной терапии. При обследовании новорожденных, имевших синдром задержки роста II–III степени и нарушения ренальной гемодинамики в антенатальном периоде, мы получили результаты, подтверждающие данные других исследователей о неблагоприятном влиянии осложненного течения беременности на состояние почек в неонатальном периоде (Маковецкая Г.А и соавт., 1999; Пыков М.И. и соавт., 2000; Папаян А.В. и соавт., 2002).

У новорожденных при антенатально выявленном критическом состоянии показатели сосудистой резистентности (СДО) в раннем неонатальном периоде превышали аналогичные показатели по сравнению со здоровыми новорожденными на 39,38% в магистральной почечной артерии и на 44,96% в артериях паренхимы почек. Снижение углозависимых показателей начиналось также с 8-х суток, так же как и у здоровых новорожденных, однако происходило медленнее и стабилизировалось уже к 10–12-м суткам на высоком уровне. Таким

образом, в неонатальном периоде у новорожденных, имевших СЗРП II–III степени и нарушения ренальной гемодинамики антенатально, сохранялись указанные гемодинамические изменения, что создавало благоприятные условия для развития патологии почек.

Суммируя сказанное выше, следует отметить, что подробное исследование гемодинамики плода должно обязательно включать исследование почечного и внутривисцерального кровотока начиная с 24-й недели беременности.

Таким образом, при ПН создаются гемодинамические и морфологические условия для развития ренальной патологии у новорожденных и детей раннего возраста.

Особого внимания заслуживает анализ отдаленных исходов детей, рожденных при декомпенсированной ПН.

При декомпенсированной ПН снижается кровоток в мозговых артериях, развивается ишемия головного мозга плода. Высокая частота поражения ЦНС является причиной дезадаптации более 30% новорожденных в раннем неонатальном периоде, отставания физического и психомоторного развития детей в различные периоды жизни (Игнатко И.В., 2005, 2015).

В дальнейшем при наблюдении за детьми, перенесшими хроническую гипоксию, отмечена высокая частота задержки формирования двигательных навыков, простудных заболеваний в первый год жизни, признаки постгипоксической энцефалопатии, задержка психоречевого развития, дисбактериоз кишечника. При СЗРП тяжелой степени дети сохраняют отставание в массе и росте ниже 10-го перцентиля не только в детстве, но и в подростковом возрасте. У детей, родившихся с СЗРП, с раннего возраста наблюдаются патологические особенности нервной системы, для которых характерно сочетание нескольких неврологических синдромов, раннее появление и длительное течение синдрома двигательных нарушений (Игнатко И.В., 2005).

Так, D. Leu и соавт. (1996), изучив неврологический статус 149 детей в возрасте 7 лет, рожденных с СЗРП, продемонстрировал, что в группе с нулевым и реверсным диастолическим кровотоком неврологические нарушения встречались чаще и составили 38%. Проводя анализ интеллектуального развития детей в данной группе, было установлено, что при возникновении патологических конечных скоростей кровотока в аорте плода интеллектуальное развитие детей в возрасте 7 лет было ниже ( $95,9 \pm 15,7$ ), чем у детей, имевших нормальные показатели кровотока ( $IQ 102,9 \pm 13,2$ ). Реверсный кровоток в артерии пуповины является предиктором наиболее неблагоприятных отдаленных результатов неврологических расстройств у детей.

Ertan и соавт. (2006), сравнивая группы детей в возрасте 9–36 мес, внутриутробно у которых регистрировались нулевой и реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины, продемонстрировали 32% частоту неврологических нарушений в группе с реверсным диастолическим кровотоком в противовес 17% в группе с нулевым диастолическим кровотоком. До 2011 г. выполнено три исследования, касающихся оценки перинатальных поражений ЦНС у детей, рожденных на сроке до 29 нед гестации в условиях выраженной ПН. Vossbelot и соавт. (2005) при изучении наблюдений с критическим нарушением плодово-плацентарного кровотока, родоразрешенных на сроке до 27 нед, выявили значительно низкие показатели, характеризующие двигательную сферу и психическое развитие, у детей 2-го года жизни, а также грубые нарушения речи, низкие показатели интеллектуального развития. При этом установлено, что мальчики более подвержены выраженным нарушениям. По данным Shand и соавт., перинатальные потери и тяжелые неврологические нарушения встречаются в 28% случаев у детей, рожденных до 32-й недели гестации при выявленном критическом нарушении кровотока. В противовес этим исследованиям, Brodzski и соавт. (2009) продемонстрировали одинаковую частоту встречаемости детского церебрального паралича у детей, рожденных на сроке менее 27 нед с СЗРП, критическим нарушением кровотока, и у детей, соответствующих сроку гестации. Данные результаты указывают на значительное влияние гестационного возраста на структуру перинатальной заболеваемости.

И.В. Игнатко, Н.В. Афанасьева (2004) провели анализ отдаленных последствий неврологических нарушений у детей, рожденных от матерей с СЗРП плода. Анализ показал различные нарушения у этих детей, проявляющиеся у каждого второго ребенка нарушениями двигательного контроля, в 40% — нарушениями поведения, в 6% — эмоционально-волевыми нарушениями, синдромом дефицита внимания.

Необходимо также отметить, что до сих пор не существует единой точки зрения относительно чувствительности плода к гипоксии. Имеются данные, что возможность компенсации тяжелой внутриутробной гипоксии находится в прямой зависимости от степени его зрелости: плоды меньшего гестационного срока (менее зрелые) дольше способны переживать нарушение внутриутробного состояния. Это связано как с низким уровнем обменных процессов, так и с небольшой потребностью в кислороде, а также с недостаточной дифференцировкой ЦНС (Савченко И.Ю., 1992; Большакова Е.Е., 1998; Тимохина Е.В., 2003). М.М. Бартанова (1984) в ходе своих исследований подтвердила, что чем меньше масса плода, тем более высока перинатальная смертность,

в то время как при одинаковой массе плодов при различных сроках гестации наименее устойчивыми к родовому стрессу оказались более зрелые плоды.

Интервал от момента регистрации критических показателей кровотока в артерии пуповины до смерти плода колеблется в широких пределах — от 0 до 71 дня, по данным разных авторов. В 2005 г. S. Gerber и соавт. (Швейцария) в своих исследованиях продемонстрировали высокую перинатальную смертность в группе с выжидательной тактикой при критическом нарушении плодово-плацентарного кровотока; считали, что при СЗРП III степени, выраженных гемодинамических нарушениях единственной тактикой в плане улучшения перинатальных исходов является оперативное родоразрешение путем кесарева сечения в экстренном порядке. Особого внимания заслуживает анализ отдаленных исходов детей, рожденных при декомпенсированной ПН.

Большое значение имеет и степень нарушения плодово-плацентарного кровотока. При отсутствии диастолического кровотока в артерии пуповины, но сохраненном диастолическом компоненте в аорте плода перинатальные потери отмечены в среднем в 25% наблюдений, тогда как при отсутствии кровотока или реверсном диастолическом кровотоке в артерии пуповины и аорте плода — в 52,6% наблюдений.

Появление реверсного диастолического кровотока свидетельствует о крайней степени страдания плода. При регистрации реверсного кровотока в артерии пуповины кровь во время диастолы направляется от артерии пуповины, нисходящей аорты и дуги аорты в область низкой сосудистой резистентности (сосуды головного мозга). При этом кровь состоит из преплацентарных эритроцитов с низким содержанием кислорода, что нередко оказывает повреждающее действие на мозг плода.

Немаловажное значение в прогнозировании перинатальных исходов играют и показатели венозного кровотока. По данным отечественной и зарубежной литературы известно, что гемодинамические изменения в артерии пуповины регистрируются при нарушении функции плаценты площадью 60–70%. За этим нарушением следует понижение резистентности в СМА, так называемый феномен brain-sparing-effect (Hecher 2001), повышение резистентности в аорте плода. Данное распределение кровотока связано с поддержанием функций жизненно важных органов, таких как головной мозг, сердце. Поздние нарушения, выявляемые при доплерометрии, представлены отсутствием диастолического кровотока и реверсным кровотоком в артерии пуповины, а также повышением резистентности в венозной системе: венозном протоке, нижней полой вене. Высокое сопротивление в венозной системе вследствие повышения постнагрузки на правые отделы сердца, а также повышение

внутрижелудочкового давления ведет к гипоксии миокарда. Изменения венозного кровотока плода всегда вторичны по отношению к артериальному. Оценивать степень нарушений венозного кровообращения плода следует при критическом нарушении плодово-плацентарного кровотока и централизации артериального кровотока плода для оценки компенсаторного резерва и выбора акушерской тактики, особенно при глубоко недоношенном сроке беременности.

В проведении ИВЛ после родоразрешения нуждаются 50% новорожденных при антенатальном критическом состоянии плода. Все новорожденные в группе с критическим состоянием плода нуждались в пребывании в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Основными показаниями для госпитализации являются гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести, внутриутробная гипотрофия, синдром дыхательного расстройства (СДР), экстремально низкая масса тела, внутриутробные инфекции (ВУИ), геморрагический синдром.

В пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии нуждаются все дети при антенатальном критическом состоянии, но на второй этап выхаживания переводятся дети на сроке гестации 22–27 нед — 100%, с 28–36-й недели — 88,5%, дети, родившиеся с 37-й по 40-ю неделю, в среднем выписываются домой на 7–9-е сутки жизни.

В прогнозировании перинатальных потерь при нулевом диастолическом или реверсном кровотоке в артерии пуповины немаловажную роль играет оценка кровотока в аорте плода, особенно для срока гестации 29–31 нед. По данным результатов исследований M.D. Riza Madazli (2005), повышение сосудистого сопротивления в грудном отделе аорты свыше двух единиц от нормы гестационного возраста с чувствительностью 82% и специфичностью 47% является предиктором перинатальных потерь.

При анализе особенностей неонатального периода новорожденных с антенатально диагностированным критическим состоянием плода отмечается высокая перинатальная заболеваемость, дезадаптация этих детей к условиям внеутробной жизни. Нами было проведено проспективное обследование 330 новорожденных в основной группе с антенатально диагностированной декомпенсированной ПН. Исследование включало динамическое наблюдение за состоянием функции жизненно важных органов, стандартное клиническое, лабораторно-инструментальное обследование, консультацию смежных специалистов. Особенности неонатального статуса новорожденных представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1

**Особенности неонатальной заболеваемости у новорожденных с антенатально диагностированной декомпенсированной плацентарной недостаточностью**

Показатель	22-27 нед	28-37 нед	37-40 нед
Количество	$n = 40$	$n = 260$	$n = 30$
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	100%	92,3%	100%
Легкая степень	0	16,6%	33,3%
Средняя степень	25%*	50%*	66,7%
Тяжелая степень	75%*	33,3%	0*
Синдром угнетения	50%	50%	100%
Синдром возбуждения	0	19,2%	0
Синдром вегетативных дисфункций	25%	34,6%	0
Гипотрофия	50%	62,5%	66,7%
I степень	0	46,6%	0
II степень	0	26,7%	33,3%
III степень	50%	26,7%	33,3%
Внутриутробная/вентилятор-ассоциированная пневмония	100%	62,5%	0
Дыхательная недостаточность/РДС	75%	69,2%	33,3%
Геморрагический синдром	50%	19,2%	0
Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК)	100%*	60%	0*
Легочное кровотечение	100%***	0**	0*
Желудочное кровотечение	50%	80%*	0*
ДВС-синдром	0	20%	0
ВУИ	50%	34,6%	33,3%
Ретинопатия	25%	23%	0
Анемия	50%	34,6%	–
Врожденный порок сердца	50%	11,5%	–
Полицитемия	–	3,8%	–
Язвенно-некротический энтероколит	25%	11,5%	–
Грыжи передней брюшной стенки	25%	7,7%	–
Перевод в специализированный стационар	25%	19,2%	33,3%
Продолжительность стационарного лечения в ДБК/роддоме, сут (M±)	50,25±36,83	39,13±12,93*	8±1,41*
Неонатальные потери	3,2%	7,7%	–

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — статистически значимые различия по признакам в исследуемых подгруппах.

Внутриутробная гипотрофия постнатально выявляется у 57,5% детей с антенатальным критическим состоянием плода, в том числе диспластический вариант. У преждевременно рожденных детей, в отличие от доношенных, отмечается значительное отставание морфологических признаков зрелости от гестационного возраста, что свидетельствует о более тяжелых нарушениях во внутриутробном развитии. Наиболее тяжелая клиническая форма — гипопластический вариант СЗРП. При диспластическом варианте СЗРП установлены множественные стигмы дизэмбриогенеза и врожденные аномалии развития, в совокупности определяющие наследственную и врожденную отягощенность патологией.

При декомпенсированной ПН частота перинатального поражения ЦНС достоверно выше, чем при компенсированной ПН, — в 2 раза. При этом проявления соответствуют средней степени тяжести ишемического поражения в 50% наблюдений, тяжелой степени — у каждого третьего новорожденного. У недоношенных детей при декомпенсированной ПН преобладает поражение средней и тяжелой степени тяжести, у доношенных — легкой и средней степени тяжести. В большинстве наблюдений превалирует синдром угнетения, синдром вегетативных дисфункций, в меньшей — нейромышечное возбуждение. У 16,1% новорожденных поражение носит смешанный ишемическо-геморрагический характер. ВЖК в большем гестационном возрасте возможно и связано с большей морфофункциональной незрелостью недоношенных детей при антенатальном критическом состоянии. Геморрагический синдром, помимо поражения ЦНС, проявлялся в виде легочного, желудочно-кишечного кровотечения.

Помимо поражения ЦНС, обращает на себя внимание высокая частота поражения легких, которая клинически проявляется внутриутробной пневмонией, признаками дыхательной недостаточности, бронхолегочной дисплазии, РДС у новорожденных при декомпенсированной ПН (в 2,3 раза выше, чем при компенсированной). Значимо чаще дыхательные расстройства встречаются у недоношенных. В то же время частота развития СДР у недоношенных детей в обеих группах не имела статистически значимых различий. В респираторной поддержке чаще нуждаются дети с гестационным возрастом 28–33 нед.

Возможно развитие некротического энтероколита, что объясняется тем, что в условиях гипоксии снижается кишечный кровоток, при декомпенсированной ПН вследствие выраженной централизации плодового кровотока ишемическое поражение кишечника, возможно, возникает еще при внутриутробном развитии.

Ретинопатия как осложнение среди недоношенных новорожденных выявляется в 24% наблюдений, при этом лазерная коррекция в условиях второго этапа выхаживания требуется 14,3% детей со сроком гестации 28–29 нед.

У каждого третьего новорожденного постнатально диагностирована ВУИ. Бактериальные инфекции в группе детей с антенатально диагностированной декомпенсированной ПН представлены следующими нозологиями: ранний неонатальный сепсис, пиелонефрит, перитонит как осложнение некротизирующего энтероколита. Наиболее часто диагностируется вентилятор-ассоциированная пневмония.

При исследовании метаболического статуса новорожденных в большинстве наблюдений отмечаются значительные гипоксические нарушения, респираторный ацидоз, проявления тканевой и дыхательной гипоксии. Газовый состав крови характеризуется снижением рН крови ( $7,3 \pm 0,07$ ), повышением парциального напряжения кислорода ( $pO_{2cp} = 53,99 \pm 10,54$  мм рт.ст.), пониженным содержанием дефицита оснований ( $BE_{cp} = -4,45 \pm 3,37$  ммоль/л). Гипогликемия в отдельных наблюдениях достигает 0,2 ммоль/л.

При подведении итогов изучения течения неонатального периода констатированы высокие показатели перинатальной патологии у детей, рожденных от матерей с антенатально диагностированным критическим состоянием плода, при этом наиболее неблагоприятные перинатальные исходы ассоциируются не только со сроком гестации менее 28 нед и массой новорожденных менее 1000 г, но и со степенью тяжести течения осложнений беременности, в частности ПЭ, тяжелой соматической патологией.

В качестве примеров приведем следующие клинические наблюдения.

#### **Клиническое наблюдение 1.**

**Беременная Р.З. 32 лет** поступила в родильный дом ГКБ № 7 по направлению врача женской консультации на сроке беременности 29–30 нед. Жалоб при поступлении не предъявляла.

В анамнезе отмечала детские инфекции, нейродермит. Менструальная функция без особенностей, из гинекологических заболеваний отмечала эктопию шейки матки, кисту желтого тела правого яичника, по поводу которой в 30 лет выполнена лапароскопия, резекция правого яичника. Данная беременность четвертая, первая беременность завершилась 4 года назад своевременными родами, родилась живая здоровая девочка массой 3550 г и ростом 50 см, роды и послеродовой период протекали без осложнений. Последующие две беременности завершились неразвивающейся беременностью и самопроизвольным выкидышем на сроках 7–8 нед. В последующем в течение 2 лет у пациентки не насту-

пала беременность, в результате чего был выставлен диагноз «вторичное бесплодие». Настоящая беременность наступила при помощи ВРТ. I и II триместры беременности протекали на фоне угрозы прерывания беременности, осложненной ретрохориальной гематомой, неоднократно нуждалась в стационарном лечении данного осложнения беременности. На сроке 29–30 нед при плановом УЗИ в женской консультации выявлены нарушения маточно-плацентарного кровотока. Учитывая данные результаты, а также отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, по направлению врача женской консультации беременная направлена в акушерский стационар. В приемном отделении родильного дома при УЗИ выявлены признаки ПН: непропорциональное отставание фетометрических параметров плода на 2–3 нед от срока гестации, маловодие, нарушения гемодинамики маточно-плацентарного комплекса II степени: СДО в артерии пуповины составляло 5,4, в правой маточной артерии — 2,9, левой маточной артерии (ЛМА) — 2,5. При этом СДО в аорте плода и СМА не превышало нормативных значений. Беременная для наблюдения и лечения была госпитализирована в акушерско-физиологическое отделение, где под контролем КТГ проводилось лечение выявленных гемодинамических нарушений. По данным КТГ признаков внутриутробной гипоксии плода отмечено не было. Через сутки при детальном изучении доплерометрии нами был выявлен нулевой диастолический кровоток в артерии пуповины, гипоплазия плаценты, однако оставались сохранными показатели плодового кровотока (СМА, аорты плода, почечной, надпочечниковой артерии). При КТГ отмечались признаки выраженной гипоксии плода, проявляющиеся в снижении частоты сердечных сокращений до 100 уд/мин с появлением глубоких спонтанных децелераций до 60 уд/мин. Учитывая критическое состояние плода по данным УЗИ и КТГ, выраженный СЗРП, гипоплазию плаценты, а также отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, состояние после ЭКО, в экстренном порядке под эпидуральной анестезией была произведена операция кесарева сечения.

В целом плодном пузыре родилась живая недоношенная гипотрофичная девочка массой 890 г и длиной 33 см с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 6 баллов, на 5-й минуте — 7 баллов. В родильном зале, учитывая дыхательную недостаточность, проводилась ИВЛ, экзогенно вводился порактант альфа (Куросурф<sup>®</sup>). Новорожденная была сразу госпитализирована в отделение анестезиологии-реанимации новорожденных. Состояние новорожденной во время нахождения в отделении реанимации оставалось тяжелым за счет экстремально низкой массы тела, глубокой недоношенности, дыхательной недостаточности, гипоксического поражения ЦНС с элементами угнетения, выраженными метаболическими нарушениями, а также геморрагическим синдромом (см. рис. 2.20). При анализе гормональ-

ного статуса пуповинной крови обращало на себя внимание значительное снижение уровня стрессовых гормонов — кортизола, АКГГ, АТ к ФРН, в клиническом — тромбоцитопения.

На 2–3-е сутки жизни нарастали признаки инфекционного токсикоза, неонатальный период осложнился постгипоксическим поражением кишечника с развитием энтероколита, желудочным кровотечением. Отмечались нарушения гемодинамики у новорожденного, проявляющиеся гипотонией, снижением микроциркуляции (гиповолемия, удлинённый симптом «бледного пятна»). На 3-и сут жизни развились ДВС-синдром, легочное кровотечение, пневмония, на 4-е сутки зафиксирована ранняя неонатальная гибель новорожденного. При патоморфологическом исследовании послета выявлена гипоплазия плаценты, участки ишемического некроза плаценты, полнокровие сосудов, афункциональные зоны. При патолого-анатомическом вскрытии констатировано, что неонатальная гибель новорожденного наступила вследствие гипоксически-ишемического поражения ЦНС, геморрагического синдрома, полиорганной недостаточности.

#### **Клиническое наблюдение 2.**

**Беременная Р.З.** 37 лет поступила в родильный дом ГKB № 7 по направлению врача женской консультации на сроке гестации 31–32 нед. Жалоб при поступлении не предъявляла. В анамнезе отмечала детские инфекции, артериальную гипертензию в течение 3 лет с повышением артериального давления до максимальных значений 200/115 мм рт.ст., специфическую антигипертензивную терапию не получала. Менструальная функция без особенностей, из гинекологических заболеваний во время настоящей беременности диагностирована миома матки небольших размеров.

Данная беременность первая, наступила самостоятельно. I триместр беременности протекал без осложнений. В 18 нед беременности впервые диагностирован положительный антиген RW, проведен курс специфической антибактериальной терапии пенициллином 112 млн ЕД. В 21–22 нед беременности проведен второй курс антибиотикотерапии пенициллином 56 млн ЕД. На сроке 20 нед беременности при УЗИ выявлены признаки задержки роста плода. Пациентка неоднократно отказывалась от предлагаемых ей госпитализаций в родильный дом. В течение всей беременности отмечала повышение артериального давления до 140/90 мм рт.ст., в связи с чем принимала антигипертензивные препараты. На сроке 30 нед при плановом УЗИ в женской консультации выявлены критические нарушения маточно-плацентарного кровотока. От первичной госпитализации беременная отказалась. Учитывая данные результаты, а такжеотягощенный акушерско-гинекологический анамнез, по направлению врача женской консультации беременная направлена в роддом ГKB № 7 спустя 5 дней с момента выявления гемодинамических нарушений. Общая прибав-

ка веса за беременность составила 5 кг. В приемном отделении родильного дома при УЗИ выявлены признаки ПН: непропорциональное отставание фетометрических параметров плода на 5 нед от срока гестации (СЗРП III степени), выраженное маловодие с индексом амниотической жидкости (ИАЖ) = 3,87 см, гипоплазия плаценты, нарушения гемодинамики маточно-плацентарного комплекса III степени: в артерии пуповины диагностировался нулевой диастолический кровоток, в обеих маточных артериях отмечалось повышение сосудистой резистентности до 3 в правой маточной артерии и 2,66 в ЛМА. При УЗИ визуализировались множественные межмышечные миоматозные узлы до 6 см в диаметре без признаков дегенеративных изменений. В аорте плода регистрировался периодический нулевой диастолический кровоток, СДО в СМА, кровоток в венозной системе плода не превышали нормативных значений. Беременная для наблюдения и лечения ПЭ была госпитализирована во 2-е акушерское наблюдательное отделение, где под контролем КТГ осуществлялось наблюдение за состоянием плода. Проводилась также профилактика дистресс-синдрома плода глюкокортикостероидами. На фоне проводимой антигипертензивной терапии сохранялись повышенные цифры артериального давления (190/110 мм рт.ст.), в связи с чем беременная была переведена в отделение анестезиологии и реанимации роддома. По данным КТГ признаков внутриутробной гипоксии плода отмечено не было. Через сутки, учитывая критическое состояние плода, ПЭ средней степени тяжести в сочетании с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, первыми родами женщины в 37 лет, консилиум решил родоразрешить беременную путем операции кесарева сечения в экстренном порядке.

Пациентке были объяснены все возможные осложнения при дальнейшем пролонгировании беременности, вплоть до антенатальной гибели плода, от которого беременная неоднократно впоследствии отказывалась. При динамическом наблюдении и изучении доплерометрии на 5-е сутки стационарного пребывания нами было выявлено отсутствие прироста фетометрических показателей, признаки централизации плодового кровотока (повышение СДО в аорте плода составило 10,3, снижение сосудистого сопротивления в СМА), незначительное повышение сосудистой резистентности в венозном протоке плода до 3,7, однако оставались сохранными показатели плодового кровотока (почечной, надпочечниковой артерии). При КТГ отмечались признаки выраженной гипоксии плода, проявляющиеся в снижении вариабельности базального ритма с появлением глубоких спонтанных децелераций до 100 уд/мин. Учитывая критическое состояние плода по данным УЗИ и КТГ, выраженный СЗРП, гипоплазию плаценты, а также отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, беременной

повторно предлагалось оперативное родоразрешение в экстренном порядке, от которого она отказалась.

На 13-е сутки стационарного пребывания врач отделения зарегистрировал стойкое повышение артериального давления до 160/90 мм рт.ст., не поддающееся медикаментозной терапии. Учитывая высокий риск развития ПЭ тяжелой степени, эклампсии и отслойки нормально расположенной плаценты, в экстренном порядке под спиноэпидуральной анестезией на сроке гестации 32 нед была произведена операция кесарева сечения. В целом плодном пузыре родился живой недоношенный гипотрофичный мальчик массой 660 г и ростом 29 см с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 5 баллов, на 5-й минуте — 7 баллов. В родильном зале, учитывая дыхательную недостаточность, проводилась ИВЛ, экзогенно вводился порактант альфа (Куросурф<sup>®</sup>). Новорожденный был сразу госпитализирован в отделение анестезиологии-реанимации новорожденных. Состояние новорожденного во время нахождения в отделении реанимации оставалось тяжелым за счет экстремально низкой массы тела, глубокой недоношенности, тяжелой внутриутробной гипотрофии, дыхательной недостаточности, гипоксического поражения ЦНС с элементами угнетения, выраженными метаболическими нарушениями, а также геморрагическим синдромом.

При анализе гормонального статуса на основании полученных результатов пуповинной крови отмечено падение уровня кортизола, повышение показателей ТТГ, СТГ, повышенный уровень антител к ФРН. По данным клинического анализа и газов крови выявлены выраженные метаболические нарушения, лейкопения, снижение уровня гемоглобина. На 2–3-е сутки жизни нарастали признаки инфекционного токсикоза, неонатальный период осложнился постгипоксическим поражением кишечника с развитием энтероколита. Состояние новорожденного в отделении реанимации оставалось тяжелым за счет выраженной дыхательной недостаточности на фоне РДС, внутриутробной пневмонии, метаболических нарушений, в гипоксически-ишемическом поражении ЦНС преобладал синдром угнетения. На 4-е сутки у новорожденного развилась ВЖК с последующим гидроцефальным синдромом и необходимым оперативным вмешательством. В неонатальном периоде отмечена инфекция мочевыводящих путей, конъюгационная желтуха, ретинопатия недоношенных, анемия, поздние отеки недоношенных, пахово-мошоночные грыжи, гипоспадия. При нейросонографии выявлена киста сосудистого сплетения, при ЭХО-КГ — гемодинамически незначимое открытое овальное окно, нефункционирующий открытый артериальный проток. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика, прирост антропометрических показателей. На 70-е сутки жизни ребенок был выписан домой с последующим благо-

*приятным исходом. При патоморфологическом исследовании последа выявлена гипоплазия плаценты, участки ишемического некроза плаценты, полнокровие сосудов, афункциональные зоны, слабые компенсаторно-приспособительные реакции, патологическая незрелость плаценты с преобладанием промежуточного варианта ворсин.*

Таким образом, несмотря на достаточную изученность вопросов патогенеза данного осложнения беременности и изменений в организме плода, эта задача остается до конца нерешенной. С одной стороны, при выраженном внутриутробном страдании плода велика вероятность крайне неблагоприятного исхода беременности для плода или же значительного поражения его ЦНС, с другой стороны, неоправданное досрочное родоразрешение может привести к повышению перинатальной заболеваемости и смертности вследствие недоношенности. При изучении течения неонатального периода нами констатированы высокие показатели перинатальной патологии у детей, рожденных от матерей с антенатально диагностированным критическим состоянием фетоплацентарного комплекса, при этом наиболее неблагоприятные перинатальные исходы ассоциируются не только со сроком гестации менее 27 нед и массой новорожденных менее 1000 г, но и со степенью тяжести течения осложнений беременности, в частности преэклампсии, тяжелой соматической патологией.

## **АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПЛОДА**

---

Наиболее сложным является вопрос об акушерской тактике при выявленном критическом состоянии плода.

Принимая во внимание мультифакториальность и полиэтиологичность формирования тяжелой полиорганной недостаточности плода, при разработке акушерской тактики, с одной стороны, следует принимать во внимание общие патогенетические механизмы развития (формирование СЗРП, последовательность гемодинамических нарушений в системе «мать—плацента—плод», морфологические изменения плаценты, развитие гипоксии и гипоксемии), а в последующем — безусловно, учитывать основной причинный фактор. То есть первоначально мы формируем группу риска, затем выявляем ПН и ее прогрессирование, а далее уточняем этиологию. Данная ситуация не может нас удовлетворить, так как диагноз в таком случае значительно запаздывает, и мы вынуждены принимать зачастую сложные клинические решения в упущенной диагностической ситуации (несвоевременно проведенные инструментальные исследования, недоучет факторов риска, не полностью проведенный пренатальный скрининг, отсутствие консультации генетика, кардиолога, эндокринолога и других специалистов при наличии факторов риска, экстрагенитальной патологии и т.д.). На наш взгляд, 79–85% наблюдений критического состояния плода можно и надо было бы избежать, не допустить его антенатальной манифестации. Однако, к сожалению, раннее формирование декомпенсированной ПН при развитии генетически здорового плода не позволяет решить вопрос о родоразрешении в связи с высоким перинатальным риском при глубоко недоношенной беременности (до 28 нед). В таких клинических ситуациях требуется тщательное решение вопроса о возможном пролонгировании беременности с учетом риска антенатальной гибели плода.

Крайне важной является оценка анатомии плода и исключение хромосомопатий, пороков развития, а при их выявлении — максимально раннее принятие решения о возможности и целесообразности про-

лонгирования беременности с обязательным учетом мнения и желания семьи (при полном информировании о возможных рисках, необходимости хирургического лечения, ближайшем и отдаленном прогнозе) (см. гл. 2).

При выявлении порока необходимо консультативно его классифицировать для выработки оптимальной акушерской тактики. Благодаря современным достижениям неонатальной службы и внедрению высокотехнологичных методов хирургической помощи около 40–50% врожденных пороков развития поддаются успешной коррекции в случае своевременного их выявления. Необходима не только морфофункциональная классификация порока, но и подразделение выявленной структурной аномалии в зависимости от дальнейшей тактики ведения (клинико-тактическая классификация).

Выделяют *семь групп (вариантов) тактики ведения*:

- группа 1 — плоды, у которых возможна внутриутробная хирургическая коррекция порока;
- группа 2 — новорожденные, требующие безотлагательного после рождения хирургического лечения порока;
- группа 3 — дети, требующие госпитализации в хирургическое отделение в периоде новорожденности;
- группа 4 — плоды с патологией, требующей родоразрешения путем кесарева сечения;
- группа 5 — пороки развития, дающие основание для обсуждения вопроса о прерывании беременности;
- группа 6 — пороки развития, требующие прерывания беременности;
- группа 7 — дети, нуждающиеся в активном диспансерном наблюдении педиатра и хирурга.

Однако пороки развития и хромосомопатии — не самая частая причина формирования критического состояния плода. Значительно чаще (82–90%) это различные варианты ПН (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2013, 2015).

Нарастание степени тяжести СЗРП обусловлено прогрессирующими нарушениями маточно-плацентарного и плодового кровотоков. При СЗРП I степени гемодинамические нарушения в системе «мать—плацента—плод» выявлены в 72,2% случаев [преимущественно в маточных артериях (МА) 76,8%], показатели артериального и венозного кровотоков плода не изменяются, при СЗРП II степени доплерометрические показатели нарушены в 86,5% случаев (из них в 17% сочетанные изменения в МА и артерии пуповины), в 36,5% отмечается

централизация кровообращения плода. СЗРП III степени сопровождается выраженными гемодинамическими нарушениями плодово-плацентарного кровотока: критическое состояние кровотока плода выявлено в 45,7% случаев, централизация артериального кровообращения развивается в 80,7% наблюдений, из которых в 45% сопровождается нарушениями в венозном протоке и (или) нижней полой вене плода, что говорит об истощении его компенсаторных возможностей. Основные патогенетические факторы СЗРП влияют на эффективность терапии этого осложнения. Уровень апоптоза предопределяет компенсаторный потенциал плаценты и эффективность терапии СЗРП. Чем выше уровень апоптоза, тем достоверно ниже эффективность лечения. При СЗРП II степени при высоком уровне апоптоза эффективность терапии составила 17,6%, при умеренном уровне апоптоза — 53,3%, при СЗРП III степени при крайне высоком уровне апоптоза — 7,1%, при высоком — 16,7%. Высокий и крайне высокий уровень апоптоза при СЗРП III степени сочетался с критическим состоянием плодового кровотока в 92,8% наблюдений.

Уровни факторов роста после проведения комплексной патогенетической терапии СЗРП приближаются к физиологическим показателям. Эффект терапии зависит от гестационного срока, на котором начато лечение: в 23–29 нед произошло увеличение уровня ФРП на 56%, в 30–36 нед — на 35%, а в 37–40 нед — лишь на 13%.

Для **прогнозирования СЗРП** у беременных группы риска необходимо определять следующее.

- Показатели **ИФР-1**: при его значениях, *равных или ниже 150 нг/мл*, наблюдается высокий риск развития СЗРП тяжелой степени, поэтому следует проводить профилактическую терапию с последующим контролем уровня этого фактора роста через 2–3 нед и выполнять фето- и доплерометрию.
- **Уровень сосудисто-эндотелиального фактора, ФРП и их рецептора**. При выявлении отклонений от нормы необходимо назначить профилактическую терапию в амбулаторных условиях в течение 2–3 нед с последующим клинико-лабораторным контролем.
- **Наличие генетических тромбофилий**. В случае выявления гомозиготных форм или мультигенной тромбофилии риск развития ПН тяжелой степени следует считать высоким, поэтому необходимо проводить профилактику данного осложнения в установленные сроки с регулярным контролем фето- и доплерометрии, а также показателей системы гемостаза [определение показателей плаз-

менного звена гемостаза (АЧТВ, ПИ, МНО)] и маркеров тромбофилии (D-димер, ТАТ, F 1+2).

- **Циркуляцию АФА и антител к кофакторам АФА.** При концентрации АФА более 0,6 ЕД/мл, антител к аннексину V — более 0,2 ЕД/мл, антител к протромбину I — более 2,1 ЕД/мл, а также их сочетаний при отсутствии клинической картины ПН риск развития СЗРП с выраженными гемодинамическими нарушениями в плацентарной системе следует считать высоким, поэтому необходимо проводить профилактику ПН и СЗРП в установленные сроки с регулярным контролем фето- и доплерометрии, а также показателей системы гемостаза, маркеров тромбофилии и концентрации АФА и антител к кофакторам АФА.

В комплекс **профилактических мероприятий** развития СЗРП следует включать:

- обеспечение оптимальных условий для инвазии трофобласта путем назначения гестагенов, в том числе **дидрогестерона (Дюфастона<sup>▲</sup>)**, особенно при наличии признаков угрожающего прерывания беременности, нарушений кровотока в маточных артериях, согласно последним Клиническим рекомендациям (2017);
- прием ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>▲</sup>) в дозе 120–150 мг/сут (при риске ПЭ, наличии в анамнезе перинатальных потерь, ПЭ в анамнезе, хронической артериальной гипертензии);
- при выявлении гомозиготных и мультигенных форм генетических тромбофилий, положительных маркеров тромбофилий — использование препаратов низкомолекулярного гепарина под контролем параметров коагулограммы и маркеров тромбофилии;
- при выявлении исходных дефектов в гене MTHFR, гипергомоцистеинемии необходимо назначение в лечебных дозах фолиевой кислоты, витаминов B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>;
- патогенетическое лечение сопутствующих осложнений беременности (угрозы прерывания, инфекций мочевыводящих путей);
- при дефиците витамина D — обязательное назначение профилактических доз витамина D<sub>3</sub>;
- при наличии латентного дефицита железа — антианемическая терапия;
- при наличии инфекции — рассмотрение вопроса о ее терапии с учетом срока беременности, характера возбудителя, чувствительности к антибактериальным препаратам.

Установлено, что у женщин с привычным невынашиванием беременности определяются более высокие значения PI маточной артерии. Препараты группы прогестерона позволяют нормализовать тонус сосудов и перфузию матки при невынашивании беременности, что необходимо для развития плода. Дополнительные физиологические функции прогестерона, направленные на облегчение имплантации и сохранение беременности, включают расслабление миометрия и иммунологическую модуляцию рецептивности эндометрия (Gosh S. et al., 2014). Прогестерон активирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в маточных и спиральных артериях, что является обязательным условием для успешной имплантации. Установлено, что NO способствует вазодилатации, формированию децидуального слоя, ремоделированию эндометрия во время инвазии трофобласта и регулирует такие функции, как рецептивность, готовность к имплантации и менструальное кровотечение. Четырехнедельная терапия экзогенным прогестероном сопровождалась сопоставимым улучшением доплерографических показателей эндометриального кровотока. По данным литературы, натуральный микронизированный прогестерон и синтетический прогестерон могут различаться по влиянию на маточно-плацентарный кровоток (Kuhl Y., 2005; Simonchini T., Caruso A., 2006). Хотя дидрогестерон (Дюфастон<sup>®</sup>) по структуре близок к натуральному прогестерону, он и его метаболит, дигидродидрогестерон, значительно отличаются от прогестерона и других синтетических прогестагенов, таких как медроксипрогестерона ацетат, по активации молекулярных сигнальных систем в эндотелиальных клетках человека. До настоящего времени в литературе не были представлены сравнительные исследования влияния перорального дидрогестерона и микронизированного вагинального прогестерона на эндометриальный кровоток у женщин с идиопатическим привычным спонтанным невынашиванием (ИПСН). Таким образом, целью проведенного исследования явилось сравнение сосудистых эффектов дидрогестерона и микронизированного прогестерона. В исследовании S. Gosh (2014) установлено, что и дидрогестерон, и микронизированный вагинальный прогестерон эффективно улучшают показатели эндометриального кровотока. В то время как в группе дидрогестерона отмечено улучшение всех доплерографических показателей, включая PI, RI, пиковая систолическая скорость кровотока (PSV), EDV и S/D-отношение, микронизированный прогестерон не оказывал значимого влияния на пиковую систолическую скорость кровотока. Возможной причиной различия в фармакологических эффектах этих двух прогестеронов является активация различных сигнальных

систем после связывания с прогестероновыми рецепторами PR-A или PR-B. Учитывая, что экспрессия eNOS и синтез NO эндотелиальными клетками регулируются преимущественно через рецепторы PR-A, авторы делают вывод, что более высокая эффективность дидрогестерона обусловлена его большей аффинностью к рецепторам PR-A. Возможно, что расслабление миометрия и иммунорегуляторные изменения на фоне терапии прогестероном, и в особенности дидрогестероном и дигидродидрогестероном, способствуют нормализации экспрессии eNOS. Помимо нормализации синтеза NO, сосудистые эффекты дидрогестерона также обусловлены его антитромботическим действием, а именно уменьшением экспрессии атерогенных молекул адгезии: эндотелиальной молекулы адгезии I и межклеточной молекулы адгезии I. Таким образом, терапия прогестероном сопровождается статистически значимым улучшением показателей маточно-плацентарного кровотока у беременных с угрожающим прерыванием беременности. Значительный интерес вызывает сравнительный анализ эффективности перорального дидрогестерона и вагинального микронизированного прогестерона. Установлено, что пероральный дидрогестерон по эффективности не уступает широко используемому вагинальному гелю. Пероральный дидрогестерон выгодно отличается удобством применения, хорошей переносимостью и редкостью нежелательных эффектов. Вагинальный метод введения подходит не всем пациенткам по причине таких нежелательных эффектов, как раздражение в месте введения и вагинальные выделения. Исследования экспрессии eNOS и активности синтеза NO на фоне лечения пероральным дидрогестероном при ИПСН, возможно, позволят подтвердить механизм действия препарата.

**Дюфастон® — только доказанные факты.**

**Дюфастон® (дидрогестерон)** — высокоселективный прогестаген, активный при пероральном приеме. По своей молекулярной структуре, химическим и фармакологическим свойствам весьма близок к эндогенному прогестерону. Обладает избирательностью действия к прогестероновым рецепторам, что обуславливает метаболическую нейтральность и высокие результаты лечения без подавления овуляции в терапевтических дозах. Применяется при состояниях, обусловленных абсолютной или относительной прогестероновой недостаточностью<sup>1</sup>.

**2 проспективных исследования 2016 г.** показали высокую эффективность терапии нарушений менструального цикла (олигоменореи, полименореи или нарушений неустоановленного характера) препаратом Дюфастон®. Менструальный цикл был нормализован у 97–99% женщин. Лечебный эффект сохранялся 6 мес и более у 95–79% женщин соответ-

ственно<sup>2-3</sup>. Отмечалось значимое снижение боли, связанной с менструальным кровотечением<sup>3</sup>.

Дидрогестерон широко применяется для лечения бесплодия, обусловленного недостаточностью лютеиновой фазы при различных заболеваниях. Дюфастон® является гестагеном выбора у пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза: при непрерывном приеме с 5-го по 25-й день в дозе 20–30 мг он уменьшает симптомы эндометриоза и не подавляет овуляцию, повышая шансы пациентки забеременеть<sup>7</sup>.

Препараты прогестерона традиционно используют при угрозе прерывания беременности и привычном невынашивании. Дюфастон® в 2,1 раза повышает шанс сохранить беременность при угрожающем выкидыше, и он в 1,6 раза эффективнее останавливает кровотечение при угрожающем выкидыше, чем микронизированный прогестерон<sup>8,9</sup>.

В 2017 г. завершилось международное рандомизированное контролируемое исследование LOTUS I, где изучался пероральный Дюфастон® в дозе 30 мг/сут по сравнению с вагинальным Утрожестаном® в дозе 600 мг/сут с целью поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО. Дюфастон® продемонстрировал не меньшую эффективность препарата, чем Утрожестан®<sup>5</sup>. В российской популяции исследования частота наступления беременности при использовании Дюфастона® составила 48,1% против 34,0% при использовании Утрожестана® (ДИ 95% 1,1–27,2), а частота живорождений — 44,3% при использовании Дюфастона® против 31,1% при использовании Утрожестана® (ДИ 95% от 0,4 до 26,2%)<sup>6</sup>. Таким образом, дидрогестерон — единственный пероральный гестаген, который продемонстрировал свою эффективность для поддержки лютеиновой фазы в ЭКО.

Дюфастон® (дидрогестерон) в клинической практике используется более 55 лет. Зарегистрирован и применяется более чем в 100 странах мира. Суммарно с апреля 1960 г. по апрель 2014 г. более 94 млн женщин принимали дидрогестерон по разным показаниям, из них более 20 млн — во время беременности<sup>4</sup>.

1. Schindler A.E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*. 2009, Dec. 65 Suppl. 1. S3–11.
2. Trivedi N., Chauhan N., Vaidya V. Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study // *Gynecol. Endocrinol.* 2016, Mar. Vol. 7. P. 1–5.
3. Podzolkova N., Tatarchuk T., Doshchanova A., Eshimbetova G., Pexman-Fieth C. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study // *Gynecol. Endocrinol.* 2016, Mar. Vol. 32. N 3. P. 246–249.
4. Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 3. N 2. P. 97–106.
5. Tournaye H., Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized

- controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in vitro fertilization // Hum. Reprod. 2017. Vol. 32. N 5. P. 1019–1027.
6. Сухих Г.Т., Баранов И.И., Мельниченко Г.А., Башмакова Н.В., Блоккил К., Гризингер Г., Ломакина А.А., Пексман-Фейз К. Lotus I: Рандомизированное III фазы контролируемое исследование сравнения пероральной формы дидрогестерона и вагинальной формы микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах экстракорпорального оплодотворения, фокус на субанализ российской популяции // Акушерство и гинекология. 2017. Вып. 7. С. 75–95.
  7. Шестакова И.Г. Подготовка к беременности пациентки с эндометриозом // Status Praesens. — М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2014. — № 1 [18]. — С. 65–72.
  8. Carp HJ. Progestogens in the prevention of miscarriage. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016, Aug. 1, Vol. 27. N 2. P. 55–62.
  9. Siew J.Y.S. et al. Progestogen for threatened miscarriage: a randomized controlled trial comparing micronised progesterone and dydrogesterone. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2014. Vol. 27. S.1. P. 243.
  10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 26.07.2017. Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru> доступ 23.11.2017.

*На правах рекламы.*

При развитии *клинической картины ПН* для выбора рациональной тактики ведения беременности необходимо исследовать следующее.

- **Уровень факторов роста в сыворотке материнской крови.** Показатели СЭФР, равные 121 пг/мл и выше в 23–29 нед и 276,7 пг/мл в 30–36 нед; значения ФРП, равные 177,4 пг/мл или ниже в 23–29 нед и 132 пг/мл в 30–36 нед; значения СЭФР-Р1, равные 7,0 нг/мл или выше в 23–29 нед и 9,41 нг/мл в 30–36 нед указывают на развитие суб- и декомпенсированной форм ПН и требуют госпитализации беременной для проведения комплексной терапии, динамического наблюдения в условиях акушерского стационара и, при необходимости, — для родоразрешения по перинатальным показаниям.
- Динамическое исследование уровня факторов роста в комплексе с другими современными методами обследования позволяет контролировать эффективность лечения. Показатели следует определять через 2–3 нед после начала терапии.
- Наличие дефектов системы гемостаза: *генетические формы тромбофилий, а также концентрации циркулирующих АФА и антител к кофакторам АФА, маркеры апоптоза (антитела к аннексину V).*

- Выявленные гомозиготные и мультигенные формы тромбофилий, а также высокие титры **антител (АФА более 0,6 ЕД/мл, антитела к аннексину V более 0,2 ЕД/мл, антитела к протромбину I более 2,1 ЕД/мл)** указывают на высокий риск прогрессирования СЗРП, гемодинамических нарушений в плацентарном комплексе, низкую эффективность проводимой терапии и требуют госпитализации беременной для проведения комплексной терапии под контролем КТГ, доплеро- и фетометрии.
- Перинатальные исходы при СЗРП определяются оптимальной акушерской тактикой в зависимости от степени тяжести данного осложнения (Тимохина Е.В., 2012).
- При **СЗРП I степени** беременные подлежат динамическому наблюдению в амбулаторных условиях с использованием эхографии, доплерометрии и КТГ с интервалом 7 дней. При ухудшении показателей фето- и доплерометрии, а также *выявлении отклонений в концентрации факторов роста* (показатели СЭФР, равные 121 пг/мл и выше в 23–29 нед и 276,7 пг/мл в 30–36 нед; значения ФРП, равные 177,4 пг/мл или ниже в 23–29 нед и 132 пг/мл в 30–36 нед; значения СЭФР-Р1, равные 7,0 нг/мл или выше в 23–29 нед и 9,41 нг/мл в 30–36 нед), *наличии мультигенных и (или) гомозиготных форм наследственных тромбофилий* (мутация С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизм гена *PAI-1 4G/4G* и мутация в гене протромбина *G20210A*), *высоких концентраций АФА и антител к кофакторам и маркеру апоптоза* (АФА более 0,6 ЕД/мл, антитела к протромбину I более 2,1 ЕД/мл, антитела к аннексину V более 0,2 ЕД/мл) показана госпитализация в акушерский стационар для ежедневного контроля за состоянием плода и проведения дифференцированной терапии.
- При положительной динамике от лечения возможно пролонгирование беременности до доношенного срока.
- При **СЗРП II степени** беременные подлежат обязательной госпитализации в акушерский стационар для проведения комплексного лечения и доплерометрического и кардиотокографического контроля за состоянием плода. Критериями пролонгирования беременности при СЗРП II степени являются: наличие адекватного прироста фетометрических показателей при контрольном УЗИ через 5 дней; отсутствие выраженных нарушений маточно-плацентарного кровотока (односторонние, с нормальным спектром кровотока в маточных артериях) при умеренной ПЭ и отсутствии прогрессирования СЗРП; начальные признаки гипоксии по дан-

ным КТГ при отсутствии или начальной централизации артериального плодового кровотока; отсутствие мультигенных и (или) гомозиготных форм наследственных тромбофилий; отсутствие или низкие концентрации АФА, АТ к кофакторам и маркеру апоптоза в сыворотке крови (АФА менее 0,6 ЕД/мл, антитела к аннексину V менее 0,2 ЕД/мл, антитела к протромбину I менее 2,1 ЕД/мл), показатели ростовых факторов в пределах нормативных значений (показатели СЭФР ниже 121 пг/мл в 23–29 нед и ниже 276,7 пг/мл в 30–36 нед; значения ФРП выше 177,4 пг/мл в 23–29 нед и выше 132 пг/мл в 30–36 нед; значения СЭФР-Р1 ниже 7,0 нг/мл в 23–29 нед и ниже 9,41 нг/мл в 30–36 нед).

- **При СЗРП III степени** родоразрешение проводится путем операции кесарева сечения. Показаниями к срочному родоразрешению являются: СЗРП тяжелой степени с критическим состоянием плодового кровотока и признаками выраженной централизации артериального кровотока плода с признаками среднетяжелой гипоксии по данным КТГ; прогрессирование гестоза на фоне комплексной терапии с выраженными нарушениями маточно-плацентарного кровотока (двусторонние нарушения с дикротической выемкой на спектре).

Пролонгирование беременности при недоношенном сроке гестации (28–34 нед) возможно при нормативных показателях венозного кровотока при ежедневном кардиотокографическом и доплерометрическом контроле. В комплекс лечения при сроке гестации менее 34 нед обязательно включают глюкокортикоиды для ускорения созревания плода и профилактики дистресс-синдрома. При появлении признаков нарушения венозного кровотока (нулевой или ретроградный кровоток в позднюю диастолу в венозном протоке или нарастание реверсного потока в нижней полой вене), а также нарастании степени тяжести гипоксии плода по данным КТГ (спонтанные децелерации) родоразрешение проводят в экстренном порядке.

Э.И. Черкезова (2003) предложила следующую тактику родоразрешения беременных с ПН. Так, беременным с выявленной III степенью гемодинамических нарушений в артериальном отделе плацентарной системы или появлении начальных признаков нарушения венозной гемодинамики (ПИ в венозном протоке до 32 нед 0,92–1,06; в 32–37 нед — 0,79–0,92; увеличение процента реверсного кровотока в нижней полой вене в пределах 36–43, 29–34%) с целью профилактики РДС новорожденного показана подготовка к родоразрешению с использованием глюкокортикоидов при ежедневном доплерометри-

ческим и кардиотокографическом контроле с последующим родоразрешением путем кесарева сечения в плановом порядке. При значениях ПИ венозного протока на сроке 27–32 нед беременности более 1,06, 32–37 нед — более 0,92, доношенном сроке — более 0,78, процента реверсного кровотока в нижней полой вене — более 43, более 34, более 36 соответственно, показано родоразрешение путем кесарева сечения в срочном порядке. Отсутствие или реверсное направление потока крови в венозном протоке в течение предсердной систолы и пульсации в вене пуповины свидетельствуют о критическом состоянии венозной гемодинамики и развивающейся сердечной недостаточности плода, что определяет необходимость экстренного родоразрешения путем кесарева сечения.

А.Н. Стрижаков и соавт. (1997, 2004, 2012, 2013, 2015) на основании полученных собственных исследований разработали тактику ведения беременности при выявленных гемодинамических нарушениях III степени. Авторы считают, что при выявлении постоянного нулевого диастолического кровотока в аорте плода или реверсного диастолического кровотока в артерии пуповины выжидательная тактика неоправданна, данная категория беременных подлежит оперативному родоразрешению в экстренном порядке. Родоразрешение после 32 нед беременности при критическом состоянии плода необходимо проводить путем операции кесарева сечения (Hecher K., Bilardo С.М., 2001; Baschat A., 2001; Romero R., 2002; Shwazze R. et al., 2005; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. и соавт., 2013). До этого срока выбор метода родоразрешения должен определяться индивидуально. Большинство авторов объясняют необходимость срочного кесарева сечения показателями КТГ (Савченко И.Ю., 1992; Стрижаков А.Н. и соавт., 1991, 2002, 2003; Redman С., 1989; Callen P., 2000). Однако более целесообразным является решение вопроса об экстренном родоразрешении еще до появления патологических кардиотокограмм, так как сочетание патологических кардиотокографических кривых с критическим состоянием плодово-плацентарного кровотока делает перинатальный прогноз крайне неблагоприятным.

Однако проведенное ассоциацией GRIT (The growth restriction intervention trial) в 2004 г. рандомизированное исследование продемонстрировало, что задержка родоразрешения в течение 4 дней не влияет на показатель перинатальной смертности по сравнению с экстренным родоразрешением. Причем оценка неврологического статуса детей в возрасте 2 лет показала худшие неврологические нарушения у детей, родоразрешенных при критическом состоянии плода в экстренном порядке в анамнезе.

Таким образом, выбор рациональной тактики ведения беременности, оптимальных методов и сроков родоразрешения при критическом состоянии плода является наиболее важным фактором улучшения перинатальных исходов.

На сегодняшний день ряд авторов (Вихарева О.Н., Воеводин С.М., Демидов В.Н., Михайлов А.В., Емельяненко Е.С., Юсупов К.Ф., 2015) предложили следующую акушерскую тактику при наличии СЗП и гемодинамических нарушений в маточных артериях, артерии пуповины, венозном протоке плода и с учетом данных КТГ-исследования.

При выявлении маловесного плода необходимо провести дифференциальную диагностику между двумя состояниями в развитии плода:

- маленький для срока беременности (small for gestational age — SGA) — генетически обусловленные относительно малые размеры плода без гемодинамических и функциональных нарушений его состояния;
- СЗРП (intrauterine growth retardation — IUGR) — снижение темпов роста плода, обусловленное нарушением гемодинамики в функциональной системе «мать—плацента—плод».

Степень отклонения расчетной массы плода от среднего арифметического значения, соответствующего данному сроку беременности, оценивается в процентах. Статистически допустимые границы отклонений от среднего значения составляют  $\pm 22\%$  (2SD) (рис. 4.1). Если отклонение массы плода составляет не более 22% от среднего значения для данного гестационного срока, то в 2/3 случаев у плода не имеется гемодинамических нарушений в функциональной системе «мать—плацента—плод». Именно поэтому для дифференциальной диагностики между маленьким сроком беременности и СЗРП показано проведение доплерометрии.

При снижении расчетной массы плода (ультразвуковая фетометрия) на 15% и более от среднего значения, соответствующего данному сроку беременности, или если при двух последовательных УЗИ (с интервалом не менее 2 нед) отмечается снижение массы плода на 10% и более, показано проведение доплерометрии. При выявлении маловесного плода без нарушений кровотока в артерии пуповины и в маточных артериях от  $-15$  до  $-21\%$  показано обычное амбулаторное наблюдение; ультразвуковая фетометрия в 37 нед беременности. При отставании в массе плода от  $-22$  до  $-27\%$  проводятся доплерометрия + КТГ + ультразвуковая фетометрия 1 раз в 2 недели. При задержке массы тела плода от  $-28$  до  $-33\%$  показаны доплерометрия + КТГ каждую неделю и ультразвуковая фетометрия 1 раз в 2 нед. При тяжелой задержке роста (отставание на 34% и более) необходимы обсуждение методов исклю-

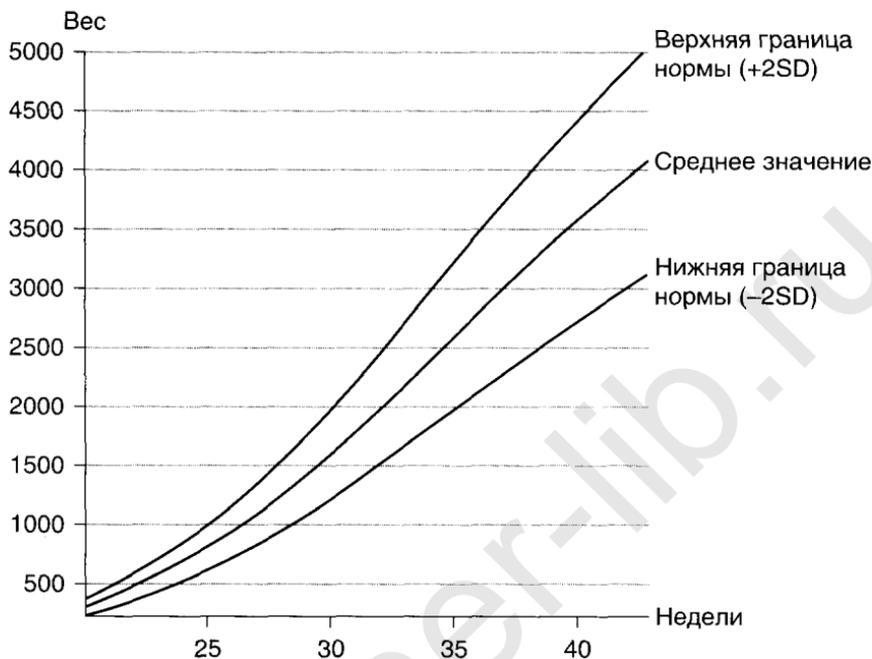


Рис. 4.1. Номограмма массы плода в различные сроки беременности (среднее и  $\pm 2SD$ )

чения хромосомных аномалий и инфекционных поражений плода; доплерометрия + КТГ (Вихарева О.Н., Воеводин С.М., Демидов В.Н., Михайлов А.В., Емельяненко Е.С., Юсупов К.Ф., 2015). Следует отметить, что, согласно нашим данным, далеко не всегда перинатальные исходы определяются только отставанием плода в массе. Генетическая патология плода, хромосомопатии, тяжелые пороки развития в ранние сроки (до 20 нед) лишь в 18–23% проявляются тяжелой задержкой роста плода. Следовательно, при вышеуказанном подходе большая доля прогностических маркеров критического состояния плода упускается! А выжидательная тактика с ультразвуковой фетометрией 1 раз в 2 нед приводит к неоправданному затягиванию принятия важных клинических решений, в том числе и в проведении профилактики РДС-синдрома, нейропротекции серноокислой магнием, инфузионной терапии, родоразрешении.

Принимая во внимание малую информативность в принятии той или иной акушерской тактики изолированной оценки роста плода,

авторы предложили следующий алгоритм при выявлении нарушений кровотока в артерии пуповины. Если регистрируются патологически высокие значения ПИ в артерии пуповины, не превышающие 3SD (что соответствует компенсированной ПН), проводится доплерометрия + КТГ 2 раза в неделю; ультразвуковая фетометрия 1 раз в 2 нед. При регистрации больших отклонений ПИ в артерии пуповины при сохранении диастолического компонента кровотока — доплерометрия + КТГ 3 раза в неделю; ультразвуковая фетометрия 1 раз в 2 нед; рассмотрение вопроса о необходимости госпитализации; профилактика РДС при сроке беременности менее 34 нед.

При выявлении критического плодово-плацентарного кровотока О.Н. Вихарева, С.М. Воеводин, В.Н. Демидов, А.В. Михайлов и др. (2015) рекомендуют госпитализацию; доплерометрию ежедневно; КТГ 3 раза в день; рассмотрение вопроса о кесаревом сечении (прямое показание — если имеется пульсация в пупочной вене); консультацию неонатолога; профилактику РДС при беременности менее 34 нед; кесарево сечение в случае ухудшения клинической ситуации (маловодие АFI <40 мм; ПЭ тяжелой степени); после 34 нед беременности — срочное кесарево сечение, в период подготовки к операции непрерывный КТГ-мониторинг; до 28 нед для решения вопроса о возможности выполнения отсроченной операции принимают во внимание результаты исследования кровотока в венозном протоке. При регистрации реверсного диастолического компонента кровотока в артерии пуповины показаны экстренная госпитализация, после 28 нед — экстренное кесарево сечение, до 28 нед для решения вопроса о возможности выполнения отсроченной операции для проведения профилактики РДС принимают во внимание результаты исследования кровотока в венозном протоке; в период подготовки к операции — непрерывный КТГ-мониторинг.

Несмотря на достаточную изученность вопросов патогенеза данного осложнения беременности и изменений в организме плода, эта задача остается до конца не решенной. С одной стороны, при выраженном внутриутробном страдании плода велика вероятность крайне неблагоприятного исхода беременности для плода или же значительного поражения его ЦНС, с другой стороны, неоправданное досрочное родоразрешение может привести к повышению перинатальной заболеваемости и смертности вследствие недоношенности.

Разработанный нами алгоритм акушерской тактики относительно экстренности и сроков родоразрешения при критическом состоянии плода разнится с предлагаемым Н.А. Гугушвили (2014), где автор утверждает, что при выявлении СЗРП тяжелой степени при критиче-

ском состоянии плода, на сроке более 28 нед и снижении кровотока в СМА нецелесообразным является дальнейшее пролонгирование беременности. В нашем исследовании и исследованиях, проведенных А.Н. Стрижаковым и соавт. (2004, 2007, 2012), показано, что оценка кровотока в СМА не является единственным предиктором в решении вопроса о необходимости срочного и экстренного родоразрешения. Проведенное ассоциацией GRIT рандомизированное исследование (The growth restriction intervention trial, 2004) продемонстрировало, что задержка родоразрешения в течение 4 дней не влияет на показатель перинатальной смертности по сравнению с экстренным родоразрешением. Причем оценка неврологического статуса детей в возрасте 2 лет показала худшие неврологические нарушения у детей, родоразрешенных при критическом состоянии плода в экстренном порядке в анамнезе.

Мы считаем, что при выявлении критического состояния плода на сроке с 28-й по 31<sup>+6</sup>-ю неделю при отсутствии прогрессирования преэклампсии, нарушений в венозном кровотоке плода, целесообразным является пролонгирование беременности под ежедневным доплерометрическим и кардиотокографическим контролем с проведением профилактики глюкокортикоидами дистресс-синдрома и надпочечниковой недостаточности у плода. Напротив, при декомпенсации маточно-плацентарного кровотока после 32-й недели дальнейшее пролонгирование беременности лишь ухудшает прогнозы и проявляется более тяжелыми гипоксическими поражениями ЦНС у новорожденных.

В соответствии с вышесказанным и согласно результатам проведенного нами исследования нам представляется целесообразной следующая тактика при выявлении критического состояния плода (рис. 4.2).

Таким образом, при выборе акушерской тактики для возможности пролонгирования беременности при критическом состоянии плода мы учитывали:

- срок гестации, при котором выявлено критическое состояние плода;
- состояние матери (отсутствие материнских показаний для экстренного родоразрешения, угрожающих жизни);
- результаты УЗИ (наличие/отсутствие пороков развития плода, хромосомных аномалий);
- показатели доплерометрического исследования маточно-плацентарного кровотока, артериального, венозного кровотока плода, присутствие признаков централизации кровотока;
- данные кардиотокографического исследования;

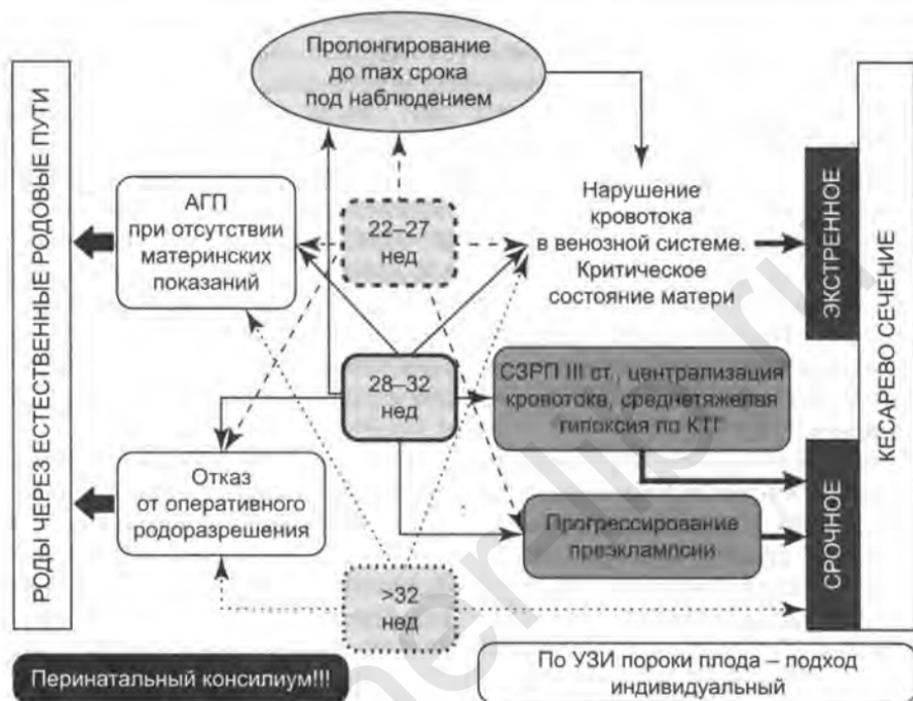


Рис. 4.2. Алгоритм акушерской тактики при критическом состоянии плода

- согласие женщины на пролонгирование беременности/досрочное родоразрешение.

При поступлении беременной в стационар решался вопрос о госпитализации ее в отделение интенсивной терапии, родильный блок, отделение патологии беременности или 2-е акушерское наблюдательное в зависимости от данных анамнеза (наличие инфекционных заболеваний), ее состояния (степень тяжести протекания ПЭ, компенсации экстрагенитальной патологии), а также степени выраженности нарушений гемодинамики плода. Наряду с выполняемыми методами оценки состояния плода в отделении патологии беременности все беременные, находящиеся на стационарном лечении с ПН, синдромом задержки роста плода, должны получать:

- патогенетическую терапию осложнений беременности;
- профилактику РДС-синдрома плода кортикостероидами (дексаметазон 24 мг/курс);

- нейтропротекцию магния сульфатом согласно протоколу (1 г сухого вещества магнезии в час до 24–72 ч);
- инфузионную терапию в объеме 400–800 мг 0,9% раствора натрия хлорида либо 5% раствора декстрозы (Глюкозы\*) (с учетом соматического статуса матери и наличия других осложнений беременности).

При выборе тактики ведения беременных и сроков родоразрешения при критическом состоянии плода предпочтительным методом родоразрешения остается **кесарево сечение**.

1. При критическом состоянии плода вопрос об акушерской тактике необходимо выносить на перинатальный консилиум с участием врачей-акушеров и неонатологов, в частности, когда решается вопрос о способе родоразрешения при ЭНМТ, критически ранних сроках родоразрешения, выявлении пороков развития плода.

2. Роды через естественные родовые пути возможны только при осложнении беременности антенатальной гибелью в отсутствие материнских показаний для оперативного родоразрешения либо отказе женщины от оперативного родоразрешения (с объяснением последствий от антенатальной и интранатальной гибели плода). В такой акушерской ситуации при исключении материнских показаний можно рассматривать вопрос о программированных родах.

3. При наличии материнских показаний, угрожающих жизни, вне зависимости от срока гестации родоразрешение отдается в пользу оперативного в срочном/экстренном порядке.

При выборе акушерской тактики для возможности пролонгирования беременности при критическом состоянии плода следует учитывать:

- 1) срок гестации, при котором выявлено критическое состояние плода;
  - 2) состояние матери (отсутствие материнских показаний для экстренного родоразрешения, угрожающих жизни);
  - 3) результаты УЗИ (наличие/отсутствие пороков развития плода, хромосомных аномалий);
  - 4) показатели доплерометрического исследования маточно-плацентарного кровотока, артериального, венозного кровотока плода, присутствие признаков централизации кровотока;
  - 5) данные кардиотокографического исследования;
  - 6) согласие женщины на пролонгирование беременности/досрочное родоразрешение.
4. В отсутствие материнских показаний дальнейшая тактика ведения беременных зависит от срока гестации.

- При выявлении нулевого диастолического кровотока в артерии пуповины на сроках с 22-й по 26-ю неделю беременность пролонгируется до максимально возможного срока, при этом учитываются: предполагаемая масса плода, в частности ее прирост, показатели артериального, венозного кровотока, централизации кровотока. При выявлении пороков развития плода оценивается возможность постнатальной жизни, и перинатальным консилиумом совместно с матерью решается вопрос о способе родоразрешения.
- При выявлении критического состояния плода на сроках с 27-й по 32-ю неделю, отсутствии нулевых и ретроградных значений кровотока в венозном протоке, ПИ до 0,74, при проценте реверсного кровотока в нижней полой вене до 43,2% беременность пролонгируется под ежедневным ультразвуковым, доплерометрическим и кардиотокографическим контролем. Одновременно проводится комплексное лечение ПН. В комплекс лечения включали глюкокортикоиды не только для ускорения созревания плода, но и для заместительной/поддерживающей гормональной терапии для надпочечников плода. Родоразрешение осуществляют путем операции кесарева сечения при появлении признаков прогрессирования нарушений венозного кровотока или появлении спонтанных децелераций.
- При выявлении декомпенсированной ПН в сроке более 32 нед мы считаем нецелесообразным пролонгировать беременность, так как дальнейшее воздействие гипоксии ухудшает перинатальные прогнозы и проявляется более тяжелыми гипоксическими поражениями ЦНС у новорожденных при рождении. Тактика родоразрешения отдается в пользу оперативного.

Таким образом, основными показаниями для оперативного родоразрешения при критическом состоянии являются следующие:

- СЗРП тяжелой степени в сочетании с критическим состоянием плодово-плацентарного кровотока, признаками среднетяжелой и тяжелой гипоксии плода по данным КТГ;
- прогрессирование ПЭ на фоне комплексной терапии с выраженными нарушениями маточно-плацентарного кровотока (двусторонние нарушения с дикротической выемкой на спектре);
- нарушения венозного кровотока плода (возрастание реверсного потока крови в нижней полой вене плода);
- ПЭ средней, тяжелой степени в сочетании с декомпенсированной ПН;

- суб- и декомпенсированная экстрагенитальная патология у матери в сочетании с критическим кровотоком плода;
- критическое состояние плодово-плацентарного кровотока с централизацией артериального кровотока у плода.

Все новорожденные с антенатально диагностированным критическим состоянием плода относятся к группе риска высокой перинатальной смертности и заболеваемости, а также по развитию тяжелой детской заболеваемости и инвалидизации населения. При этом неврологическую патологию усугубляет не только степень выраженности гипоксии, но и родоразрешение на сроке менее 35 нед. Комплексная оценка состояния плода при декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности с исследованием параметров его центральной гемодинамики, артериального, венозного кровотока и КТГ позволяет индивидуально подходить к выбору акушерской тактики при критическом состоянии плода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы, несмотря на наметившуюся тенденцию к росту рождаемости и снижению перинатальной смертности и заболеваемости, сфера научных и практических интересов сместилась к обеспечению здоровья новорожденных и детей, обуславливающему здоровье и всех последующих поколений. Плод рассматривается как внутриутробный пациент, и ранняя диагностика отклонений от его нормального развития позволяет скорректировать выявленные изменения, сохранить здоровье плода и новорожденного и, таким образом, снизить перинатальную заболеваемость (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., Игнатко И.В., 2004; Попова Ю.Ю., 2013; Стрижаков А.Н. и соавт., 2013, 2014; Шалина Р.И., 2012). Несмотря на наметившуюся тенденцию к росту рождаемости, в том числе в связи с переходом на учет родов по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения с 22 нед гестации при массе более 500 г, прямо пропорционально растет заболеваемость населения за счет ранней инвалидизации и тяжелой перинатальной заболеваемости. При этом неуклонно возрастает число беременных группы высокого перинатального риска, работа с которыми требует высококвалифицированной врачебной помощи. Наиболее частым перинатальным осложнением при беременности высокого риска на сегодняшний день остается ПН и СЗРП. В связи с прогрессированием, улучшением диагностики возрастает ежегодно и число выявленных женщин с данным осложненным течением беременности. При этом наибольшую перинатальную смертность, высокую перинатальную заболеваемость с исходом в инвалидизацию мы получаем при критическом состоянии плода. Результаты ретроспективного анализа перинатальных исходов и детской заболеваемости первого года жизни у детей с антенатально диагностированным критическим состоянием плода выявили высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности. При этом перинатальные потери в группе до 28 нед гестации отмечены в 100% случаев. Для детей, рожденных при декомпенсированной ПН, характерна низкая оценка по шкале Апгар, в пребывании в отделении интенсивной терапии и реанимации нуждаются все новорожденные, более чем 50% из них нуждаются в проведении ИВЛ, респираторной поддержки. 70% детей в ретроспективной группе были рождены в состоянии внутриутробной гипотрофии, в 91% случаев диагностировано ишемически-гипоксическое поражение ЦНС, причем на долю среднего и тяжелого поражения приходилось 87%. В ретроспективной группе обращала на себя внимание высокая частота патологии орга-

нов дыхания (89,1%), ВУИ (13,6%), врожденных пороков развития у новорожденных.

При изучении истории развития детей в течение первого года жизни с антенатально диагностированным критическим плодово-плацентарным кровотоком обращала на себя внимание высокая частота инфекционной, аллергической, неврологической заболеваемости, патологии развития костно-хрящевой системы, зрительного аппарата.

При анализе частоты и длительности наблюдения у невропатолога нами была выявлена ожидаемая высокая частота неврологической патологии у детей с антенатальным критическим состоянием. Полученные нами данные подтверждают исследования М.В. Рыбина и соавт. (2007), D. Ley (2012): все дети до одного года жизни состоят на учете у невролога, что объясняется не только тяжестью перинатального поражения ЦНС, но и недоношенностью. Последствия неонатально перенесенного новорожденными ВЖК II–IV степени проявлялись у детей в течение первого года жизни в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома, ишемического инфаркта головного мозга в области «островной зоны» с последующим формированием кистозной лейкомаляции у одного ребенка на первом месяце жизни. Для этих детей характерным диагнозом к концу первого года жизни был детский церебральный паралич.

Следует отметить высокую частоту перинатальной энцефалопатии среди детей в данной группе (100%). Среди нарушений психомоторного развития нами были выделены синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (беспокойное поведение, нарушения сна, частые и долго сохраняющиеся срыгивания). Синдром вегетативных дисфункций сохранялся до конца первого года жизни у большинства детей, для недоношенных живорожденных соответственно гестационному возрасту угасали рефлексы двигательного автоматизма, спинальные рефлексы, отмечалось более позднее начало ходьбы, ползания, умения сидеть. J. Vosseblot и соавт. (2005) также получили в своих исследованиях результаты, касающиеся значительных нарушений в двигательной сфере и психическом и интеллектуальном развитии детей, антенатально перенесших тяжелую гипоксию.

Высокая частота диагностирования ретинопатии и повышенного риска ее развития была ожидаема, так как при декомпенсированной ПН для новорожденных характерны недоношенность и наличие нарушений мозгового кровотока, и, соответственно, микроциркуляции в формирующемся органе зрения.

Для детей, рожденных с антенатально диагностированным критическим состоянием плода, была характерна высокая инфекционная

заболеваемость (более 2 раз в год). Аллергические реакции проявлялись в первый год жизни клинически atopическим дерматитом, высокую частоту которого можно было бы объяснить не только недоношенностью при рождении, но и тем, что большинство детей данной группы находились на искусственном вскармливании. Наши результаты схожи с таковыми, полученными в исследованиях М.В. Рыбина и соавт. (2007), свидетельствующими о том, что дети, перенесшие внутриутробно гипоксию, имеют те или иные нарушения иммунитета, которые могут проявляться как гиперреактивностью иммунной системы (различными аллергическими реакциями), так и гипореактивностью (склонностью к инфекционным заболеваниям).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что дети, рожденные с антенатально диагностированным критическим состоянием, подвержены высокому риску развития неврологической патологии, соматической, инфекционной, аллергической заболеваемости, что в дальнейшем может повлечь за собой задержку психомоторного, речевого развития, с вероятным исходом в инвалидизацию, а также социальной дезадаптации.

Следовательно, при изучении течения неонатального периода нами констатированы высокие показатели перинатальной патологии у детей, рожденных от матерей с антенатально диагностированным критическим состоянием фетоплацентарного комплекса, при этом наиболее неблагоприятные перинатальные исходы ассоциируются не только со сроком гестации менее 27 нед и массой новорожденных менее 1000 г, но и со степенью тяжести течения осложнений беременности, в частности ПЭ, тяжелой соматической патологией.

В связи с этим комплексное ультразвуковое доплерометрическое исследование с оценкой параметров артериального, венозного кровотока, ежедневное кардиотокографическое мониторирование, индивидуальный подход к тактике родоразрешения в зависимости от срока гестации при участии не только врачей-акушеров, но и неонатологов должны стать неотъемлемыми принципами наблюдения и ведения беременных с критическим состоянием плода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулраб А.С. Роль тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода: Автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
2. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб./Росстат. — М., 2015. — 174 с.
3. Акушерство. Национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1088 с.
4. Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. — 46 с.
5. Афанасьева Н.В., Игнатко И.В. Особенности неврологического и психологического статуса детей первых лет жизни, рожденных с синдромом задержки роста плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — № 3(4). — С. 15–19.
6. Беременность высокого риска / Под ред. Макацарии А.Д., Червенака Ф.А., Бицадзе В.О. — М.: МИА, 2015. — 920 с.
7. Богачева Н.А. Дифференцированный подход к обследованию и лечению беременных на фоне генетической тромбофилии и хронической формы ДВС-синдрома после вспомогательных репродуктивных технологий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2014.
8. Боровкова Е.И. Тактика ведения беременных с ожирением и метаболическим синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2013.
9. Буданов П.В. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2013.
10. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л., Ильясова Н.А. Системный и локальный ангиогенез у беременных с акушерской патологией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2007. — С. 6–11.
11. Буштырев В.А., Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Будник Е.С. Аудит «Neonatal Near Miss» — возможности совершенствования в перинатологии // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 7. — С. 79–82.
12. Вихарева О.Н., Баев О.Р., Михайлов А.В. и др. Применение STAN в родах. Клинические протоколы. — М.: НЦАГиП, 2015. — С. 19–22.
13. Вихарева О.Н., Баев О.Р., Кан Н.Е. и др. Определение лактата в крови из предлежащей части плода. Алгоритм действий во время родов. Клинические протоколы. — М.: НЦАГиП, 2015. — С. 23–24.
14. Вихарева О.Н., Воеводин С.М., Демидов В.Н. и др. Допплерометрическое исследование во время беременности. Алгоритм действий во время родов. Клинические протоколы. — М.: НЦАГиП, 2015. — С. 8–14.
15. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Шабалов Н.П. Неонатология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 848 с.
16. Громова О.А. Врожденные пороки развития как следствие дефицита витаминов: систематический анализ и практические выводы // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 7. — С. 93–100.

17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сухих Г.Т., Рудаков К.В. Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 6. — С. 9–17.
18. Гугушвили Н.А. Клинико-патогенетическое обоснование тактики ведения беременности и родов при задержке роста плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2014.
19. Долгушина Н.В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 4. — С. 16–19.
20. Журавлева Е.В. Патогенетическая профилактика повторных преэклампсий у женщин с тромбофилией и преэклампсией в анамнезе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2015.
21. Игнатко И.В. Беременность высокого риска перинатальной патологии: патогенез плацентарной недостаточности, ранняя диагностика и акушерская тактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2005.
22. Игнатко И.В., Карданова М.А., Толкач Ю.И., Федюнина И.А. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2015. — Т. 1. — № 5. — С. 5–15.
23. Игнатко И.В., Родионова А.М. Фетальные аритмии и малые аномалии развития сердца (МАРС) плода: проблемы этиологии, патогенеза, пренатальной и постнатальной тактики // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016. — Т. 15. — № 4. — С. 37–45. — doi: 10.20953/1726-1678-2016-4-37-45
24. Игнатко И.В., Родионова А.М., Карданова М.А. и др. Neonatal near miss — «едва не умершие» новорожденные: критерии оценки и значение в перинатальном аудите // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2017. — № 16 (2). — С. 40–48. — doi: 10.20953/1726-1678-2017-2-40-48
25. Игнатко И.В. Беременность высокого риска перинатальной патологии: патогенез плацентарной недостаточности, ранняя диагностика и акушерская тактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2005.
26. Калинина Е.М. Клиническое значение изучения морфофункционального состояния щитовидной железы плода при неосложненной беременности и плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2013.
27. Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. — М.: Триада-Х, 2005.
28. Милованов А.П. Патология системы «мать—плацента—плод». — М.: Медицина, 1999. — 448 с.
29. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012. — № 6 (11). — С. 58–66.
30. Рыбин М.В. Плацентарная недостаточность при гестозах: патогенез, диагностика, оценка степени тяжести и акушерская тактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007.

31. Callen's Ultrasonography in obstetrics and gynecology. 6th edition by M. Norton. Elsevier, 2017. — P. 1232.
32. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 18. — С. 57–62.
33. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. — М.: МИА, 2005.
34. Сидорова И.С., Макаров И.О. Этиопатогенетические основы ведения беременных с фетоплацентарной недостаточностью // Гинекология. — 2006. — № 5–6. — С. 28–31.
35. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Байбулатова Ш.Ш., Богомазова И.М. Антенатальное метаболическое и эндокринное программирование при беременности высокого риска. Акушерство и гинекология. — 2016. — № 10. — С. 39–47. doi: 10.18565/aig.2016.10.39-47
36. Стрижаков А.Н., Волошук И.Н., Тимохина Е.В. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2010. — Том 9. — № 2. — P. 5–11.
37. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. и др. Высокотехнологичные методы исследования состояния матери и плода: обеспечение здоровья будущего поколения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012. — Том 11. — № 4. — С. 6–12.
38. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 5–15.
39. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А., Федюнина И.А. Современная концепция патогенеза полиорганной недостаточности у матери и плода при преэклампсии и эклампсии. Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — 2015. — С. 203–234.
40. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 136 с.
41. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Федюнина И.А., Попова Ю.Ю. Прегравидарная подготовка и ведение беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 4. — С. 36–43. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.36-43>
42. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоцерковцева Л.Д. Патофизиология плода и плаценты. — М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2015. — 176 с.
43. Тимохина Е.В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2012. — 50 с.
44. Финковский А.В. Генетические и иммунологические аспекты плацентарной недостаточности в ранние сроки гестации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.

45. Хизроева Д.Х. Патогенез и профилактика разнообразных клинических проявлений антифосфолипидного синдрома в акушерской практике: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — М., 2014.
46. Чурносов М.И., Кокорина О.С. Генетические исследования хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2014. — № 1. — С. 27–32.
47. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol.* — 2009, Jul. — Vol. 114. — N 1. — P. 192–202.
48. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction // *Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 121. — P. 1122–1133.
49. Barker D.J.P. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends endocrine metabol.* — 2002. — Vol. 13. — N 9. — P. 364–368.
50. Barker D.J.P. The origins of the developmental. Origins theory // *J. Cog. internal medicine*. — 2007. — Vol. 1. — N 261. — P. 412–417.
51. Barker. D.J.P. In utero programming of chronic disease // *Clin. Sci.* — 1998. — Vol. 95. — P. 115–128.
52. Bashat A.A., Cosmi E., Bilardo C.M. Predictors of neonatal outcome in early onset placental dysfunction // *Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 109 (2 Pt 1). — P. 253–261.
53. Breathnach F.M., Malone F.D., Lambert-Messeriian G. et al. First- and second-trimester screening // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 110. — P. 651.
54. Cauchan S.P., Beydoun H., Chang E. Prenatal detection of fetal growth restriction in newborns classified as small for gestational age: correlates and risk of neonatal morbidity // *Amer. J. Perinatol.* — 2014. — Vol. 31. — N 3. — P. 187–194.
55. Chaldakov G.N., Fiore M., Stankulov I.S. et al. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? // *Prog. Brain Res.* — 2009. — Vol. 146. — P. 279–289.
56. Chauhan S.P., Reynolds D., Cole J. et al. Absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery: outcome at a community hospital // *J. Miss State Med. Assoc.* — 2005. — Vol. 46. — N 6. — P. 163–168.
57. Creasy Robert K., Resnik R., Iams J.D. *Maternal-fetal medicine. Principles and Practice.* — PA.: Elsevier Saunders, 2014.
58. Fiore M., Chaldakov G.N., Aloe L. Nerve growth factor as a signaling molecule for nerve cells and also for the neuroendocrine-immune systems // *Rev. Neurosci.* — 2009. — Vol. 20. — N 2. — P. 133–45.
59. Francisco R.P., Miyadahira S., Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries // *Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 107. — N 5. — P. 1042–1028.
60. Ghosh G.S., Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses // *BJOG.* — 2009. — Vol. 116. — P. 424–430.

61. Goetzinger KR. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 201. — P. 1–6.
62. Harteman J.C., Peter G.J. et al. Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury // *The Journal of Pediatrics.* — 2013. — Vol. 163. — N 4. — P. 968–975.
63. Howley H.E., Walker M., Rodger M.A. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 192. — P. 694–708.
64. Kagan K.O., Wright D., Spencer K. et al. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 3. — P. 493.
65. Kale A., Joshi S., Pillai A. et al. Reduced cerebrospinal fluid and plasma nerve growth factor in drug-naïve psychotic patients // *Schizophr Res.* — 2009, Aug. 25: PMID 19713082.
66. Kinney H.C., Thach B.T. The sudden infant death syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — N 8. — P. 795–805. doi: 10.1056/NEJMr0803836.
67. Kupferminc M. Thrombophilia and pregnancy // *Curr. Farm. Des.* — 2005. Vol. 11 — N 6. — P. 735–748.
68. Lees C., Marlow N., Arabin B. TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 42. — N 4. — P. 400–408.
69. Lubega A.M., Pattinson R.C. Neonatal near-miss study: developing a practical clinical definition for severe acute neonatal morbidity. Pretoria: University of Pretoria, 2010.
70. Mantel G.D., Buchmann E., Rees H., Pattinson R.C. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a definition for a near-miss // *BJOG.* — 1998. — Vol. 105. — N 9. — P. 985–90. doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10262.x.
71. McCowan L.M., Roberts C.T., Dekker G.A. SCOPE consortium. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customized birthweight centiles: data from an international prospective cohort study // *BJOG.* — 2010. — Vol. 117. — N 13. — P. 1599–1607.
72. Meloni P, D'Angeli I., Piazze J. et al. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension // *Hypertens Pregnancy.* — 2009, Aug. — Vol. 28. — N 4. — P. 361–368.
73. Nations U. The millennium development goals report 2014. — New York: United Nations; 2014 [[http://www.undp.org/content/dam/undp/library/MDG/english/UNDP\\_MDGReport\\_EN\\_2014Final1.pdf](http://www.undp.org/content/dam/undp/library/MDG/english/UNDP_MDGReport_EN_2014Final1.pdf)].
74. Nieto-Díaz A., Villar J., Matorras-Weinig R., Valenzuela-Ruiz P. Intrauterine growth retardation at term: association between anthropometric and endocrine

- parameters // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 1996. — Vol. 75. — N 2. — P. 127–131.
75. Pileggi C., Souza J.P., Cecatti J.G., Faundes A. Neonatal near miss approach in the 2005 WHO Global Survey Brazil // *J. Pediatr. (Rio J.)*. — 2010. — Vol. 86. — N 1. — P. 21–26.
76. Santos J.P., Cecatti J.G., Serruya S.J. et al. for the PAHO Neonatal Near Miss Working Group. Neonatal near miss: the need for a standard definition, appropriate criteria and rationale for a prospective surveillance system // *Clinics*. — 2015.
77. Say L. Neonatal near miss: a potentially useful approach to assess quality of newborn care // *J. Pediatr. (Rio J.)*. — 2010. — Vol. 86. — N 1. — P. 1–2. doi: 10.2223/JPED.1978.
78. Sibley C., Coan P., Ferguson-Smith A. et al. Placentalspecific insulinlike growth factor 2 (Igf2) regulates the diffusional exchange characteristics of the mouse placenta // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101. — P. 8204–8208.
79. Silva A.A., Leite A.J., Lamy Z.C. et al. Neonatal near miss in the Birth in Brazil survey // *Cad. Saude Publica*. — 2014. — Vol. 30 (Suppl. 1). — S1–10.
80. Tower C., Baker P. The Genetics of fetal growth restriction: Implications for management // *Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice*. — 2006. — Vol. 6. — P. 99–105.
81. Tranquilli A.L., Giannubilo S.R., Dell'Uomo B., Grandone E. Adverse pregnancy outcomes are associated with multiple maternal thrombophilic factors. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — Vol. 117. — N 2. — P. 144–147.
82. Trudinger B.J., Giles W.B., Cook C.M. Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1985. — Vol. 9. — N 1. — P. 39–45.
83. Unicef. Levels & Trends in Child Mortality. Report 2014. — New York: United Nations Children's Fund, 2014. [[http://www.unicef.org/media/files/Levels\\_and\\_Trends\\_in\\_Child\\_Mortality\\_2014.pdf](http://www.unicef.org/media/files/Levels_and_Trends_in_Child_Mortality_2014.pdf)].
84. Unterscheider J., O'Donoghue Keelin, Malone F.D., Guidelines on fetal growth restriction: A comparison of recent national publications // *Amer. J. Perinatol.* — 2015. — Vol. 32. — N 4. — P. 307–315.
85. Van den Akker T., Beltman J., Leyten J., Mwangomba B., Meguid T., Stekelenburg J. et al. The WHO maternal near miss approach: consequences at Malawian District level. *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8. — N 3:e58083. doi: 10.1371/journal.pone.0058083.
86. Vergani P., Roncaglia N., Locatelli A. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery // *Amer. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 193. — P. 1213–1218.
87. Yamada H., Sata F., Kato E.H. et al. A polymorphism in the CYP17 gene and intrauterine fetal growth restriction // *Mol. Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 10. — N 1. — P. 49–53.
88. Zhong Y. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Prenat. Diagn.* — 2010. — Vol. 30. — P. 293–308.

Подписано в печать 04.04.2019. Формат 60×90 1/16.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 11 усл. печ. л.  
Доп. тираж 500 экз. Заказ № К-6385

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.  
Тел.: 8 (495) 921-39-07.

E-mail: [info@geotar.ru](mailto:info@geotar.ru), <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в АО «ИПК «Чувашия».  
428019, г. Чебоксары, пр-т И. Яковлева, д. 13.

ISBN 978-5-9704-5190-8



9 785970 451908 >



**Стрижаков Александр Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)



**Игнатко Ирина Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)



**Тимохина Елена Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)



**Карданова Мадина Аслановна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

