

ПРИХОДЬКО Андрей Михайлович

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА
В РОДАХ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГИПОКСИИ ПЛОДА И ИСХОДА
ДЛЯ НОВОРОЖДЕННОГО.**

3.1.4. - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

д.м.н., профессор

Баев Олег Радомирович

Официальные оппоненты:

Мальшикина Анна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Минздрава России», заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ивановская медицинская академия» Минздрава России;

Петрухин Василий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», профессора кафедры акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»;

Доброхотова Юлия Эдуардовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «20» декабря 2022г. в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России <https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Prihodko%20AM-disser.pdf?454314778>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Развитие гипоксии в родах ассоциировано с рождением детей с низкой оценкой по шкале Апгар и, как следствие, к повреждением ЦНС. Несмотря на значительное снижение частоты гипоксии в XX веке, в настоящее время по различным данным она составляет от 0,5 до 3% (Савельева Г.М., 2000). Использование кардиотокографии в родах снижает перинатальную заболеваемость, однако увеличивает частоту оперативного родоразрешения. До конца не решенными остаются вопросы классификации, времени принятия решения и тактики при определенном типе кривой КТГ (Yatham S.S.,2019). Введение новых методов, таких как прямое ЭКГ плода и забор крови из подлежащей части приводит к улучшению диагностики состояния плода в родах и снижению частоты операций (Cagninelli G.,2021). При подозрении на дистресс плода использование инвазивной диагностики для определения концентрации лактата из подлежащей части позволяет измерить уровень ацидоза, что сокращает время принятия решения о способе родоразрешения, однако использование разных типов приборов требует их стандартизации и подбора индивидуальных нормативных значений (East С.Е.,2015). При развитии гипоксии в родах или низкой оценке по шкале Апгар, для измерения дефицита кислорода у плода необходимо проводить забор крови из артерии пуповины. Определение КОС пуповинной крови используется для уточнения взаимосвязи между особенностями анте- и интранатального состояния плода и гипоксическими нарушениями у новорожденного (Westgate J.,1994), а так же является критерием прогноза развития неврологического дефицита у детей в возрасте трех лет (Duerbeck N.B.,1992). По данным литературы, для предикции последствий гипоксического повреждения головного мозга имеется широкая панель биомаркеров (Kochanek P.M.,2008), однако их роль до конца не изучена. Оценка маркеров повреждения головного мозга, характеризующих гибель нейронов, нарушение передачи нервного импульса и когнитивных функций,

дает информацию о долгосрочном неврологическом развитии новорожденных родившихся в асфиксии (Gazzolo D.,2002).

Важная роль в развитии гипоксии плода в родах принадлежит плаценте (Li Y., 2021; Smith G.C.,2018). Так как в течение родов маточно-плацентарный кровоток постоянно меняется, вследствие маточных сокращений, при нарушении ангиогенеза плацента не способна полностью компенсировать изменение оксигенации, и, следовательно, дефицит кислорода приводит к гипоксии плода. Исследование морфологических и иммуногистохимических особенностей плаценты отражает признаки компенсации или декомпенсации её функции в процессе родов.

Наблюдение за течением родов с помощью УЗИ позволяет объективизировать акушерскую ситуацию, выбрать адекватный метод родоразрешения и улучшить перинатальные исходы. При осложненных родах проведение УЗИ позволяет оценить варианты вставления предлежащей части, эффективность родостимуляции при слабости родовой деятельности, возможность самопроизвольных родов при продолжительном 2 периоде, выявить признаки «дистоции» родов, определить успешность и направление тракций при влагалищном оперативном родоразрешении, а также показания к КС (Santotoribio J.D.,2019; Michetti F., 2019).

В настоящее время актуальным вопросом остается объективизация инструментальных интранатальных критериев оценки состояния плода в родах и разработка оптимального алгоритма диагностики. Обследование состояния ЦНС новорождённого при гипоксии в родах в совокупности с методами оценки плода, маркерами гипоксическо-ишемической энцефалопатии позволят прогнозировать повреждение головного мозга и снизить частоту рождения детей с тяжелой асфиксией.

Цель исследования

Интегративная оценка состояния плода в родах на основе комплекса клинико-лабораторных и функциональных методов исследования для оптимизации акушерской тактики и улучшения перинатальных исходов.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения беременности и родов для выявления факторов риска интранатальной гипоксии плода.
2. Изучить взаимосвязь кардиотокографических данных и исхода родов для плода.
3. Разработать нормативные показатели пробы скальп-лактата в родах и определить ее прогностическое значение с учетом данных КТГ.
4. Разработать диагностические ультразвуковые критерии для выбора метода и времени родоразрешения при интранатальной гипоксии плода.
5. Изучить взаимосвязь параметров кислотно-основного состояния, уровней белка S100, BENF, NSE, G-FAP в крови артерии пуповины и течения неонатального периода.
6. Оценить морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты при гипоксии плода в родах.
7. Разработать алгоритм оценки состояния плода в родах для прогнозирования перинатального исхода и выбора рациональной тактики на основе комплекса клинических данных, лабораторных и функциональных методов исследования.

Научная новизна

1. Использован комплекс методов, включающий клиническое обследование, кардиотокографию, ультразвуковое исследование, определение лактата в крови из подлежащей части плода для оценки состояния плода в родах и прогнозирования интранатальной гипоксии, а также кислотно-основное состояние и уровень маркеров повреждения ЦНС в пуповинной крови для прогнозирования тяжести постгипоксических нарушений у новорожденного.

2. Показана низкая эффективность антенатальных факторов риска в прогнозировании гипоксии плода. Выделена узкая группа интранатальных модифицируемых факторов риска, которые в комплексе с анализом кардиотокограммы позволяют прогнозировать гипоксию плода.
3. Проведено ранжирование кардиотокографических признаков дистресса плода, прогнозирующих интранатальную гипоксию, что имеет важное значение для своевременного изменения тактики ведения родов.
4. Уточнены значения уровня лактата в крови из подлежащей головке плода, прогнозирующие интранатальную гипоксию, определен наиболее значимый биомаркер постгипоксических нарушений ЦНС у новорожденного.
5. Впервые изучена зависимость между клинико-лабораторно-инструментальными данными в родах и развитием гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденного.
6. Выявлены морфологические, иммуногистохимические особенности плаценты в наблюдениях гипоксии плода в родах. Доказана сопряженность исходной субкомпенсированной плацентарной недостаточности с наиболее неблагоприятными перинатальными исходами.
7. Показано, что в 10,5% наблюдений, низкая оценка новорожденного по шкале Апгар и осложнённое течение неонатального периода не являются следствием интранатальной гипоксии.

Практическая значимость

1. При появлении признаков дистресса плода по данным кардиотокограммы, идентификация интранатальных факторов риска гипоксии плода (слабость родовой деятельности, родостимуляция окситоцином, тахисистолия) позволяет своевременно изменить тактику, что снизит частоту и степень тяжести постгипоксических нарушений у новорожденного.
2. Учет тяжести кардиотокографических признаков дистресса плода позволяет скорректировать тактику ведения родов с учетом клинической ситуации

(продолжение родов с родоразрешением через естественные родовые пути, в т.ч. влагалищной операцией, или экстренное кесарево сечение).

3. Определены нормативные значения уровня содержания лактата в крови предлежащей головки плода с учетом используемого мобильного лактометра, что повышает точность диагностики, снижая частоту ложных результатов.
4. Установлены нормативные значения показателей кислотно-основного состава артериальной пуповинной крови при неосложненных самопроизвольных родах и родоразрешении путем операции кесарева сечения. Выявлена концентрация лактата в крови артерии пуповины ассоциированная с развитием осложнений раннего неонатального периода.
5. Определена тактика ведения родов и выбор способа родоразрешения в зависимости от результатов ультразвукового мониторинга положения предлежащей части, вида и позиции плода.
6. Определены клинические и лабораторно-инструментальные критерии прогнозирования развития и тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденного (результаты кардиотокографии, оценка по шкале Апгар, показатели КОС крови, уровень содержания белка S100).
7. Разработанный алгоритм комплексной оценки состояния плода, основанный на учете клинических данных, кардиотокографии, результатов пробы скальп-лактат и динамики продвижения предлежащей части по УЗИ, позволяет оптимизировать тактику ведения родов и улучшить перинатальные исходы.

Положения, выносимые на защиту

- Антенатальные клинические факторы риска (возраст, данные анамнеза, перенесенные инфекционные заболевания) являются не модифицируемыми и низко специфичными, поэтому их не целесообразно использовать для прогнозирования нарушения состояния плода в родах. Интранатальные факторы (слабость родовой деятельности, родостимуляция окситоцином, маточная тахисистолия) в сочетании с оценкой кардиотокограммы позволяют прогнозировать гипоксию плода с высокой специфичностью (78%) и чувствительностью (93%). При этом модифицируемость интранатальных

клинических факторов является инструментом снижения частоты дистресса плода и необоснованного оперативного родоразрешения.

- Главными признаками дистресса плода, которые сочетаются с гипоксией, являются: тахисистолия (43,7%), поздние децелерации (37%), и брадикардия (30,3%). В 60% наблюдений они встречаются в сочетании. Наиболее высокая вероятность гипоксии плода при регистрации брадикардии, следующее место занимают повторные поздние децелерации. Третье место делят тахисистолия и низкая вариабельность базального ритма. Кардиотокографические признаки дистресса плода коррелирует с клиническими данными: сроком беременности менее 38 недель, 41 неделя и более и родостимуляция окситоцином. Наиболее высокую вероятность привести к дистрессу плода имеет родостимуляция окситоцином.

- По сравнению с кесаревым сечением, произведенным до начала родов, даже при неосложненных самопроизвольных родах в артериальной пуповинной крови среднее значение рН значимо ниже, а уровень дефицита оснований и лактата выше, что является отражением родового стресса. Значимых различий кислотно-основного состава артериальной пуповинной крови при кесаревом сечении без родовой деятельности и во время родов нет. Различия КОС крови в зависимости от метода родоразрешения следует учитывать при оценке состояния новорожденных.

- Для объективной оценки состояния плода, прогнозирования нарушения его состояния следует использовать комплекс, учитывающий клинические данные, результаты кардиотокографии, пробы скальп-лактат и динамики продвижения предлежащей части по УЗИ, что позволяет снизить частоту тяжелой гипоксии плода и оперативного родоразрешения на 22,8%. Для прогнозирования неонатального исхода эти данные следует дополнить определением КОС и уровня содержания белка S100 в артериальной крови.

- В формирование наиболее тяжелых неблагоприятных перинатальных исходов интранатальной гипоксии плода значимый вклад вносит наличие исходной субкомпенсированной плацентарной недостаточности,

проявляющейся незрелостью ворсинчатого дерева в сочетании с гиперкапилляризацией терминальных ворсин, нарушением ангиогенеза и повышением экспрессии CD 34 и CD 105.

Возможные области применения и формы внедрения. Акушерские отделения родильных домов и перинатальных центров. Экономический эффект от внедрения будет определяться снижением частоты развития акушерских и перинатальных осложнений, сокращением затрат на лечение и реабилитацию новорожденных, а также сокращением длительности пребывания в стационаре.

Методология и методы исследования. Для достижения цели исследования, реализации поставленных задач и обоснования основных положений были использованы анализ тематической литературы, современные методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики и методы статистической обработки данных. Работа выполнена в дизайне проспективного исследования с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, аналитических и статистических методов исследования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов исследований определяется достаточным (репрезентативным) объемом выборок обследованных пациентов и качеством исследований, проведенных современными методами клинической лабораторной диагностики; кроме того, достоверность результатов подтверждена методами статистической обработки данных, адекватных поставленным задачам.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на I Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2017), II Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2018), III Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2019), IV Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2020), V Всероссийской

научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2021), VI Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2022), Научно-практическая конференция «Акушерский Консилиум» (Москва, 2019)

Научно-практическая конференция «Акушерский Консилиум» (Москва, 2020), Научно-практическая онлайн-конференция «Акушерский Консилиум» (Москва, 2021), Научно-практическая онлайн-конференция «Акушерский Консилиум» (Москва, 2022).

Результаты проведенной работы используются в практической деятельности ФБГУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. По результатам исследования опубликовано 22 научные работы, из них 19 в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК. По результатам исследования подготовлены клинические рекомендации «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери».

Личное участие автора. Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна, определении цели и задач исследования, ведении родов и оперативном родоразрешении пациентов, анализ кардиотокографии, проведение пробы скальп-лактата, забора биоматериала, проведении части лабораторных исследований. Автором выполнен статистический анализ, интерпретация и обобщение полученных данных.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 257 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 361 работ, в том числе – 16 отечественных и 345 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 39 рисунками и 54 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения факторов риска и причины развития гипоксии плода в родах, а так же ее исходов, исходя из цели исследования и реализации поставленных задач, выполнено проспективное исследование на базе Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России в период с 2013 по 2021 годы были обследованы и родоразрешены в Центре 720 пациенток и их детей. Для проведения анализа были выработаны критерии включения и исключения.

В процессе решения поставленных задач исследования обследованные нами пациентки были разделены на 2 группы:

Основную группу составили пациентки с гипоксией новорожденного, установленной на основании определения рН пуповинной крови $<7,12$ и/или $BE \geq 12,4$ ммоль/л)) – 120 пациенток

Группу сравнения составили 600 пациенток с новорожденными без признаков метаболического ацидоза ($pH \geq 7,12$; $BE < 12,4$ ммоль/л);

Критерии включения для пациенток в основную группу:

- Информированное согласие пациентки;
- Одноплодная беременность
- $pH < 7,12$; $BE \geq 12,4$ ммоль/л.

В группу сравнения критерии включения были аналогичными, за исключением $pH \geq 7,12$; $BE < 12,4$ ммоль/л.

Критерии исключения:

- Врожденные пороки развития плода;
- Преждевременные роды;
- Многоплодная беременность;
- Тяжелая экстрагенитальная патология у матери.

В процессе решения поставленных задач исследования обследованные нами пациентки были разделены на группы и подгруппы:

Всем беременным, включенным в исследование, полное клинико-лабораторное обследование согласно приказам министерства здравоохранения. Проведен анализ особенностей соматического и гинекологического анамнеза, течения беременности, характер и особенности родоразрешения и послеродового периода, оценены исходы у новорожденных.

Группа сравнения включала в себя: 364 наблюдения – самопроизвольные роды и вакуум-экстракция плода, 236 наблюдения – роды путем операции кесарева сечения: (62 до начала родовой деятельности; 174 – экстренное КС при нормальной КТГ. Проведена выборка 280 наблюдений с новорожденными, у которых отсутствовали клинические или лабораторные признаки дистресса плода в родах и осложнений в раннем неонатальном периоде. Регистрация КТГ плода в родах проводилась на приборах фирмы Philips FM30 и Sonicade FM800. Анализ КЩС с использованием газового анализатора ABL800 FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания).

Для определения нормативных значений уровня лактата из подлежащей части (головки плода) обследовано 92 пациента в доношенном сроке беременности. Для забора крови из головки плода в родах для определения лактата портативным лактометром Lactat Scout, а также забор крови из пуповины для оценки КОС (рН, рСО₂, рО₂, ВЕ, концентрация лактата). Первоначальным порогом отсечки для принятия решения и изменения акушерской тактики был выбран уровень лактата > 4,8 ммоль/л.

Для оценки ультразвуковых особенностей в родах и выявления нарушений нормального течения проведено 223 исследования.

Для анализа причин развития неврологических нарушений у новорожденных в основную группу вошли 80 детей с гипоксическо-ишемической энцефалопатией. Основная группа была дополнительно разделена на подгруппы, в соответствии с тяжестью ГИЭ – I (40 пациенток), II (32 пациенток), III подгруппа (8 пациенток).

Для анализа прогноза неврологических нарушений у новорожденных оценивались маркеры повреждения ЦНС из пуповинной крови: S100, BENF, NSE, G-FAP в основную группу вошли 90 (54,9 %) наблюдений в группу сравнения 74 (45,1%).

Для уточнения роли плаценты в гипоксии проводили морфологическое исследование и иммуногистохимическое исследование. При морфологическом исследовании проводился анализ более чем по 30 параметрам на 62 наблюдениях (35 основная группа, 27 группа сравнения). При иммуногистохимическом исследовании была проведена оценка 6 маркеров на 372 биоптатах плаценты. Используемые моноклональные антитела для определения следующих маркеров: VEGF, CD 105, CD 34, HIF 2 a, e-NOS, Otulin. Определение концентрации S100 и NSE в сыворотке крови выполняли электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Определение уровня BENF и G-FAP проводили твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов "R&D SYSTEMS" (США) и "BioVendor" (Чехия).

Степень ГИЭ определялась по модифицированной шкале Sarnat H., Sarnat M. (1976) в модификации Stoll B., Kliegman R. (2004).

Для статистического анализа и построения графиков использовали пакет статистических программ GraphPad Prism (trial version), MedCalc Statistical (trial version), WINPEPI (trial version), «Microsoft Office Excel», «SPSS Statistics for Windows (trial version), Jamovi stats for Windows (trial version), с применением t-теста для сравнения параметрических данных, критерия Манна-Уитни для непараметрических данных и теста Хи-квадрат для сравнения двух независимых групп и трех независимых подгрупп по категориальным (качественным) признакам. Для определения нормальности распределения использовали обобщённый тест Д'Агостино-Пирсона. При сравнении параметрических данных трех независимых групп по одному количественному признаку применяется дисперсионный анализ (ANOVA) с

применением теста Тьюки для множественного сравнения. При сравнении непараметрических данных трех независимых групп по одному количественному признаку применяется тест Краскела-Уоллиса с применением пост-теста Данна для множественного сравнения. Для оценки чувствительности и специфичности использовали метод построения ROC кривых с расчетом площади под кривой (AUC). Для определения зависимости между двумя количественными величинами мы использовали метод линейной регрессии. Для выявления риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к группе сравнения проводили расчет OR и CI. Для выявления отношения риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к группе сравнения рассчитывали RR и CI.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью выяснения особенностей соматического и гинекологического анамнеза, течения беременности и родов, которые могут служить факторами риска или предикторами гипоксии плода, нами проведено исследование, в которое вошли 120 пациенток с гипоксией плода (основная группа), верифицированной по данным кислотно-основного состояния пуповиной крови (метаболический ацидоз) и 600 - без признаков ацидоза у плода в родах (группа сравнения).

Оценка массо-ростовых параметров обследованных показала, что исходный вес до беременности в среднем был выше у женщин группы гипоксии плода. Ожирение (ИМТ более 30,1 кг/м²) встречалось в два раза чаще в группе с гипоксией плода в родах (25,8% против 11,2%). Ранний репродуктивный возраст до 20 лет был достоверным фактором риска.

Как следует из данных, основная и группа сравнения не отличались по частоте искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей, внематочных

беременностей в анамнезе. Вместе с тем неразвивающаяся беременность чаще встречалась в анамнезе у женщин группы гипоксии плода ($p=0,05$).

По данным анализа течения беременности в основной группе чаще встречались ранний токсикоз, отеки беременных, гестационный сахарный диабет, перенесенные во время беременности инфекции экстрагенитальной локализации.

Самостоятельно в роды вступили 82 (68,3%) пациентки основной группы и 360 (60%) группы сравнения. Индукция и программированное родоразрешение имело место у 37 (30,8%) женщин основной группы и 178 (29,7%) – группа сравнения. За исключением гипертензивных нарушений беременности, которые чаще отмечены в группе гипоксии плода, других различий в показаниях к индукции родов не было.

Среди женщин, вступивших в роды, не было различий в частоте кесарева сечения. Однако частота операции вакуум-экстракции плода была значимо выше в группе гипоксии плода.

Наиболее уязвимыми для развития гипоксии плода оказались сроки 37-37,6 нед и ≥ 41 нед, которым будет посвящен дальнейший анализ. Значимыми факторами риска гипоксии плода в родах явились слабость родовой деятельности, избыточно высокая маточная активность и родостимуляция окситоцином.

Во всех наблюдениях родились живые дети. Однако оценка новорожденного по шкале Апгар была ниже в группе гипоксии, что соответствует критериям деления на группы. Также закономерны различия показателей кислотно-основного состава артериальной пуповинной крови в момент рождения.

Между группами не было различий в массе тела и росте новорожденных. Частота рождения крупных детей составила 3,3 и 5,5% ($p=0,32$). Частота рождения детей мужского и женского пола также не отличалась ($p=0,31$).

Таблица 1. - Вероятность развития гипоксии в зависимости от клинических факторов

Признак	RR	CI 95%	p-value
Неразвивающаяся беременность	1,55	1,001-2,4	0,049
Полипы, гиперплазия эндометрия	2,6	1,15-5,14	0,01
Ранний токсикоз	1,34	1,002-1,8	0,048
Анемия в первой половине беременности	2,1	1,3-3,46	0,003
Отеки беременной	1,7	1,2-2,5	0,004
ГСД	2,1	1,18-3,7	0,01
Плацентарная недостаточность	3,3	1,2-91	0,02
Инфекции экстрагенитальной локализации	2,4	1,6-3,6	0,0001
Слабость родовой деятельности	3,5	2,2-5,6	0,0001
Родостимуляция окситоцином	1,78	1,42-2,22	0,0001
Тахисистолия	8,23	5,6-12,02	0,0001

На основании полученных данных были построены модели для прогнозирования гипоксии плода. Модель, включающая анамнестические и антропометрические данные (возраст до 20 лет, ожирение, гиперпластические процессы эндометрия, неразвивающаяся беременность) показала точность 0,846; специфичность 0,133; чувствительность 0,988; площадь под кривой 0,66. Cut-ff 0,85, $P < 0,001$:

$P = 1/(1+e^{-z})$, где $z = 4,34-5,78*(ИМТ)+1,75*(полипы, гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит) + 4,02*(возраст до 20 лет) + 1,81(неразвивающаяся беременность)$;

Модель, построенная на учете осложнений беременности (анемия, отеки, гестационный сахарный диабет, ЗРП, перенесенные во время беременности экстрагенитальные инфекции), продемонстрировала точность 0,83; специфичность 0,008; чувствительность 0,998; площадь под кривой 0,618. Cut-ff 0,8, $P < 0,001$:

$P=1/(1+e^{-z})$, где $z = 0,06+1,17*(\text{анемия 1 половине беременности}) +2,29*(\text{отеки беременных}) -1,24*(\text{ГСД})+3,44(\text{экстрагенитальные инфекции}) +0,95(\text{ЗРП})$;

Модель, построенная на учете осложненного течения родов и срока беременности на момент родоразрешения (41 неделя и более, слабость родовой деятельности, родостимуляция окситоцином, маточная тахисистолия), показала точность 0,872; специфичность 0,517; чувствительность 0,943; площадь под кривой 0,78. Cut-ff 0,85, $P<0,001$:

$P=1/(1+e^{-z})$, где $z = 4,75-0,0297*(\text{срок 41 неделя и более}) +1,9*(\text{родостимуляция}) +0,03*(\text{слабость РД}) -10,03*(\text{тахисистолия})$;

Имеется большое количество антенатальных и интранатальных факторов риска гипоксии плода в родах. Как показал статистический анализ, группу антенатальных факторов риска характеризует низкая специфичность, что ограничивает их использование на практике. Интранатальные факторы являются модифицируемыми, что, в сочетании с квалифицированной оценкой кардиотокограммы, создает основу для их использования в прогнозировании и своевременной диагностике гипоксии плода.

Для оценки частоты встречаемости и выявления связи кардиотокографических показателей, свидетельствующих о дистрессе плода, с клиническими данными и исходами родов нами проведен анализ в группах гипоксии плода и неосложненных родов.

Характеризуя базальную частоту и вариабельность сердечных сокращений, следует отметить, что тахикардия, брадикардия и низкая вариабельность значимо чаще встречались в основной группе. Также в основной группе значительно чаще встречались поздние, пролонгированные, в том числе повторные, децелерации. В то же время неосложненные вариабельные децелерации были характерны для группы сравнения. В 44% у женщин основной группы имела место чрезмерно высокая частота маточных сокращений, которая отмечена только в 6% наблюдений группы сравнения. В

60% изменения кардиотокографии носили сочетанный характер, включающий несколько признаков одновременно.

Распределение по частоте встречаемости кардиотокографических признаков в группе женщин с гипоксией плода

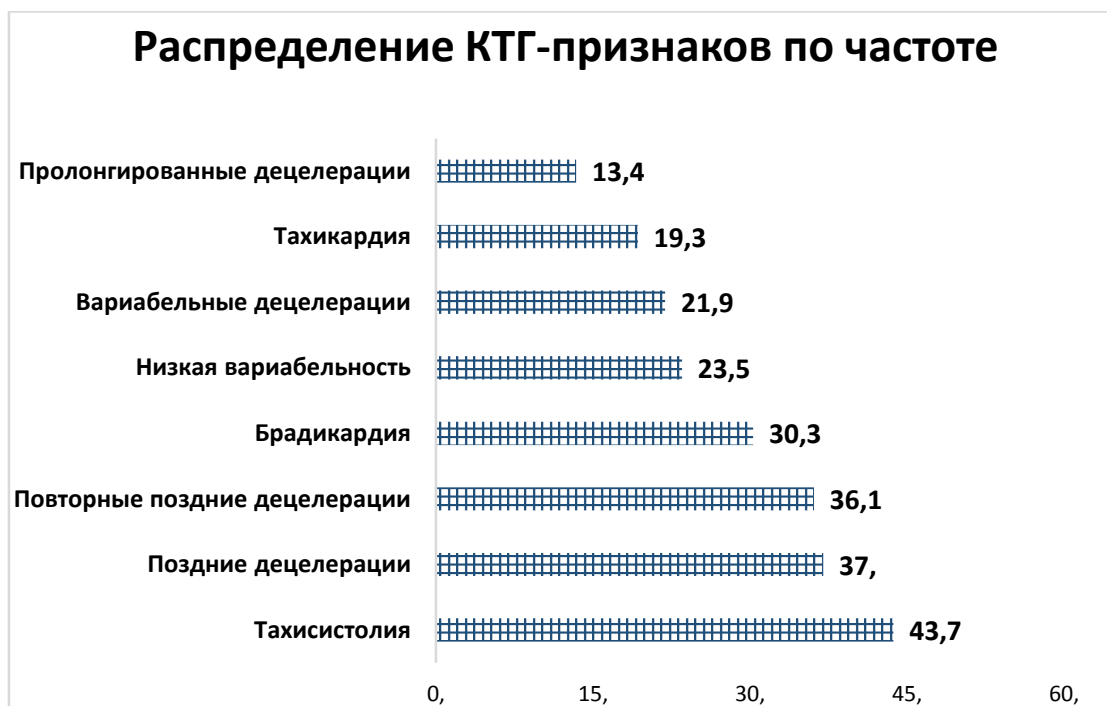


Рис. 1. – Частота патологических изменений на КТГ при гипоксии плода

Высокий риск гипоксии плода имеется при брадикардии, поздних децелерациях, низкой вариабельности и тахисистолии. Вариабельные неосложненные децелерации не сочетались с гипоксией плода.

В подавляющем большинстве наблюдений (79%) в основной группе встречался патологический тип кардиотокограммы, тогда как в группе сравнения – нормальный (71,4%), $p=0,0001$. Не было различий в частоте выявления сомнительного типа КТГ, который встречался в 19,3% и 21,6% наблюдений.

Таблица 2. - Риск развития гипоксии в зависимости от изменений на кривой кардиотокограммы

Кардиотокографический признак	RR	CI 95%	p-value
Тахисистолия	8,23	5,6-12,02	0,0001
Повторные поздние децелерации	13,75	8,03-23,5	0,0001
Пролонгированные децелерации	3,30	1,5-7,3	0,0024
Брадикардия	36,0	14,4-89,9	0,0001
Низкая вариабельность	8,50	3,4-21,3	0,0001
Вариабельные децелерации неосложненные	0,27	0,1-0,74	0,01
Сочетанные изменения КТГ*	7,9	4,6-13,6	0,0001

Для прогнозирования гипоксии плода по данным кардиотокографического исследования была построена суммарная модель:

$P=1/(1+e^{-z})$, где $z = 6,67+6,56*(\text{патологический тип КТГ}) - 1,58*(\text{тахикардия плода}) + 3,58*(\text{брадикардия плода}) + 2,68*(\text{низкая вариабельность}) + 3,55*(\text{поздние децелерации}) + 6,17(\text{тахисистолия})$

которая прогнозирует развитие гипоксии плода с точностью 0,93; специфичностью 0,692; чувствительностью 0,977; площадь под кривой 0,92. Cut-off 0,88, $P < 0,001$.

Для этой цели в анализ были включены клинические факторы, которые показали значимую связь с гипоксией плода: срок беременности 37 недель - 37 недель и 6 дней, срок беременности 41 неделя и более, слабость родовой деятельности, родостимуляция окситоцином.

Полученные результаты показали отсутствие статистически значимой связи между слабостью родовой деятельности и изменениями кардиотокограммы. В то же время срок беременности и родостимуляция окситоцином значимо повышали шансы изменений кардиотокографических показателей в родах. При этом срок беременности 41 неделя и больше значимо повышал вероятность поздних децелераций, 37 недель - 37 недель и 6 дней –

повторных децелераций, брадикардии и тахисистолии. Наибольшее количество изменений кардиотокографии провоцировала родостимуляция окситоцином, при которой повышалась вероятность поздних децелераций, повторных децелераций, тахи- и брадикардии у плода, а также тахисистолии. При этом в сроке беременности до 38 недель, 41 неделя и более и при родостимуляции окситоцином шансы формирования патологического типа кардиотокограммы возрастали, соответственно, в 19,4; 3,4 и 16,7 раза.

Таблица 3. - Отношение шансов (Odds Ratio, CI 95%) изменений кардиотокографических показателей в зависимости от клинических данных

Кардиотокографический признак	Срок 37нед.-37нед+6 дн	Срок 41нед. и более	Родости муляци я окситоц ином	Апгар <4 баллов на 5 минуте	Неона тальн ые судоро ги	Мекон иальн ая аспира ция	ГИЭ
Поздние децелерации	46,0 [2,9-75] p=0,007	4,7 [2,7-17,6] p=0,04	75,0 [3,4-6,3] p=0,003	29,7 [1,38-3,1] p=0,018	p=0,69	p=0,520	p=0,3
Пролонгированные децелерации	p=0,40	p=0,33	-	-	p=0,39	p=0,32	p=0,18
Повторные децелерации	2,2 [2-4,5] p=0,017	p=0,15	8,9 [2,7-4,99] p=0,0001	29,7 [1,38-3,1] p=0,018	18,8 [0,8-1,48] p=0,03	2,38 [1,08-5,21] p=0,051	p=0,17
Брадикардия	24,0 [1,4-1,7] p=0,08	p=0,2	36,0 [6,4-17,8] p=0,014	18,9 [1,9-7,5] p=0,045	18,8 [0,8-1,48] p=0,03	p=0,07	p=0,07
Тахикардия	p=0,15	p=0,8	8,4 [6,97-127,87] p=0,008	p=0,43	-	p=0,29	p=0,9
Тахисистолия	13,7 [1,2-26] p=0,0002	p=0,27	2,8 [6,77-184,7] p=0,04	14,4 [1,3-3,5] p=0,009	6,25 [0,9-2,0] p=0,015	p=0,069	3,16 [1,46-8,1] p=0,030
Патологический тип КТГ	19,4 [4,98-75] p=0,0001	3,4 [2,8-23] p=0,03	16,7 [2,4-3,8] p=0,0001	23,1 [0,98-0,48] p=0,001	6,25 [0,9-2,0] p=0,015	2,6 [1,1-3,8] p=0,006	p=0,083

В то же время шансы неблагоприятных перинатальных исходов возрастали при наличии поздних, повторных децелераций и брадикардии

(низкая оценка по шкале Апгар, неонатальные судороги). Тахисистолия, кроме вышеперечисленного, увеличивала риск гипоксически-ишемической энцефалопатии. В целом патологический тип КТГ сочетался с увеличением риска низкой оценки по Апгар, мекониальной аспирации и неонатальных судорог. В то же время связь патологического типа кардиотокограммы и гипоксически-ишемической энцефалопатии была слабой ($p=0,083$).

Учитывая полученные данные о более высокой частоте гипоксии, не диагностированной интранатально, наряду с тяжелыми гипоксическо-ишемическими повреждениями при гипоксии в случае несвоевременного (запоздалого) решения о способе и времени родоразрешения, обоснованным является оптимизация тактики ведения родов. Интранатальное ультразвуковое исследование позволяет объективно оценить акушерскую ситуацию и выбрать тактику родоразрешения.

Измеренный угол прогрессии (AoP) в латентной фазе первого периода родов составлял в среднем 98,8 градусов. К началу активной фазы первого периода родов он возрастал на 7,4%, а к началу II периода родов увеличивался еще на 24,2% от исходного значения в латентную фазу ($p<0,001$).

Динамика изменения дистанции прогрессии была более выраженной. Так, по сравнению со значением в латентной фазе, к началу активной фазы первого периода родов она возрастала на 26,3%, а к началу второго периода – на 110,8%.

Изменение расстояние до промежности между латентной и активной фазой первого периода родов было незначительным и составляло в среднем 5,6 см ($p=0,15$). Однако существенно сокращалось (на 35,9%) к началу второго периода родов ($p<0,001$).

Расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения (HSD) к активной фазе родов уменьшалось на 12%, однако различия были не значимыми ($p=0,33$). К началу второго периода родов отмечалось более значительное уменьшение и составляло в среднем 46,6% от исходного значения в латентную фазу ($p<0,001$).

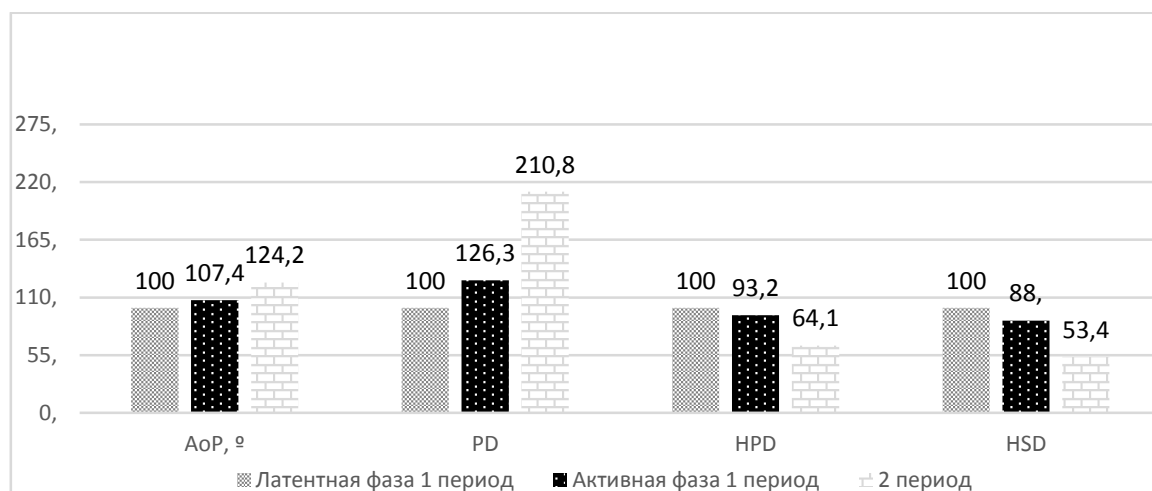


Рис. 2. - Изменение ультразвуковых показателей в динамике во время родов

На следующем этапе работы мы проанализировали связь между значениями ультразвуковых показателей и временем до завершения родов. Для оценки ожидаемой продолжительности родов необходимо оценивать дистанцию продвижения и расстояние до промежности, которые показали умеренную связь. В латентной фазе 1 периода родов значимой связи между показателями УЗИ и продолжительностью родов выявлено не было. В активной фазе родов обнаружена положительная слабая корреляция между временем до завершения родов и расстоянием до промежности ($r = 0,298$; $p = 0,046$). Во II периоде родов была выявлена средняя положительная связь времени до завершения родов с расстоянием до промежности ($r = 0,4$; $p = 0,043$) и средняя отрицательная – с дистанцией продвижения ($r = -0,514$; $p = 0,021$). Во втором периоде родов оценка расстояния от головки плода до промежности (HPD) и дистанции прогрессии (PD) позволяет прогнозировать интервал времени до завершения родов. При дистрессе плода и ультразвуковых параметрах $HPD > 4,3$ см, $PD < 3,59$ см требуется продолжительное время для окончания родов и, следовательно, показано родоразрешение путем операции КС. При значении $АоР > 127,8$, $HPD < 3,3$ см., $PD > 3,8$ см и гипоксии плода, учитывая короткий промежуток до окончания родов, целесообразно предусмотреть влагалищный путь оперативного

родоразрешения. Все изученные ультразвуковые показатели в той или иной степени связаны между собой в соответствии с биомеханизмом физиологических родов. Наибольшая связь между ними наблюдается в активной фазе второго периода родов, что позволяет выявить отклонения от нормального течения, которые продолжают сохраняться во втором периоде родов и служат предикторами для оперативного родоразрешения.

Важным является разработка нормативных параметров КОС в зависимости от способа родоразрешения (при самопроизвольных родах и кесаревом сечении). Учитывая высокую заболеваемость в группе с отсутствием ацидоза, а также рождение детей в состоянии асфиксии, для определения нормативных значений КОС проведена выборка 280 (46,7%). Все здоровые новорождённые разделены на три группы в зависимости от метода родоразрешения: самопроизвольные роды через— 152 наблюдения (роды, 54,3%), оперативные роды путем кесарева сечения (КС) – 128 наблюдения (45,7%). Из них 62 наблюдения (22,14%) – КС до начала родовой деятельности (КС без РД), 66 наблюдений (23,6%) – КС в родах, без гипоксии по данным КОС (КС с РД).

Среднее значение рН крови артерии пуповины при самопроизвольных родах составило $7,28 \pm 0,09$, что достоверно ниже, чем при КС без родовой деятельности— $7,33 \pm 0,08$, $p < 0,001$.

Уровень дефицита оснований (ВЕ) при самопроизвольных родах составил $7,4 \pm 3,07$ ммоль/л против $2,8 \pm 1,7$ ммоль/л при КС без родовой деятельности, соответственно, $p=0,007$.

Уровень лактата при самопроизвольных родах составил $5,42 \pm 2$ ммоль/л и был достоверно выше, чем при КС без родовой деятельности $2,1 \pm 0,8$ ммоль/л и в родах $2,8 \pm 1,9$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Уровни парциального давления углекислого газа и кислорода достоверно не различались в исследуемых группах.

5%-перцентиль рН при самопроизвольных родах составил 7,12, что ниже чем при плановом КС без родовой деятельности – 7,22. 95%-перцентиль

BE при самопроизвольном родоразрешении составил 12,4 ммоль/л, 95%-перцентиль Iac – 8,9 ммоль/л; при КС до начала родов – 6 и 4,9 ммоль/л, соответственно.

Значимых различий уровней рН, BE и Iac при кесаревом сечении без родовой деятельности и во время родов не выявлено.

С целью оценки особенностей КОС в основной (120) и группе сравнения (600) был проведен анализ данных крови полученной из артерии пуповины.

Таблица 4. – Результаты кислотно-основного состава пуповинной крови новорожденных

	Основная группа (n=120), n (%)	Группа сравнения (n=600), n (%)	Значение p
рН	6,97(6,89-7,06)	7,29(7,22-7,34)	0,0001
BE	17(15-19,6)	6,9(4,7-9,6)	0,0001
Лактат	12,4(7,1-15)	4,3(1,3-6,3)	0,0001
pCO ₂	61,6(50,6-78,4)	39,8(34,2-46)	0,0001
pO ₂	12,7(8-17,6)	19,5(14,4-26,4)	0,0001

На следующем этапе работы мы проанализировали связь уровня рН с концентрацией лактата крови артерии пуповины. Предиктивным в отношении наличия ацидоза порогом отсечки является концентрация лактата крови артерии пуповины 8,5 ммоль/л, чувствительность модели – 88%, специфичность – 83%.

Отношение шансов развития ацидоза при уровне лактата более 8,5 ммоль/л составило 34,6 (95% ДИ = 13,6 – 87,8). Следует отметить, что в основной группе новорожденных у 6 (12,5%) новорожденных были нормальные цифры лактата (<8,5 ммоль/л).

Вместе с тем при отсутствии метаболического ацидоза в 34 (5,6%) наблюдениях также имело место повышение уровня лактата более 8,5 ммоль/л. Из них у 24 (70,6%) имели место особенности в течении раннего неонатального периода: у 3 новорожденных (12,5%) оценка по шкале Апгар составила от 1 до 3 баллов, у 6 (25%) – от 4 до 5 баллов. В 5 (20,8%) наблюдениях установлен диагноз врожденной пневмонии, у 2 (8,3%) – инфекция специфичная для перинатального периода. У 3 (12,5%) детей развился ДВС-синдром. В 3 (12,5%) наблюдениях имела место мекониальная аспирация.

Для инвазивной оценки состояния плода в родах у беременных с сомнительным или патологическим типом КТГ в родах проводился забор крови из подлежащей головки плода для определения уровня лактата портативным лактометром Lactat Scout, а также оценка КОС из артерии пуповины при родоразрешении.

Учитывая различные данные у пороговых значениях скальп лактата, первоначально порогом отсечки для принятия решения и изменения акушерской тактики был выбран уровень лактата в крови из подлежащей головки плода $\geq 4,9$ ммоль/л, группы были проанализированы $slac \leq 4,8$ ($n = 37$) и $slac \geq 4,9$ ($n = 55$). На следующем этапе работы были проанализированы исходы родов и способ родоразрешения.

При пороге отсечки в группе скальп-лактат ($slac \geq 5,9$ ммоль/л) ожидается, что с подозрением на гипоксию плода будут родоразрешены 34(37%) женщины, тогда как при пороге отсечки $slac \geq 4,9$ ммоль/л их число составит 55(59,8%), то есть число операций кесарева сечения снизится на 22,8%. При этом все новорожденные с верифицированным ацидозом $pH < 7,17$ войдут в группу рожденных экстренного кесарева сечения. Тогда как количество ложноположительных результатов снизится с 0,52 до 0,25. Дальнейшее увеличение порога отсечки $slac \geq 6,5$ ммоль/л сочетается со снижением чувствительности метода.

Таблица 5. - Частота встречаемости ацидоза у новорожденных

	Группа slac 4,9 и выше ммоль/л	Группа slac 5,9 и выше ммоль/л	Группа slac 6,5 и выше ммоль/л
Самопроизвольные роды n, %	37(40,2)	58(63)	68(66)
Ложноположительный результат метода	0,52	0,25	0,13
КС n, %	55(59,8)	34(37)	24(26)
При КС pH \geq 7,17 n, %	42 (76,4)	21 (61,7)	13 (54,2)
При КС pH $<$ 7,17 n, %	13 (23,6)	13 (38,3)	11 (45,8)
Чувствительность %	93	93	79
Специфичность %	53	76	84

При уровне лактата 5,9 ммоль/л и более частота встречаемости ацидоза возрастает в 1,4 раза (95% ДИ = 1,2 – 89), следовательно, улучшается прогнозирование развития ацидоза у плода в родах.

Полученные результаты показали, что при определении содержания лактата в крови из предлежащей головки плода портативным прибором Lactat Scout нормальным значением является уровень \leq 4,8 ммоль/л, преацидозу соответствует 4,9-5,8 ммоль/л, ацидозу \geq 5,9 ммоль/л.

Для оценки исходов новорожденных были проанализированы факторы риска развития гипоксическо-ишемической энцефалопатии в ретроспективное исследование случай-контроль были включены 320 пациенток и их новорожденных детей. Из них 80 детей с ГИЭ вошли в основную группу. Основная группа была дополнительно разделена на подгруппы, в соответствии с тяжестью ГИЭ – I подгруппа (40 пациенток), II подгруппа (32 пациенток), III подгруппа (8 пациенток).

Оценка по шкале Апгар у новорожденных с ГИЭ была значимо ниже, чем в группе сравнения. Через 1 минуту после рождения она составила 3 (2 – 4,25) против 7 (6-8) баллов ($p < 0,001$), через 5 минут после рождения – 6 (4 – 6,25) против 8 (8 – 9) баллов, соответственно ($p < 0,001$).

Тип КТГ - кривой был оценен как нормальный у 10 (12,5%) пациенток основной группы и у 128 (40%) пациенток группы сравнения $p = 0,0001$, $0,31$ (95% ДИ = $0,17 - 0,57$). Сомнительный тип КТГ преобладал у пациенток группы сравнения – у 157 (49,1%) и был отмечен у 25 (31,25%) пациенток основной группы $p < 0,01$; $0,64$ (95% ДИ = $0,45 - 0,89$). Патологический тип КТГ, напротив, преобладал у пациенток основной группы 45 (56,25%) и был отмечен у 35 (10,9%) пациенток группы сравнения, $p < 0,0001$; $3,5$ (95% ДИ = $2,5 - 5,1$).

Подробный анализ данных КТГ показал более высокую частоту поздних, $p < 0,0001$, $4,4$ (95% ДИ = $2,5 - 8$) и пролонгированных децелераций, $p = 0,0035$, $2,8$ (95% ДИ = $1,4 - 5,67$) в основной группе. Вариабельные неосложненные децелерации достоверно наблюдались в группе сравнения, $p < 0,017$, $0,25$ (95% ДИ = $0,08 - 0,78$), как и осложненные, $p < 0,02$, $0,37$ (95% ДИ = $0,15 - 0,9$). Наличие брадикардии увеличивало риск развитие ГИЭ у новорождённого $p < 0,0001$, 26 (95% ДИ = $6 - 113$). Число маточных сокращений была выше в основной группе ($p < 0,001$), а тахисистолия (более 5 схваток за 10 минут) была диагностирована у 29 (36,3%) пациенток основной группы и 28 (8,75%) пациенток группы сравнения $p < 0,0001$, $6,1$ (95% ДИ = $2,6 - 5,5$). Также не было выявлено связи между степенью ГИЭ и способом родоразрешения.

При подробном анализе данных КТГ было показано, что степень ГИЭ связана с количеством повторных поздних децелераций, а также продолжительностью КТГ-кривой с наличием децелераций. Так, среднее число децелераций было прямо пропорционально связано со степенью ГИЭ – в I подгруппе составило 10 (95% ДИ = $4 - 14,25$), во II подгруппе – 7 (95% ДИ = $1,75 - 25,25$), в III подгруппе – $45,0$ (95% ДИ = $38 - 52$), $p = 0,02$. С увеличением количества поздних децелераций возрастала и степень тяжести ГИЭ ($p = 0,002$). Продолжительность КТГ-кривой с наличием децелераций также была прямо пропорционально связана со степенью ГИЭ и составила $36,1 \pm 20,4$, $40,8 \pm 24,9$ и $59,0 \pm 32,5$ мин, соответственно ($p = 0,05$), также

брадикардия и повторные поздние децелерации ассоциировались с тяжёлым течением ГИЭ. Не было выявлено связи между степенью ГИЭ и базальным ритмом, вариабельностью, наличием акцелераций.

При оценке кислотно-основного состояния (КОС) крови артерии пуповины было выявлено, что уровень рН при ГИЭ значимо ниже ($6,966 \pm 0,309$ против $7,269 \pm 0,074$, $p < 0,001$), а уровень лактата – значимо выше ($12,0 \pm 5,1$ против $5,8 \pm 2,7$ ммоль/л, $p < 0,001$), чем в группе сравнения. Уровень дефицита оснований при ГИЭ был значимо выше, чем в группе сравнения ($18,1 \pm 6,8$ против $7,9 \pm 4,1$, $p < 0,001$). Парциальное давление углекислого газа было значимо выше в крови артерии пуповины новорожденных с ГИЭ ($59,7 \pm 32,3$ против $41,7 \pm 8,8$, $p = 0,049$), тогда как парциальное давление кислорода было выше в группе сравнения ($28,1 \pm 28,3$ против $21,3 \pm 11,0$, $p < 0,001$).

Также были проанализированы отдаленные исходы последствий ГИЭ в возрасте 18 месяцев. Из 80 наблюдений доступными оказались 60 (75%). Из них ГИЭ I - 30, ГИЭ II - 22, ГИЭ III – 8. 86,7% детей, перенесших ГИЭ I степени, не имели клинических определяемых последствий в возрасте 18 месяцев. Напротив, в группе детей, перенесших ГИЭ II или III степени, значительно чаще имели место выраженные двигательные нарушения. 16 детей из группы ГИЭ II степени были здоровы в возрасте 18 месяцев. Двое детей с ГИЭ III степени умерли в перинатальном периоде. Учитывая, что по сравнению с ГИЭ I степени, последствия перенесенной ГИЭ II и III степени были более тяжелыми и сходными по тяжести ($p=0,011$), для анализа исходов последние две группы были объединены.

Для диагностики ГИЭ 2 и 3 степени предиктивным порогом отсечки является оценка по уровню рН $< 7,02$. Площадь под ROC-кривой составила 87%, чувствительность модели – 94%, специфичность – 62%. $BE > 19,2$. Площадь под ROC-кривой составила 84%, чувствительность модели – 97%, специфичность – 41,7%. $Лактат > 12,1$. Площадь под ROC-кривой составила 84%, чувствительность модели – 93%, специфичность – 50%.

Полученные данные позволили нам с помощью метода логистической регрессии рассчитать вероятность развития ГИЭ 2 и 3 степени на основе выявленных факторов по формуле:

$$P = 52,8486 - 8,0372 * pH + 0,3593 * |BE|$$

- При значении P более 0, вероятность ГИЭ высокая.
- При значении P менее 0, вероятность ГИЭ низкая.
- При значении P более 2, вероятность ГИЭ крайне высокая.
- При значении P менее -2, вероятность ГИЭ крайне низкая.

Также нами был произведен ROC-анализ для данной модели. Площадь под кривой составила 97,5%, чувствительность – 94,7%, специфичность – 90,9%.

Для анализа прогноза неврологических нарушений у новорожденных оценивались маркеры повреждения ЦНС из пуповинной крови: S100, BENF, NSE, G-FAP в основную группу вошли 90 (54,9 %) наблюдений, в группе сравнения - 74 (45,1%).

Полученные нами данные показали, что уровень G-FAP (глиальный фибриллярный кислый белок) в обеих группах оказался ниже диапазона измерения использованной тест-системы (0,1 нг/мл).

При анализе взаимосвязи S100, BENF, NSE с развитием ацидоза у новорожденного статистически значимые значения получены у S100, при $p=0,0028$.

С целью изучения взаимосвязи белков повреждения головного мозга, показателей кислотно-основного состояния и газового состава пуповинной крови нами был проведен линейный регрессионный анализ с оценкой отличий коэффициента корреляции. Полученные данные показали, что имеется обратная умеренная связь между уровнем белка S100 и концентрацией pH, в тоже время найдена прямая связь с BE и лактатом. Кроме того, обнаружена обратная умеренная связь NSE с уровнем pH и прямая связь с BE.

Также в основной группе была проанализирована концентрация S100, как наиболее информативного раннего маркера повреждения ЦНС. Было

выявлено, что увеличение концентрации белка S100 увеличивается степень ГИЭ.

Учитывая значимый прогноз в неврологическом статусе ГИЭ 2 и 3 степени, предиктивным порогом отсечки является оценка по уровню S100 >1,315. Площадь под ROC-кривой составила 87,0%, чувствительность модели – 84,6%, специфичность – 84,6%.

Особый интерес представляло изучение состояния плаценты у пациенток с развившейся гипоксией плода в родах. При анализе ворсинчатого дерева в основной группе в 23 (65,7%) наблюдениях имелось преобладание ветвящихся терминальных ворсин с повышением количества капилляров и синцитио-капиллярных мембран (преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов) умеренной и тяжелой степени (32-33 балла), что было достоверно чаще, чем в группе сравнения (11-40,7% наблюдений), $p=0,051$.

Морфологический комплекс, характерный преимущественно для паренхиматозной плацентарной недостаточности (наличие инфарктов различной степени давности, гематомы и кровоизлияния в межворсинчатое пространство, афункциональные зоны ворсинчатого дерева, выраженное увеличение количества синцитиальных почек, очаги склерозированных ворсин), чаще встречался в основной группе ($p=0,05$). Масса плаценты <10 перцентилей, напротив, в основной группе встречалась в 2,4 раза реже, чем в группе сравнения.

Кроме того, при анализе сочетанных изменений плаценты у пациенток основной группы были выявлены достоверные различия, которые проявлялись преобладанием гиперкапилляризации терминальных ворсин (средней и тяжелой степени) или патологической незрелостью ворсинчатого дерева над другими признаками плацентарной недостаточности.

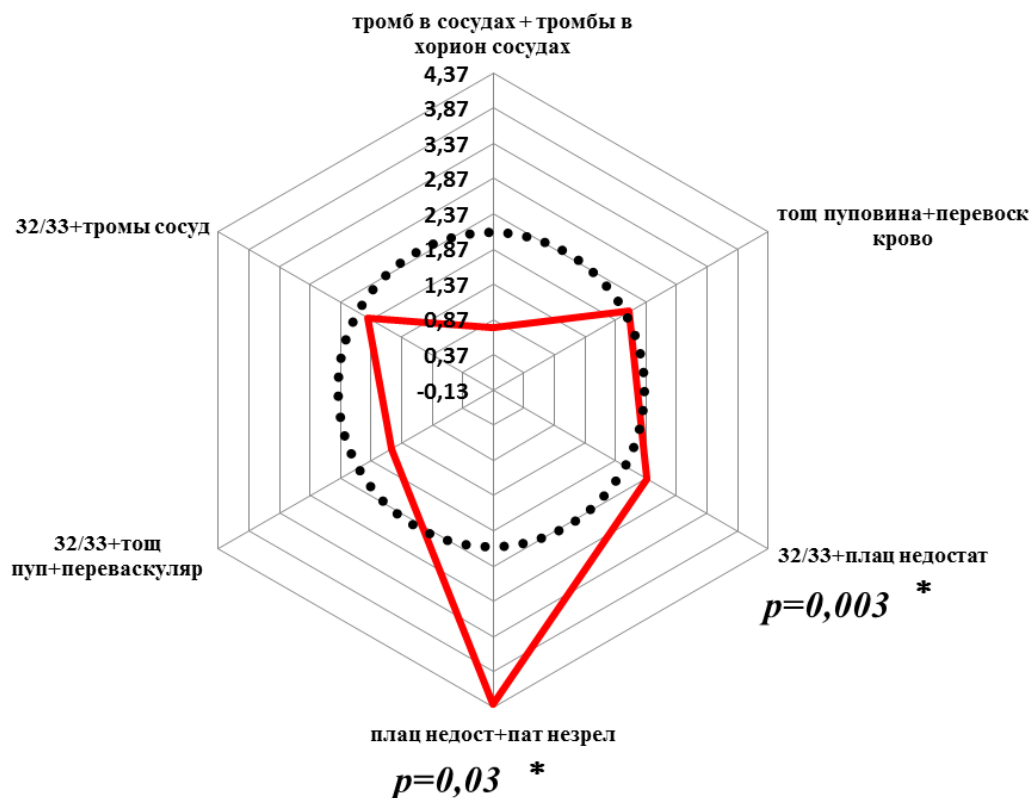


Рис. 3. - Диаграмма. Анализ сочетанного поражения пуповины и ворсинчатого дерева плаценты

Учитывая результаты морфологического исследования, указывающие на особенности плаценты, в зависимости от развития гипоксии плода в родах, было проведено иммуногистохимическое исследование. Используемые моноклональные антитела для определения следующих маркеров: VEGF, CD 105, CD 34, HIF 2 α , e-NOS, Otulin

VEGF экспрессировался в виде коричневого окрашивания в трофобласте и эндотелии сосудов. Максимальные значения (3 балла) получены в группе при развитии гипоксии плода в родах в трофобласте, так как он формирует гемато-плацентарный барьер и активно контактирует с материнской кровью, усиление его экспрессии имеет компенсаторный механизм для улучшения проницаемости и диффузии кислорода через

базальную мембрану. Увеличение VEGF приводит к избыточному ангиогенезу, как компенсаторной реакции при гипоксии.

CD 34 также является маркером ангиогенеза, указывающим на пролиферацию сосудов. При гипоксии плода в родах активно окрашивает эндотелий сосудов, которые формируют мелкие разветвленные сети, со значительным уменьшением диаметра сосудов. В данной ситуации мелкие сосуды сформированы по типу прекапилляров, в которых нарушается микроциркуляция, и возникает «сладж» синдром. Увеличение CD 34 указывает на формирование неполноценного микроциркуляторного русла.

CD 105 – эндоглин, который впервые был исследован в структурах мозга при гипоксии. CD 105 выраженная экспрессия в мембране цито- и синцитиотрофобласта, эндотелии кровеносных сосудов крупных ворсин, мембрана вневорсинчатого цитотрофобласта. Увеличение CD 105 указывает на компенсаторное повышение проницаемости гемато-плацентарного барьера при дефиците кислорода.

Экспрессия HIF 2 α присутствовала в виде мембранного и цитоплазматического окрашивания преимущественно цито- и синцитиотрофобласта ворсин, вневорсинчатого трофобласта, синцитиальных узелках, зонах пролиферации трофобласта, представленные нагромождением гиперхромных на поверхности ворсины, имеющую общую цитоплазму, децидуальных клеток, эндотелий сосудов ворсин, цитоплазме макрофагов, а также мезенхимальных клеток стромы. Так как плацента развивается в условиях гипоксии его экспрессия выражена слабо. В группе без гипоксии плода определялся в мембране трофобласта и цитоплазме в умеренном количестве (2 балла), при умеренной гипоксии плода его экспрессия увеличивалась до 3 баллов, однако при выраженном метаболическом ацидозе, вследствие декомпенсации, снижалась до 1 балла. Выраженное снижение HIF 2 α указывает на декомпенсацию функции плаценты при тяжелой гипоксии.

e-NOS улучшает проницаемость гемато-плацентарного барьера и эндотелия сосудов, компенсируя дефицит кислорода. При умеренной

гипоксии плода его экспрессия увеличивалась до 3 баллов, однако при выраженном метаболическом ацидозе, в следствие декомпенсации, отсутствовал.

Otulin резко повышается при гибели эмбриона и считается специфичным при неразвивающейся беременности. Определялся в цитоплазме и мембране макрофагов (клетки Кащенко - Гофбауэра), мембране и цитоплазме, цито и синцитиотрофобласта ворсин плаценты, эндотелии сосудов ворсин, децидуальных клетках и вневорсинчатого цитотрофобласта. Снижение Otulin или исчезновение экспрессии указывает на нарушение пролиферации и регенерации клеток. Без гипоксии плода окрашивал плаценту равномерно на 1 балл (трофобласт, цитоплазматическую мембрану, эндотелий, децидуальные клетки и не ворсинчатый цитотрофобласт). При гипоксии отмечалось неравномерное повышение экспрессии (0-1 балл), при тяжелой гипоксии - потеря экспрессии, особенно выражено исчезновение и мембранного окрашивания, что указывает на нарушение пролиферации и регенерации клеток.

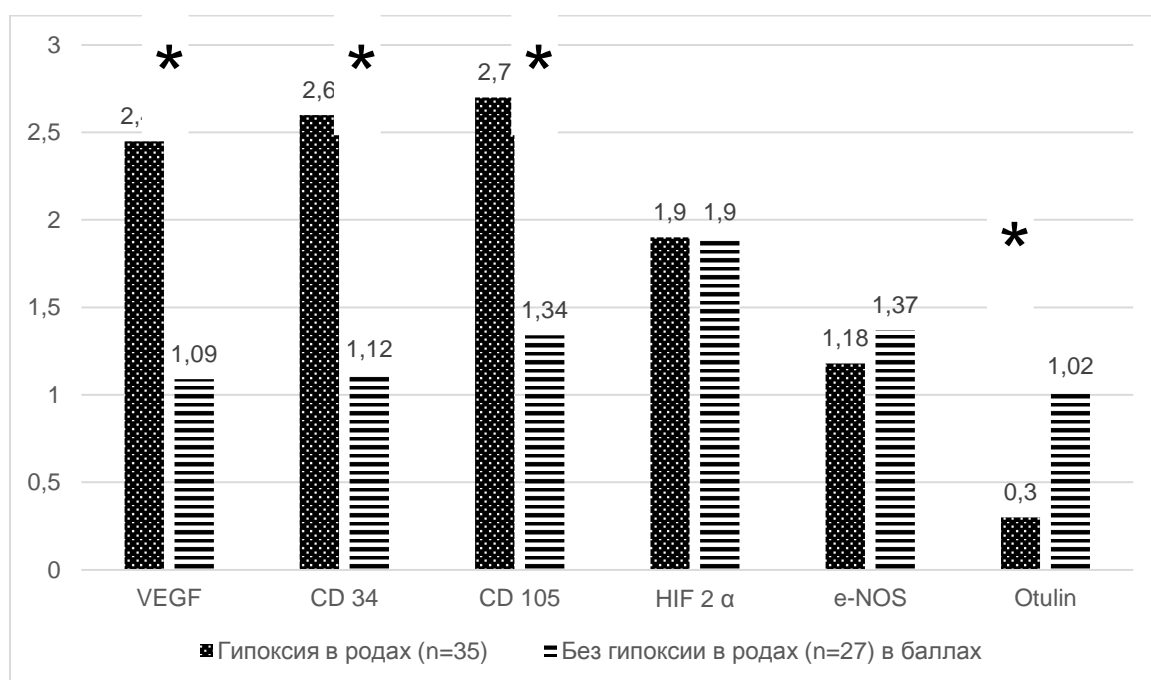


Рис. 4. - Результаты распределения иммуногистохимических маркеров в исследуемых группах

ВЫВОДЫ

1. Антенатальные факторы риска имеют низкую специфичность в отношении прогнозирования гипоксии плода в родах. С этой целью могут быть использованы интранатальные факторы риска (слабость родовой деятельности, родостимуляция окситоцином и маточная тахисистолия). Модель на основе интранатальных факторов риска и КТГ позволяет прогнозировать гипоксию плода с точностью 0,90 при чувствительности 0,93 и специфичности 0,78.
2. Наиболее частыми признаками дистресса плода, которые сочетаются с интранатальной гипоксией, являются: тахисистолия (43,7%), поздние децелерации (37%) и брадикардия (30,3%), которые в 60% наблюдений встречаются в сочетании. Наиболее высокая вероятность гипоксии плода при регистрации брадикардии, следующее место занимают повторные поздние децелерации. Третье место делят тахисистолия и низкая вариабельность базального ритма.
3. Кардиотокографические признаки дистресса плода коррелируют с клиническими данными: сроком беременности до 38 недель, 41 неделя и более и родостимуляцией окситоцином. Наиболее высокую вероятность привести к дистрессу плода имеет родостимуляция окситоцином.
4. Наиболее эффективными ультразвуковыми параметрами прогнозирования динамики родов и продвижения головки плода во втором периоде являются угол прогрессии, дистанция продвижения, расстояние до внутренней поверхности лона и промежности. При этом наиболее высокую чувствительность и специфичность демонстрируют угол прогрессии (0,79 и 0,63) и расстояние до промежности (0,85 и 0,80).
5. При самопроизвольных неосложненных родах среднее значение рН ($7,28 \pm 0,09$) значимо ниже, а уровень дефицита оснований ($7,4 \pm 3,07$ ммоль/л) и лактата ($5,42 \pm 2$ ммоль/л) выше, соответствующих показателей группы кесарева сечения до начала родов ($7,33 \pm 0,08$, $p < 0,001$; $2,8 \pm 1,7$ ммоль/л,

$p=0,007$ и $2,1\pm 0,8$ ммоль/л, $p < 0,001$). Значимых различий между кесаревым сечением до начала и во время родов не выявлено. Различия КОС крови в зависимости от метода родоразрешения следует учитывать при оценке состояния новорожденных.

6. Повышенная концентрация лактата в крови из артерии пуповины у новорожденных с низкими значениями рН, выраженным дефицитом оснований, повышенным уровнем pCO_2 и сниженным уровнем pO_2 закономерно отражает метаболический ацидоз вследствие гипоксии плода. При повышенной концентрации лактата в отсутствии других признаков метаболического ацидоза следует продолжить наблюдение для исключения других осложнений в неонатальном периоде.

7. Проведенный анализ показал, что предикторами развития наиболее неблагоприятных постгипоксических поражений (гипоксически-ишемической энцефалопатии 2 и 3 степени) являются показатели КОС артериальной пуповинной крови рН $< 7,02$; дефицит оснований $> 19,2$ ммоль/л; лактат $> 12,1$ ммоль/л и уровень белка S100 $> 1,315$ мкг/л (чувствительность 0,846, специфичность 0,846).

8. По данным морфологического исследования плаценты наиболее тяжелые неблагоприятные перинатальные исходы интранатальной гипоксии плода имеют место в наблюдениях с исходной субкомпенсированной плацентарной недостаточностью, проявляющейся незрелостью ворсинчатого дерева в сочетании с гиперкапилляризацией терминальных ворсин, нарушением ангиогенеза и повышением экспрессии CD 34 и CD 105.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для наиболее эффективной предикции и ранней диагностики нарушения состояния плода, а также прогнозирования постгипоксических нарушений у новорожденного рекомендовано применять комплекс методов, включающий клиническое обследование, кардиотокографию, ультразвуковое исследование,

определение лактата в крови из подлежащей части плода, кислотно-основного состава и уровня маркеров повреждения ЦНС в пуповинной крови.

2. Рекомендовано учитывать, что срок беременности 37 недель-37 недель и 6 дней, 41 неделя и более, избыточно высокая маточная активность и родостимуляция окситоцином являются клиническими факторами риска гипоксии плода в родах. Наиболее высокий риск представляет родостимуляция окситоцином.

3. При патологическом типе кардиотокографической кривой в родах в первую очередь необходимо исключить влияние модифицируемых интранатальных факторов (родостимуляция окситоцином и/или тахисистолия), что позволит снизить частоту гипоксических нарушений и необоснованного экстренного оперативного родоразрешения.

4. При оценке вероятности гипоксических нарушений по результатам кардиотокографического исследования рекомендовано учитывать их характер. Так наиболее высокий риск представляет брадикардия, следующее место занимают повторные поздние децелерации. Третье место делят тахисистолия и низкая вариабельность базального ритма.

5. При оценке динамики и прогнозировании исхода родов для плода рекомендовано использовать объективные критерии ультразвуковой диагностики, которые позволяют обосновать выбор оптимальной акушерской тактики. При этом значения уровня прогрессии более 128 градусов и расстояния до промежности менее 3 см являются предикторами успешного завершения родов через естественные родовые пути и, напротив, меньшие значения угла прогрессии и большее расстояние до промежности при необходимости экстренного родоразрешения являются критериями для выбора абдоминального пути.

6. Учитывая различия в референсных значениях, при интерпретации результатов определения КОС артериальной пуповинной крови плода следует учитывать метод родоразрешения: самопроизвольные роды или кесарево сечение до начала родов.

7. Нормальными значениями КОС артериальной пуповинной крови после родов являются рН >7,12; ВЕ <12,4; лактат <5,4 ммоль/л. Предикторами развития ГИЭ 2 и 3 степени являются рН <7,02; ВЕ >19,2; лактат >12,1 ммоль/л и уровень содержания белка S100 >1,315 мкг/л.
8. При повышенном уровне лактата и нормальных значениях рН и отсутствии дефицита оснований в артериальной пуповинной крови за новорожденным следует продолжить тщательное наблюдение в связи с повышенным риском осложнений не гипоксического генеза (обменные, инфекционные).
9. При использовании пробы скальп-лактат в широкой практике следует учитывать, что референсные значения портативных лактометров различаются в зависимости от используемой модели. При персистирующем сомнительном или начальных признаках патологического типа КТГ рекомендован забор крови для определения уровня лактата из подлежащей части, экстренное родоразрешение показано при уровне $\geq 5,9$ ммоль/л (лактометр Lactate Scout).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Определение кислотно-основного состояния пуповинной крови. Показания и техника. / **А.М. Приходько**, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология**. – 2018. – №5 – С.127-131.
2. Биомаркеры повреждения головного мозга у новорожденных / **А.М. Приходько**, А.Р. Киртбая, А.Ю. Романов, О.Р. Баев // **Неонатология**. – 2018. – №1. – С.70-76.
3. Значение определения белковых компонентов экзосомальных фракций крови рожениц при физиологических и осложненных гипоксией плода родов / **А.М. Приходько**, А.В. Евграфова, М.Ю. Высоких, М.В. Марей, Н.Н. Манухова, Е.В. Хомякова, О.Р. Баев // **Медицинский оппонент**. – 2022. – №2. – С.16-21.
4. Ультразвуковое исследование в родах техника и практическое применение / **А.М. Приходько**, А.В., О.Р. Баев, А.Ю. Романов // **Акушерство**

и гинекология. – 2019. - №6.- С.151-155.

5. Определение уровня рН и лактата крови из подлежащей части плода для оценки его состояния в родах / **А.М. Приходько**, А.Ю. Романов, А.В. Евграфова, Д.А. Шуклина // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**, – 2017. –Т16. - №6.- С.96-99.

6. Ультразвуковая диагностика положения головки плода в родах / **А.М. Приходько**, А.В., О.Р. Баев, А.Ю. Романов // **Акушерство и гинекология.** – 2019. - №3.- С.5-10.

7. Показатели кислотно-основного равновесия и газовый состав артериальной и венозной пуповинной крови в норме и при гипоксии плода / **А.М. Приходько**, А.Ю. Романов, А.В. Евграфова, Д.А. Шуклина, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология.** – 2019. - №2. – С.82-92.

8. Лактат крови артерии пуповины в зависимости от наличия ацидоза у новорожденного / **А.М. Приходько**, А.Ю. Романов, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология.** – 2020. - №5. – С.85-90.

9. Использование комбинации кардиотокографии и автоматического анализа сегмента ST электрокардиограммы плода для мониторинга его состояния в родах / **А.М. Приходько**, Е.М. Шифман, О.В. Еремина, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология.** – 2014. - №11. - С.49-56.

10. Клинико-морфологические особенности плаценты при острой внутриутробной гипоксии в родах / **А.М. Приходько**, О.В. Тысячный, А.В. Евграфова, Н.В. Низяева, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология.** – 2019. - №12. - С.96-104.

11. Верификация результатов пробы скальп-лактат при использовании портативного лактометра / **А.М. Приходько**, О.В. Тысячный, А.В. Евграфова, Н.В. Низяева, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология.** – 2020. - №7. - С.87-92.

12. Современные принципы кардиотокографии в родах / **А.М. Приходько**, О.В. Тысячный, А.Ю. Романов, М.Д. Гапаева, О.Р. Баев // **Медицинский совет.** – 2020. - №3. - С.90-97.

13. КОС и газовый состав крови в зависимости от использования эпидуральной аналгезии в родах через естественные родовые пути / **А.М. Приходько**, О.В. Тысячный, А.В. Евграфова, С.В. Письменский, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология**. – 2019. - №5. - С.70-76.
14. Ультразвуковые критерии оценки продолжительности самопроизвольных родов через естественные родовые пути / **А.М. Приходько**, А.Ю. Романов, А.И. Гус, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология**. – 2020. - №10. - С.135-140.
15. Взаимосвязь кислотно-основного состава пуповинной крови с риском развития гипоксическо-ишемической энцефалопатией / **А.М. Приходько**, А.Ю. Романов, О.В. Тысячный, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология**. – 2021. - №4. - С.90-97.
16. Показатели кислотно-основного состояния артериальной пуповинной крови при самопроизвольных родах и кесаревом сечении / **А.М. Приходько**, А.В. Евграфова, А.Ю. Романов, Д.Н. Дегтярев, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология**. – 2019. - №6. - С.82-88.
17. Взаимосвязь параметров кардиотокографии с риском развития гипоксическо-ишемической энцефалопатии у новорожденного / **А.М. Приходько**, А.В. Евграфова, А.Ю. Романов, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология**. – 2021. - №4. - С.80-85.
18. Особенности адаптации плода к кардиотокографическому исследованию как критерий оценки его состояния / **А.М. Приходько**, В.В. Логинов, Д.Г. Давыдов, Д.Н. Дегтярев, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология**. – 2021. - №3. - С.138-144.
19. Состояние и перспективы внедрения технологий искусственного интеллекта в акушерско-гинекологическую практику / Сухих Г.Т., **А.М. Приходько**, В.В. Логинов, Д.Г. Давыдов, Е.Л. Шешко, Е.В. Шмыхова, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология**. – 2021. - №2. - С.5-12.

Другие научные издания

20. Перспективы новых методов фетального мониторинга / **А.М. Приходько**, О.В. Еремина, А.И. Гус, Р.Г. Шмаков, О.Р. Баев // VII Международный конгресс по репродуктивной медицине. Сборник тезисов М., - 2013- С.134-135.
21. Comparison of cord blood lactate measurement by gas analyzer and portable devices / A.Yu Romanov., **А.М. Prikhodko**, D.A. Shuklina, O.V. Tsyachnyi, O.R. Baev., G.T. Sukhikh // Perinat. Med. 2019 Dec 10 DOI: 10.1515/jpm-2019-0357
22. Кардиотографический мониторинг состояния плода в родах / **А.М. Приходько**, Р.Г. Шмаков, С.В. Павлович, А.В. Евграфова, О.Р. Баев // Учебное пособие. - Москва. – 2018. ISBN 978-5-9500083-3-7

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ - всемирная организация здравоохранения
- ГИЭ - гипоксическо-ишемическая энцефалопатия
- ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ВЖК - внутри-желудочковые кровоизлияние
- ДЦП - детский церебральный паралич
- ЗРП - задержка роста плода
- ИМТ - индекс массы тела
- КОС - кислотно-основной состав
- КС - кесарево сечение
- КТГ - кардиотокография
- МПК - маточно- плацентарный кровоток
- ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
- ПИТ - палата интенсивной терапии
- ПА - перинатальная асфиксия
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ЦНС- центральная нервная система
- ЭА - эпидуральная анальгезия

ЭКГ - электрокардиография
ACOG - Американское общество акушеров-гинекологов
AoP - Угол прогрессии
FIGO - всемирная федерация акушеров-гинекологов
PD - Дистанция прогрессии
PGF - плацентарный фактор роста
HIF 1 a - фактор, индуцирующий гипоксию
HPD - Расстояние до промежности
HSD - Расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения
RCOG - Королевский колледж акушерства и гинекологии
Lact - концентрация лактата измеренная прибором lactat Scout
ISUOG - Международное сообщество ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии
G-FAP - глиальный фибриллярный кислый белок
BDNF - мозговой нейротрофический фактор
NSE - нейронспецифическая энолаза
PIGF- фактор роста плаценты
VEGF - фактор роста эндотелия сосудов
TNF - фактор некроза опухоли
IL – II a - интерлейкин II- 1a,
e-NOS - эндотелиальная NO синтаза