

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА,  
ГИНЕКОЛОГИИ И  
ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

*На правах рукописи*

**ПРИХОДЬКО**  
**Андрей Михайлович**

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

3.1.4. - Акушерство и гинекология

**Диссертация**  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:  
**д.м.н. проф. Баев О.Р.**

Москва – 2022

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА В РОДАХ.....	13
1.1. Современные представления о гипоксии плода. ....	13
1.2. Инструментальные и лабораторные методы оценки состояния плода в родах .....	17
1.3. Биомаркеры гипоксического повреждения головного мозга у новорожденных. ....	54
1.4. Морфофункциональное состояние плаценты у женщин с гипоксией плода. .....	63
ГЛАВА 2. ....	72
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	72
2.1. Клиническая характеристика обследованных женщин .....	74
2.2. Методы исследования.....	83
2.3. Статистическая обработка данных.....	91
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	93
3.1. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДА В РОДАХ ПО КЛИНИЧЕСКИМ ДАНЫМ И РЕЗУЛЬТАТАМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	93
3.1.1. Антенатальные и интранатальные факторы риска гипоксии плода в родах.....	93
3.1.2. Взаимосвязь клинических данных и показателей кардиотокографии в родах.....	113
3.1.3. Ультразвуковая оценка динамики родов по уровню положения головки плода.....	122
3.2. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	131

3.2.1. Показатели кислотно-основного состояния артериальной пуповинной крови .....	131
3.2.2. Взаимосвязь уровня лактата в артерии пуповины с наличием ацидоза у новорожденного .....	136
3.2.3. Определение концентрации лактата в крови из головки плода для верификации гипоксии в родах .....	138
3.2.4. Прогнозирование гипоксическо-ишемической энцефалопатии у новорожденного по данным интранатальной кардиотокографии и кислотно-основного состояния пуповинной крови. ....	144
3.3. ОЦЕНКА ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РЕЗУЛЬТАТЕ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ С ПОМОЩЬЮ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ.....	156
3.4. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА .....	161
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	179
Алгоритм оценки состояния плода в родах .....	210
ВЫВОДЫ .....	211
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	212
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	215
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	217

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы**

Асфиксия является главной причиной перинатальной смертности. При этом в структуре ее интранатальных причин первое место занимает гипоксия плода. Кроме того, гипоксия плода является одной из основных причин осложненного течения раннего неонатального периода и тяжелых отдаленных последствий в форме неврологических нарушений. Несмотря на снижение частоты тяжелой интранатальной гипоксии плода в XX веке, в настоящее время она встречается в 0,5 - 5% [1]. Использование кардиотокографии в родах позволяет снизить перинатальную заболеваемость, однако увеличивает частоту оперативного родоразрешения. До конца не решенными остаются вопросы классификации, времени принятия решения и тактики при определенном типе кривой КТГ [14]. Поэтому введение новых методов, таких как прямая ЭКГ плода и забор крови из предлежащей части разработаны для улучшения оценки состояния плода в родах и снижения частоты родоразрешающих операций [27]. При подозрении на дистресс плода, использование инвазивной диагностики для определения концентрации лактата в крови из предлежащей части позволяет определить развитие ацидоза, что сокращает время принятия решения о способе родоразрешения, однако использование разных типов приборов требует их стандартизации и определения нормативных значений [135]. При дистрессе плода в родах или низкой оценке по шкале Апгар, для диагностики гипоксии необходимо проводить забор крови из артерии пуповины. Определение КОС пуповинной крови используется для уточнения взаимосвязи между особенностями ante- и интранатального состояния плода и гипоксическими нарушениями у новорожденного [169], а также может быть использовано для прогнозирования развития неврологического дефицита у детей в возрасте трех

лет [173]. По данным литературы, для предикции последствий гипоксического повреждения головного мозга имеется широкая панель биомаркеров [182], 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 [188].

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 подлежащей 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 [291, 293]. Однако до настоящего времени остаются недостаточно изученными вопросы применения ультразвуковых параметров для решения вопроса о выборе тактики родоразрешения при гипоксии плода.

Основная роль в обеспечении плода кислородом принадлежит плаценте [237, 239]. При нарушении ангиогенеза компенсаторные возможности плаценты неспособны обеспечивать нормальный рост и развитие плода. Остается недостаточно изученным вопрос о компенсаторных возможностях плаценты в родах при нормальном росте плода в течение беременности, так как во время родов вследствие маточных сокращений маточно-плацентарный кровоток постоянно меняется. Исследование морфологических и иммуногистохимических особенностей плаценты может обнаружить признаки декомпенсации её функции в процессе родов.

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 в тяжелой асфиксии.

### **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 предлежащей 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 предлежащей головки 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.

### **Апробация работы**

Обсуждение диссертации состоялось на конференции сотрудников родильного отделения (3 июня 2022 года), заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (6 июня 2022 года, протокол №4).

### **Внедрение результатов работы**

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность родильного отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты проведенной работы используются в практической деятельности ФГБУ «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. Результаты исследования использованы при подготовке учебного пособия «Кардиотокографический мониторинг состояния плода в родах» и клинических рекомендаций «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери».

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования.**

Достоверность полученных результатов исследований определяется достаточным (репрезентативным) объемом выборки обследованных пациентов и качеством исследований, проведенных современными методами клинической лабораторной и инструментальной 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-практической конференции «Акушерский Консилиум» (Москва, 2020), Научно-практической онлайн-конференции «Акушерский Консилиум» (Москва, 2021), Научно-практической онлайн-конференция «Акушерский Консилиум» (Москва, 2022).

#### **Личное участие автора.**

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

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 257 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав результатов исследования, 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.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА В РОДАХ

(Обзор литературы)

## 1.1. Современные представления о гипоксии плода.

Гипоксия плода – это комплекс изменений в организме плода под влиянием нарушения снабжения кислородом органов и тканей или его неадекватной утилизации (определение ВОЗ). Основной причиной интранатальной и неонатальной гибели является гипоксия плода [1]. В 1988 г. E. Blair в своем исследовании показал, что более 50% наблюдений с ДЦП обусловлено интранатальной гипоксией [2].

До 13 недель беременности органогенез и формирование систем плода (нервная, пищеварительная, выделительная) происходят в анаэробных условиях. По мере прогрессирования беременности плод начинает потреблять кислород для нормального развития и органогенеза, однако снижение доставки кислорода от плаценты к плоду оказывает значительное влияние на его анатомо-морфологическое развитие.

Гипоксию плода делят в зависимости от причины, времени и механизма развития. По её продолжительности разделяют на острую, подострую и хроническую гипоксию. В перинатальном периоде на гипоксию возникшую антенатально, интранатально или постнатально [3]. В зависимости от вызвавшей причины:

- гемическая (при врожденном или наследственном дефекте связывания кислорода гемоглобином или анемии плода);
- гипоксическая (при снижении оксигенации крови у плода);
- циркуляторная (возникает при нарушении транспорта кислорода к тканям и органам у плода);

- тканевая (при нарушении потребления кислорода тканями организма).

В зависимости от уровня возникновения гипоксии J. Kingdom и P. Kaufman (1997) разделили на:

- 1) преплацентарная (материнская) при наличии заболеваний у матери, в следствие которых ухудшается доставка кислорода,
- 2) маточно-плацентарная – возникает вследствие нарушения плацентации и изменений в спиральных артериях, когда снижается поступления крови к плаценте,
- 3) постплацентарная гипоксия – возникает при снижении маточно-плацентарного кровотока, нарушении целостности матки, компрессии сосудов пуповины, тромбозе её артерий [4, 5].

Выделяют три группы этиологических факторов влияющих на состояние плода - это материнские, плодовые и плацентарные. Материнские факторы развития гипоксии плода – это тяжелая экстрагенитальная патология женщины (заболевания сердечно-сосудистой системы, системы крови, бронхолегочные заболевания), компрессия нижней полой вены, шок различной этиологии, интоксикация, массивная кровопотеря.

Плодовые факторы: внутриутробные пороки развития плода, гемолитическая болезнь, тяжелая анемия, генерализованная инфекция.

Плацентарные факторы гипоксии (патология пуповины и плаценты): нарушение инвазии трофобласта в первом триместре нарушает ангиогенез плаценты и, как следствие, формируется задержка внутриутробного развития плода, ведет к аномальной плацентации (предлежание, вращение), инфаркты плаценты также снижают кровоток и являются факторами риска гипоксии. Наличие узлов пуповины, оболочечное или краевое прикрепление изменяют кровоток от плаценты к плоду [6].

Широкое использование эпидуральной анестезии и утеротоников изменяет нормальное течение родов. Использование разнообразных групп

лекарственных препаратов в родах оказывает влияние на плод, что приводит к изменению его состояния и увеличивает риск развития гипоксии. В 2013 году М. Kumar с соавт, исследовав исходы применения эпидуральной анальгезии в родах, показали возрастание риска респираторных нарушений у новорожденного в 1,76 раза [7]. Однако в своей работе Е. Caliskan (2009) отметил отсутствие динамики изменений парциального давления кислорода крови во время родов (при сравнении первого и второго периодов) и применения ЭА [8].

Использование утеротоников является значимым фактором, оказывающим влияние на состояние плода. В современной литературе отсутствуют достоверные данные, однако К. R. Simpson (2008), отметил снижение сатурации плода в родах на 30% при увеличении количества маточных сокращений от 6 и более за 10 мин [9].

По данным D. Mota-Rojas (2005), отмечалось, что при использовании утеротоников возрастало число маточных сокращений, и снижалась ЧСС плода, при этом чаще менялся характер околоплодных вод, возрастал риск мекониальной аспирации и интранатальной гибели плода [10]. Дальнейшее исследование окситоцина на популяции животных показало увеличение частоты ацидоза тяжелой степени у новорожденных [11].

Основные причины развития гипоксии плода:

1. Гипотония после эпидуральной анальгезии или аорто-ковальной компрессии.
2. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
3. Компрессия сосудов пуповины.
4. Пороки плода или ЗРП.
5. Другие причины (тромбозы сосудов пуповины или плаценты, ложный узел пуповины).

Снижение поступления кислорода от плаценты к плоду приводит к централизации кровообращения, происходит усиление кровотока к головному мозгу, сердцу и печени плода, с прогрессирующим снижением периферического кровообращения и развитием ацидоза. При метаболическом ацидозе происходит дальнейшее изменение обменных процессов с переходом на анаэробный гликолиз. На первом этапе плод может компенсаторно увеличивать ЧСС для улучшения оксигенации, однако при декомпенсации ЧСС плода снижается и сокращается скорость кровотока в микроциркуляторном русле, затем, вследствие стаза крови, нарушается газообмен. Это приводит к отеку тканей и кровоизлияниям в жизненно важные органы [12].

Длительное снижение кислорода в крови плода истощает компенсаторные механизмы, снижает оксигенацию и увеличивается парциальное давление углекислого газа, что усиливает метаболический ацидоз. Централизация кровообращения приводит к повреждению, в первую очередь, почек и надпочечников плода, что приводит к снижению уровня катехоламинов и АД. Активация эндотелиальной NO-синтазы приводит к периферической вазоконстрикции, депонированию крови и к снижению скорости кровотока в средней мозговой артерии плода, вследствие нарушения перфузии развивается гипоксическо-ишемическое повреждение головного мозга [13]. При подострой гипоксии, вследствие периодического сдавливания сосудов пуповины, снижение артериального давления у плода и повреждение структур головного мозга происходит без значительных изменений КОС в сосудах пуповины [14]. При длительно протекающей гипоксии в жизненно важных органах плода развивается ишемия и некроз, что приводит к его гибели [15].



## 1.2. Инструментальные и лабораторные методы оценки состояния плода в родах

На исход родов оказывает влияние не только акушерская тактика, но и эффективность методов оценки состояния плода. Специфичность, своевременность и правильная интерпретация полученных результатов позволяет улучшать неонатальные результаты. Несмотря на то, что в родах последовательность методов оценки плода может быть иной, ниже будут изложены инструментальные и лабораторные методы.

Кардиотокографический мониторинг является в современном акушерстве «золотым стандартом» для оценки состояния плода в родах и обязательным методом обследования плода у беременных и рожениц. В акушерскую практику выслушивание сердцебиения плода ввел В. Mayer 1818 г., он описал свое наблюдение следующим образом: «Прикладывая ухо к животу беременной женщины незадолго перед родами, с уверенностью можно узнать, жив плод или нет». Впервые статья о регистрации электрокардиограммы плода, которая проводилась с помощью абдоминального и влагалищного электродов, была опубликована в 1906 году. Однако данный метод позволял регистрировать желудочковый комплекс ЭКГ плода, в то время как остальные элементы не определялись. В 60-х годах XX века впервые показали возможность выявления нарушений сердечного ритма плода, а также диагностики острой гипоксии в родах при использовании электрокардиографии. Также было показано, что отсутствие акцелерации и наличие повторяющихся урежений сердцебиения плода характеризовали фазу, непосредственно предшествующую его гибели, и были связаны со снижением парциального давления кислорода в крови и снижением рН [16]. Поздние децелерации присутствовали в 84% случаев гибели плода. Обнаружение большого числа поздних децелераций было связано с

четырёхкратным увеличением риска ДЦП, а снижение variability с трехкратным увеличением [17].

КТГ является основным методом оценки состояния плода в родах путем регистрации его ЧСС и их изменений в зависимости от наличия сокращений матки, состояния матери, воздействия внешних факторов или активности самого плода. С помощью кардиотокографии ЧСС плода определяется через брюшную стенку матери по принципу ультразвукового доплера. Ультразвуковые волны отражаются от сокращающихся клапанов сердца плода и от пульсирующего потока крови, изменяясь по частоте. Далее сигнал идет к датчику, определяющему изменение частоты отраженного звука, затем сигнал редактируется сравниваясь с предыдущим сигналом (автокорреляция) и записывается на ленту [18], [19].

Однако КТГ имеет недостаточную специфичность относительно диагностики острой гипоксии плода. Данный метод предоставляет достоверную информацию о насыщении кислородом крови плода в том случае, если гипоксия плода отсутствует, однако меняющийся характер кривой не всегда указывает на наличие гипоксии [20]. В когортном исследовании Ghi T. (2018) не было связи между типом КТГ и ацидозом у новорожденных, а также артериовенозной разницей рН [21]. Специфичность КТГ для прогнозирования ДЦП является низкой, зарегистрированный уровень ложноположительных результатов достигает 99,8% [17]. Непрерывный мониторинг состояния плода в родах может приводить к повышению частоты влагалищного и абдоминального оперативного родоразрешения без снижения уровня перинатальной смертности [22], что требует применения дополнительных методов диагностики состояния плода и подтверждение ацидоза. Однако, в группе высокого риска при проведении непрерывного КТГ-мониторинга улучшаются перинатальные исходы. Также имеется положительная корреляция между типом кривой КТГ и характером

повреждения ЦНС новорожденного подтвержденным на МРТ. При анализе данных КТГ в 18,75% наблюдений у плодов не было признаков гипоксии [14]. При использовании инвазивных методов снижается риск неоправданного оперативного родоразрешения и повышается частота благоприятных исходов родов [23].

В зависимости от факторов риска необходимо проводить периодическую или непрерывную регистрацию КТГ [24]: наличие рубца на матке, сахарный диабет у матери, неправильное положение плода, многоплодная беременность, антенатальное нарушение состояния плода по данным КТГ, преждевременные или запоздалые роды, изосенсибилизация по системе АВ0 или резус фактору, родостимуляция окситоцином, проведение анестезии в родах, преэклампсия, много- или маловодие, нарушение кровотока в системе мать-плацента-плод, задержка роста плода, аномалии родовой деятельности, в том числе затяжные роды, сомнительные результаты аускультации сердечного ритма плода, мекониальный характер околоплодных вод, гипертермия в родах.

Оценивать ЧСС плода можно с помощью внутрикожного-электрода, накладываемого на кожу предлежащей части плода. Использование данного метода позволяет проводить более точную оценку интервалов R-R между сердечными циклами, однако с экономической точки зрения он является менее эффективным, поскольку требует использования одноразового электрода [25], [26]. Следует отметить, что проведенные ранее исследования при анализе исходов родов в перинатальном периоде не выявили отличий в при применении не прямой КТГ или прямой ЭКГ плода [27].

Проводить анализ КТГ без регистрации маточных сокращений невозможно, поскольку необходимо установить связь между изменениями ЧСС (акцелерация, децелерация) с сокращениями матки. Следовательно,

необходимо одновременное использование доплеровского и токографического датчиков для интерпретации результатов КТГ [28], [29].

Кроме того, оценка КТГ основана на визуальной модели сердечного ритма, отображаемой на миллиметровой бумаге [30], следовательно изменение масштаба записи или скорости лентопротяжки значительно искажает интерпретацию данных.

Выбор классификации КТГ является основополагающим, поскольку в зависимости от ее критериев решается дальнейшая тактика. Несмотря на существование множества классификаций КТГ, на сегодняшний день отсутствует единое мнение относительно её интерпретации, поскольку в разных медицинских сообществах имеют место различные подходы к определению типа кардиотокограммы. В современном акушерстве для оценки параметров КТГ наиболее часто используются следующие классификации: Американского общества акушеров-гинекологов (ACOG) [31], Королевского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG) [32], и всемирной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) [33]. Во всех классификациях КТГ-кривых при анализе ее разделяют в зависимости от основных параметров на нормальный тип, сомнительный и патологический. При анализе параметров кривой КТГ, в зависимости от используемой классификации и специалиста проводившего оценку, расхождения составляют от 37 до 75%, а различие в трактовке результатов при первой и второй расшифровке тем же экспертом достигает 28% [34]. При анализе сомнительного типа расхождения достигали 60%, а общая частота ошибочного диагноза – до 75% [35].

В связи с этим в 2015 году всемирной федерации акушерства и гинекологии была усовершенствована классификация КТГ. Анализ данной классификации КТГ начинается с базовых определений (базальная линия, вариабельность, децелерации, акцелерации, и маточные сокращения), на основе этого анализа КТГ кривую относят к одному из трех типов в

соответствии с классификацией. Анализ КТГ следует начинать с определения базальной частоты сердечных сокращений.

Базальная частота – средний уровень ЧСС на горизонтальных участках КТГ-кривой с наименее выраженными колебаниями. Базальный ритм рассчитывается за 10-минутный период, выражается в уд/мин [36]. Средняя частота сердечных сокращений плода считается результатом баланса между симпатической и парасимпатической системами, воздействующими на клетки водителя ритма. В этой концепции симпатическая система – это фактор ускорения ЧСС, а парасимпатическая система – урежения ЧСС, опосредованный вагусным влиянием. Также регуляция ЧСС плода находится под контролем артериальных хеморецепторов, продолжительная гипоксия, гиперкапния с повышением уровня лактата в крови и тяжелым метаболическим ацидозом вызывает длительное снижение частоты сердечных сокращений [37]. Прямая базальной линии проводится на среднем уровне горизонтальных невысоких осцилляций, в отсутствии маточных сокращений и шевелений плода, при амплитуде колебаний осцилляций ниже 15 уд/мин не менее 2 мин [38]. Нормальная базальная ЧСС составляет от 110 до 160 уд/мин. ЭА в родах может сопровождаться повышением температуры тела роженицы и, следовательно, тахикардией у плода [39]. Другие частые причины тахикардии это использование лекарственных препаратов, таких групп как бета-адреномиметики (сальбутамол, гексопреналин, фенотерол) [40] и М-холинолитики (атропин, скополамин), а также наличие аритмии у плода в виде суправентрикулярной тахикардии или трепетания предсердий.

Брадикардия – базальная ЧСС ниже 110 уд/мин в промежутке времени более 10 минут. Материнская гипотермия, введение бета-блокаторов и нарушение ритма у плода (атриовентрикулярная блокада) – частые причины брадикардии у плода [41]. Снижение ЧСС плода ниже 80 ударов в минуту указывает на неблагоприятный прогноз для плода [42].

Тахикардия - базальная ЧСС выше 110 уд/мин в промежутке времени более 10 минут. Наиболее частые причины тахикардии: гипертермия у матери или хориоамнионит. Реже тахикардия связана с внутриутробным инфицированием или нарушением функции головного мозга плода [43].

Вариабельность – это изменения ЧСС плода в минутном отрезке времени, определяемые изменением амплитуды осцилляций (разница между самым высоким и низким пиком – ширина полосы). Изменение variability является важным показателем сердечно-сосудистой функции и, по-видимому, в значительной степени регулируется вегетативной нервной системой. Нормальная variability – амплитуда 5-25 уд/мин. Сниженная variability – снижение амплитуды ниже 5 уд/мин в промежутке времени более 50 минут [44] или децелерации с потерей внутренней variability – более 3 минут [45]. Наиболее частой причиной снижения variability является использование лекарственных веществ влияющих на ЦНС плода (кортикостероиды, анальгетики, сульфат магния) [46], однако снижение variability, сохраняющееся в течение 50 мин., является диагностическим признаком развития ацидоза и предиктором гибели плода [47]. Сниженная variability увеличивает вероятность рождения новорожденного с метаболическим ацидозом [48]. Повышенная variability (сальтаторный ритм) – амплитуда превышает 25 уд/мин в промежутке времени более 30 минут. Патофизиология сальтаторного ритма связана с патологией пуповины, но также он может быть связан с повторяющимися децелерациями, тогда гипоксия/ацидоз развиваются очень быстро.

Акцелерации – увеличение ЧСС плода на 15 и более уд/мин, в течение 15 и более секунд, продолжительностью не более 10 минут. Кребс и коллеги (1982) проанализировали электронные записи сердечного ритма почти у 2000 здоровых плодов и обнаружили спорадические ускорения во время родов у 99,8% [49]. Увеличение ЧСС плода в течение первых или последних 30 минут

во время родов является благоприятным признаком состояния плода и указывает на отсутствие ацидоза. Отсутствие акцелераций во время родов не является неблагоприятным признаком, если только не совпадает с другими неблагоприятными изменениями [50]. Запись акцелераций, совпадающих с сокращениями матки, особенно на втором периоде родов, наиболее вероятно указывает на запись сердечного ритма женщины, так как у плода в этот момент более характерно снижение ЧСС [51].

Децелерации – снижение ЧСС плода на 15 и более уд/мин, в течение 15 сек и более, продолжительностью не больше 10 минут. Подразделяются на ранние, переменные и поздние. Децелерации делятся в зависимости от взаимосвязи со схваткой и времени возникновения на ранние, поздние или переменные, от количества – на повторные (более 50% маточных сокращений) или не повторные. Основная причина возникновения децелераций во время родов – это сниженная оксигенация плода.

Ранние децелерации – это одинаковые по размеру и форме (униформные) урежения сердцебиения плода, начало и окончание которых совпадают с сокращениями матки. Они возникают в конце 1-го, начале 2-го периода родов, связаны со сдавлением головки плода во время схватки, что вызывает активацию блуждающего нерва и в результате чего стимуляцию твердой мозговой оболочки, все это опосредует замедление сердечного ритма. Степень замедления пропорционально силе сокращения и редко опускается ниже 100–110 ударов в минуту или на 20–30 ударов в минуту ниже базального уровня. Если ранние децелерации регистрируемые во время родов и не связаны с тахикардией, потерей переменности или другими изменениями частоты сердечных сокращений плода, то они не указывают на гипоксию/ацидоз плода или низкую оценку по шкале Апгар [52].

Переменные децелерации (V-образные) – децелерации различного размера, формы и отношения к сокращению матки, которые проявляются

быстрым падением (начало пика менее 30 секунд) и быстрым восстановлением до базальной линии, с хорошей вариабельностью вне децелерации. Развиваются в следствии компрессии пуповины, в случае окклюзии только вены (неполная окклюзия пуповины) то перед и после децелерации наблюдаются пре и пост децелерационные учащения. Хорошая вариабельность между децелерациями говорит о восстановлении оксигенации плода [33], [53]. В исследовании более чем 7000 записей на КТГ мониторе, вариабельные децелерации были выявлены в 40% случаев, при открытии шейки матки 5 см, и в 83% к концу первого периода родов [54]. Вариабельные децелерации редко связаны с выраженной степенью гипоксии/ацидоза плода, если не развивается U-образный компонент, нет снижения вариабельности в пределах децелерации и/или их продолжительность превышает 3 минуты (пролонгированные децелерации) [55, 56]. Вариабельные децелерации представляют собой реакцию сердечного ритма плода на изменение артериального давления из-за сдавления пуповины, либо изменения оксигенации.

Поздние децелерации (V или U-образные, с/без снижения вариабельности) – униформные децелерации с постепенным началом и/или постепенным возвращением к базальной линии (между началом и пиком или пиком и окончанием децелерации проходит более 30 секунд) с/без снижения вариабельности в пределах децелерации. Характерным признаком поздней децелерации является ее начало не ранее 20 секунд от начала схватки. Поздние децелерации возникают в результате снижения маточно-плацентарного кровотока, низкие концентрации кислорода активируют хеморецепторы дуги аорты, вследствие чего повышается парасимпатическая активность и активность блуждающего нерва. Возникает гипоксическая гипоксия, связанная в первую очередь с уменьшением доступности кислорода, а затем ишемическая гипоксия, связанная с нарушением кровотока.



Если вне схватки не происходит восстановления оксигенации крови, развивается ишемия миокарда и стимуляция блуждающего нерва. На КТГ это проявляется снижением вариабельности и тахикардией [57]. Любой процесс, вызывающий гипотонию у матери, чрезмерную сократительную активность матки или плацентарную недостаточность может вызвать поздние децелерации. Самыми распространенными источниками являются гипотония после эпидуральной анальгезии и тахисистолия вследствие стимуляции окситоцином. Соматические заболевания женщины, такие как гипертония, диабет и сосудистые нарушения коллагена могут вызвать хроническую плацентарную недостаточность.

Пролонгированные децелерации – децелерации продолжительностью более 3 минут. Причина пролонгированных децелераций – снижение доставки кислорода от плаценты к плоду. Эпидуральная анальгезия [58] во время родов в 1% наблюдений связана с пролонгированными децелерациями, гипоперфузия матери или гипоксия роженицы по любой причине, судороги, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, узел пуповины или выпадение петель пуповины, также могут быть причинами снижения ЧСС плода. Пролонгированным децелерациям зачастую предшествуют вариабельные децелерации. Децелерации более 5 минут, с базальной частотой ниже 80 уд/мин и сниженной вариабельностью в пределах децелерации связаны с острой гипоксией/ацидозом и требуют экстренного родоразрешения [59].

Повторные децелерации – децелерации сочетающиеся с более чем 50% маточных сокращений [60].

Синусоидальный тип – регулярный сигнал, напоминающий синусоидную волну, гладкий и волнистый, амплитудой от 5 до 15 ударов в минуту и частотой от 3 до 5 циклов в минуту, продолжительностью более 30 минут и отсутствием акцелераций. Синусоидальной тип связан с тяжелой

патологией плода: фето-фетальным трансфузионным синдромом при двойне, анемией при резус сенсбилизации, разрывом vasa praevia или отслойкой плаценты [61]. Он также встречается при острой гипоксии плода, инфекционных поражениях, пороках развития сердца плода, гидроцефалии и гастрошизиса.

Во втором периоде родов децелерации встречаются практически повсеместно. Согласно данным исследования, только 1,4 % из более чем 7000 родов отсутствовали децелерации во втором периоде родов [54]. Компрессия пуповины и головки плода считается причинами децелераций и брадикардии [62]. Длительное снижение сердечного ритма плода за 10 минут до влагалищных родов в 50% связаны с мертворождением и неонатальной смертью.

Spong и соавторы (1998) [63] проанализировали характеристики переменных децелераций у плода во втором периоде родов и обнаружили, что при увеличении количества децелераций амплитудой  $<70$  ударов в минуту, увеличивалось количество новорожденных с оценкой по шкале Апгар ниже 5 баллов. Во втором периоде родов [64] исходная частота сердечных сокращений плода  $<90$  ударов в минуту и потеря изменчивости указывают на ацидоз плода. Резкое снижение частоты сердечных сокращений плода менее 100 ударов в минуту, с потерей изменчивости в течение 4 минут или дольше, также является прогностическим признаком ацидоза плода [65]. При наличии повторяющихся переменных или поздних децелераций без тахикардии, по данным Jia Yan-Ju [50], ни у одного из плодов оценка по шкале Апгар не была ниже 7 через 5 минут после рождения или снижение pH пуповины  $<7$ . После начала тахикардии плода снижались баллы по шкале Апгар и pH артерии пуповины. Изменение изменчивости (повышение или снижение), по сравнению с нормальной, повышает частоту мекониальных околоплодных вод, снижает оценку по шкале Апгар и уровень pH при

рождении. Длительная или прогрессирующая брадикардия, или исходная тахикардия были связаны с более низкими оценками по шкале Апгар [49]. Наиболее вероятная причина тахикардии - периферическая вазоконстрикция, вызванная катехоламинами, которая приводит к централизации кровообращения, снижая мышечный тонус и изменяя цвет кожных покровов. Взаимодействие между симпатической и парасимпатической системами поддерживает нормальную изменчивость ЧСС плода [66]. Следовательно, гипоксия вегетативных центров головного мозга приводит к аномальной variability. Снижение variability при гипоксии связано с депрессии симпатической и парасимпатической систем. Повышенная variability или скачкообразный паттерн возникает при быстро развивающейся гипоксии из-за нестабильности вегетативной системы плода [67]. Изменение variability указывает на декомпенсацию плода и развитие метаболического ацидоза, приводящего к плохим перинатальным исходам.

В зависимости от изменений функционального состояния нервной системы плода выделяют особенности КТГ кривых: глубокий сон, активный сон, активное бодрствование. Глубокий сон (без движения глаз) характеризуется стабильной базальной частотой, очень редкими невыраженными акцелерациями и пограничной variability. Глубокий сон может длиться до 50 минут с характерным отсутствием акцелераций и сниженной variability [68]. Для периода активного сна, который является наиболее частым поведенческим состоянием плода и сопровождается быстрыми движениями глаз, характерно умеренное количество акцелераций на фоне нормальной variability. Самым редким проявлением функционального состояния плода является активное бодрствование, при котором количество акцелераций резко увеличено, что затрудняет определение базальной частоты [60]. Переходы между разными поведенческими состояниями становятся заметнее после 32-34 недель

беременности, по мере формирования вегетативной нервной системы [69], [70].

Регистрация сократительной активности матки (токография) – описывает сократительную активность матки. Общая продолжительность схватки обычно составляет от 45 до 120 секунд. С помощью токографии оценивается только частота сокращений в интервале времени, но не их сила, поэтому по амплитуде изменения сигнала нельзя оценивать степень сокращения маточной стенки. Увеличение частоты и продолжительности сокращений может быть причиной изменений ЧСС плода. Тахисистолия – это чрезмерно активная родовая деятельность, когда частота маточных сокращений превышает 5 за 10 минут – в двух последовательных 10-минутных периодах или усредненная (за 30 минут).

Учитывая недостаточную эффективность регистрации КТГ в снижении перинатальной смертности, а также разнородность и противоречия в существующих классификаций КТГ, в 2013-2015 гг. международная группа исследователей в рамках FIGO разработала современную классификацию [33]. Данная классификация КТГ FIGO (2015) опирается на анализ достаточно четко зарегистрированных показателей. В ней уменьшено число оцениваемых параметров, и усилены критерии патологического типа КТГ, что должно снизить частоту ложноположительных диагнозов дистресса плода в родах. По данным критериям, все КТГ-кривые можно разделить на три типа: нормальный, сомнительный и патологический.

Нормальный тип КТГ характеризуется базальным ритмом 110-160 уд/мин, вариабельностью 5-25 уд/мин, отсутствием повторных децелераций.

Сомнительный тип характеризуется отсутствием хотя бы одной из характеристик нормального типа кривой, но также отсутствием патологических.

Патологический тип характеризуется базальным ритмом  $<100$  уд/мин, снижением variability  $>50$  мин и/или повышением variability  $>30$  мин и/или синусоидальным ритмом  $>30$  мин, повторными поздними или пролонгированными децелерациями  $>30$  мин или 20 мин, если снижена variability, или наличием одной пролонгированной децелерации  $>5$  мин.

В клинической практике оценка нормального типа КТГ или КТГ с выраженными патологическими признаками не представляет сложности. Проблемы возникают при интерпретации сомнительного паттерна или патологического типа КТГ с 1 отклонением. Оценка всех параметров проводится в динамике, для исключения постепенно развивающейся гипоксии. Следует учитывать, что интерпретацию КТГ кривых следует осуществлять в комплексе с клинической оценкой данных, таких как срок беременности, положение матери, показатели состояния ее гемодинамики, температура тела, особенности течения беременности, родов, проведенное медикаментозное лечение и др [71]. Сложно интерпретируемая КТГ подлежит оценке ответственным врачом родильного отделения.

При выявлении сомнительного или патологического типа КТГ кривой в родах на первом этапе необходимо провести оценку клинической ситуации для выяснения вероятной причины и попытки ее устранить. Рекомендуется прекратить родостимуляцию (если она проводится), провести специальное акушерское обследование, определить положение плода, оценить общее состояние матери (жалобы, общее обследование, температура тела, пульс, давление и др.), оценить характер родовой деятельности, характер выделений из половых путей. Учитывая выраженность нарушений ЧСС плода, следует вызвать помощь, проинформировать ответственного дежурного врача и дать команду персоналу о подготовке к срочному родоразрешению (при патологическом типе КТГ).

Одновременно необходимо предпринять меры по стабилизации состояния плода: позиционная терапия для исключения сдавления пуповины или аорто-кавальной компрессии; инфузионная терапия; нормализация уровня АД при гипотензии или гипертензии; коррекция выявленных причин нарушения состояния плода, например – токолитическая терапия при тахисистолии (2 мл гексопреналина + 8 мл физиологического раствора) [72]. Во втором периоде родов целесообразно прекратить на время потуги для восстановления кислородного питания плода и др.

На втором этапе или при выявлении причин неподдающихся коррекции (например, выпадение петли пуповины, преждевременная отслойка плаценты, угроза разрыва матки и др.), а также при отсутствии эффекта проводимой терапии или при наличии быстро прогрессирующих нарушений патологического типа КТГ показано экстренное родоразрешение. Метод родоразрешения определяется клинической ситуацией. Интервал времени от принятия решения до родоразрешения также зависит от выраженности нарушений и клинической ситуации и обычно колеблется от незамедлительного до 20-30 минут. В зависимости от клинической ситуации и прогноза дальнейшего течения родов (анатомическое сужение таза, отягощенный анамнез, затяжные роды со слабостью родовой деятельности, и др.), вопрос о родоразрешении может быть рассмотрен при отсутствии выраженных нарушений (при сомнительном или начальных, не прогрессирующих проявлениях патологического типа КТГ). При отсутствии клинических факторов, определяющих показания к экстренному родоразрешению, при сомнительном типе КТГ или начальных, не прогрессирующих проявлениях патологического типа КТГ, после осуществления мероприятий первого этапа и при отсутствии улучшения показателей возможно применение пробы скальп-лактата [26] для уточнения состояния плода и выбора дальнейшей тактики ведения.

Учитывая, что успех родов при гипоксии плода зависит от правильно выбранной акушерской тактики, ниже будут рассмотрены нормальные и патологические ультразвуковые критерии родов.

Еще одним из методов диагностики состояния плода в родах является доплерометрическое исследование. В родах, в зависимости от уровня расположения предлежащей части, кровотоков плода может изменяться. Значительное повышение пульсационного индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР) в артериях пуповины, коррелировало со снижением сатурации на 30% в течение 2 минут по данным пульсоксиметрии и указывало на гипоксию плода [73]. При наличии гипоксии плода также происходит усиление кровотока в средней мозговой артерии, значительное снижение ПИ и ИР, что связано со снижением сатурации плода [74]. Однако убедительных данных о корреляции доплерометрии в родах с гипоксией плода не получено [75].

Увеличение частоты операции кесарева сечения, расширение использования влагалищных операций (вакуум-экстракция плода и акушерские щипцы) показывает необходимость использования новых методов объективного контроля родов и диагностики состояния плода. Применение интранатального УЗИ расширяет представления о родах и позволяет правильно выбрать тактику родоразрешения для снижения количества осложнений, связанных с аномалиями родовой деятельности и неправильным вставлением головки плода [76]. С помощью приемов Леопольда и при влагалищном исследовании определяют вид и позицию плода, уровень расположения головки плода относительно таза матери. Однако точность этих методов непостоянна и имеет субъективный характер, а также зависит от опыта врача. По данным Sherer D.M. (2002) и соавт., при сравнении данных УЗИ и влагалищного обследования для определения вида и позиции плода в родах, величина ошибок достигает 76% [77, 78].

С помощью интранатального УЗИ можно контролировать особенности биомеханизма родов. При трансабдоминальном сканировании определяют позицию плода, в зависимости от расположения его позвоночника относительно роженицы. Затылочно-позвоночный угол измеряется между затылком и шейным отделом позвоночника плода, значения которого указывают на степень сгибания или разгибания головки плода. Значение затылочно-позвоночного угла  $<125^\circ$ , при открытии шейки матки 3 до 6 см, является ранним предиктором, указывающим на высокий риск оперативного родоразрешения [79]. При нормальном течении родов значения затылочно-позвоночного угла со временем увеличиваются.

Для оценки расположения головки плода и ее движения по родовому каналу используют вектор направления. Вектор принимает горизонтальное направление, если головка находится в плоскости узкой части малого таза; вектор направлен вверх, если головка плода в плоскости выхода таза.

Для оценки положения головки плода относительно прямых размеров таза используется измерение угла ротации. Измерение угла проводится между линией соединяющей середину нижнего края лобкового симфиза и крестца и межполушарной линией. Если межполушарная линия не визуализируется или угол ротации составляет  $\geq 45^\circ$ , то головка плода расположена выше плоскости узкой части. При визуализации межполушарной линии, или если угол ротации составляет  $<45^\circ$ , то головка плода на тазом дне [80]. Положение стреловидного шва при переднем или заднем виде не меняется и имеет прямое направление при прохождении через полость таза.

При опускании головки в переднем виде, точкой фиксации является подзатылочная ямка, а при заднем виде – передний угол большого родничка [81]. От точности информации о виде, позиции и высоте стояния предлежащей части относительно таза матери зависит выбор акушерской тактики, которая влияет на способ родоразрешения и неонатальные исходы родов.



Неблагоприятные варианты вставления головки плода.

Задний вид является неблагоприятным вариантом вставления головки плода, так как увеличивается продолжительность родов, однако I. Blasi и соавт. (2010), исследовав взаимосвязь между положением спинки плода и поворотом головки, обнаружили, что при положении спинки кпереди во втором периоде родов происходит спонтанный поворот головки из заднего вида в передний [82]. В первом периоде родов задний вид встречается в 33% наблюдений, а поперечное положение стреловидного шва – в 37%; во втором периоде родов при полном открытии – 19% и 28%, соответственно; и непосредственно на тазовом дне – 7% и 5% [83].

Неправильные вставления предлежащей части плода приводят не только к увеличению продолжительности родов, но и являются фактором риска гипоксии плода, разрывов промежности и увеличения частоты оперативных пособий [84], [85]. Увеличение времени родов при неблагоприятном вставлении головки плода, увеличивает частоту неонатальной заболеваемости, таких как неонатальная энцефалопатия (в 4 раза) [86].

Задний вид при ультразвуковом сканировании определяют по расположению глазниц плода, при этом глазницы плода расположены спереди и сверху [87]. При расположении датчика в продольном направлении визуализируется лицевой профиль плода. Дифференциальная диагностика степени разгибательных вставлений головки проводится при ультразвуковом сканировании по расстоянию между подбородком плода и грудной клетки [88]. При опускании головки в полость малого таза, УЗИ необходимо проводить трансперинеальным доступом [89].

Разгибательные варианты вставления головки плода.

В зависимости от степени разгибания, различают переднеголовное (разгибание I степени), лобное (II степень разгибания) и лицевое вставления (III степень разгибания). При лобном и заднем виде лицевого вставления

головка плода вставляется максимальным размером, что приводит к увеличению времени родов и способствует развитию клинически узкого таза [90], [91]. Вставление головки плода определяется на основании пальпации швов, определения положения родничков и костных ориентиров таза матери, однако применение УЗИ улучшает и ускоряет диагностику разгибательных вариантов в родах [88].

При переднем виде затылочного предлежания риск оперативного родоразрешения возрастает при величине затылочно-позвоночного угла  $<125^\circ$ . При разгибательном вставлении затылочно-позвоночный угол не измеряется [88, 92]. При заднем виде затылочного предлежания, если подбородок плода прижат к грудной клетке – максимальная степень сгибания, при увеличении расстояния увеличивается степень разгибания. При проведении продольного трансперинеального ультразвукового сканирование возможно оценить степень разгибания головки плода: при лицевом вставлении – глазницы ниже лонного сочленения, при лобном – глазницы определяются на уровне верхнего края лона, при лицевом при переднеголовном вставлении глазницы не визуализируются.

Асинклитизм – отклонение стреловидного шва головки плода от проводной оси таза матери кпереди или кзади. Передний теменной асинклитизм является приспособительным при сужении малого таза. Так как вставление головки плода в костный таз происходит передней теменной костью, это приводит к увеличению общей продолжительности родов. При хорошей родовой деятельности и конфигурации головки плода, размеры её уменьшаются, и она опускается. Задний асинклитизм (патологический) возникает при смещении стреловидного шва головки к лону [93–95]. По канонам классического акушерства это является показанием к оперативному родоразрешению. Диагностику асинклитизма осуществляют по определению положения срединной линии [96].

Латеральный или боковой асинклитизм – это право – или левостороннее смещение стреловидного шва относительно прямых размеров малого таза. При левостороннем асинклитизме стреловидный шов отклонен вправо относительно прямого размера таза, и визуализируется правая глазница, при правостороннем – наоборот [97, 98]. УЗИ в родах является самым точным методом определения вида и позиции плода, синклитических и асинклитических вариантов вставления, сгибания и разгибания головки плода [99].

Внедрение данного метода в клиническую практику требует обучения специалистов, а также дополнительного оснащения аппаратурой [100], однако позволяет снизить уровень перинатальной заболеваемости и финансовых затрат, связанных с выхаживанием новорожденных.

Определение неправильных вариантов вставлений головки плода снижает частоту осложнений со стороны матери и плода при акушерских операциях, а прогнозирование затяжных родов приводит к увеличению частоты операции КС [101]. Однако применение УЗИ в родах в исследовании Т. Ropowski и соавт. (2015) не улучшало их ведение, и увеличивало частоту КС без снижения материнской и неонатальной заболеваемости. Недостаточно данных по применению УЗИ в родах для диагностики аномалий родовой деятельности (слабость, дискоординация родовой деятельности) [102].

Напротив, в исследовании Dupuis et al. (2005) при определении уровня расположения головки плода величина ошибки достигает до 80%, что негативно отражается на тактике ведения родов [103].

Для правильного выбора акушерской тактики в родах проводится ультразвуковой контроль уровня положения и продвижения плода [104]. Для оценки динамики продвижения головки плода в родах определяют следующие величины: дистанция продвижения, направление движения головки плода (вектор направления), угол прогрессии, расстояние до промежности,

расстояние от головки до внутренней поверхности симфиза, степень ротации головки плода, а также лонный угол [105].

Угол прогрессии является важным параметром оценки динамики родового процесса и продвижения головки плода по родовым путям. Для горизонтального расположения изображения датчик устанавливают по средней линии лонного сочленения. Первый вектор проводится горизонтально по середине от нижнего до верхнего края лонного сочленения, второй – по касательной от нижнего края лона к контуру головки плода [106]. Barbera A.F. et al. (2009) для измерения угла прогрессии провели компьютерную томографию малого таза 70 небеременным женщинам. Затем рассчитали величину угла при положении головки большим сегментом во входе в таз, в плоскости «0» значение и она составила 99°. Далее определили углы прогрессии для головки плода расположенной во всех плоскостях таза (от «-5» до «+5») – от 65° до 135° [107]. По мере опускания головки плода в полость малого таза величина угла прогрессии возрастает [108–110].

Также при трансперинеальном продольном сканировании измеряется дистанция продвижения. Изображение симфиза выводят горизонтально, как при измерении угла прогрессии. От нижнего края лонного сочленения (*linia infrapubica*) проводят первый вектор вертикально вниз. Расстояние от наиболее удаленной точки головки плода до *linia infrapubica* – дистанция прогрессии [111]. Gilboa Y. et al. (2013), указал, что измерение дистанции прогрессии во втором периоде родов является маркером опускания головки плода, а не метода родоразрешения [112]. Дистанция прогрессии < 3 см, в исследовании Henrich W. (2006), показала низкую вероятность влагалищных родов [113].

Вектор направления движения головки плода измеряют относительно продольной оси таза матери и головки плода. Между перпендикуляром, проведенным к *linia infrapubica* и продольной осью головки плода измеряют

угол. Если этот угол  $\geq 30^\circ$  вектор головки имеет направление вверх, если вниз, то меньше  $0^\circ$ , при промежуточных значениях угла вектор направления считается горизонтальным [114]. Вектор направлен вверх, когда максимальный размер головки располагается на уровне седалищных остей, что имеет высокую специфичность к влагалищному родоразрешению. Если вектор головки плода имеет направление вниз или горизонтально, это высокий риск неэффективности вакуум-экстракции плода. Согласно Ghi T. et al. (2009), при направлении вектора головки вниз ее положение соответствует уровню «+1» или выше, при горизонтальном направлении в 15% уровню «+1», в 71% – «+2» и 15% – «+3», направление вверх в 88% свидетельствует о положении головки в плоскости «+3» или ниже» [80].

Расстояние до промежности – это наименьшее расстояние от головки плода до промежности. Измеряют трансперинеально в горизонтальном направлении от контура головки плода до задней спайки [115]. Расстояние до промежности  $< 4,5$  см имеет высокую специфичность ко времени до завершения родов, а также низкой частотой КС [76]. Для прогнозирования затрудненной вакуум-экстракции плода, по данным Kasbaoui T. (2017), УЗИ в родах было более точным чем мануальное влагалищное исследование. При расстоянии до промежности  $> 4$  см в 2,34 раза возрастала частота осложнений вакуум экстракция плода (срыв чашечки вакуум-экстрактора, продолжительность  $> 10$  минут, необходимость проведения КС в связи с неудачными попытками) [116].

Дистанция, измеренная от контура головки плода до нижнего края середины внутренней поверхности лона, – это расстояние от головки до внутренней поверхности лонного сочленения. Измерение проводится при трансперинеальном продольном исследовании. В нормальном течении родов это расстояние должно уменьшаться. Если расстояние до внутренней поверхности лона во втором периоде родов на протяжении 40 минут не

изменяется, то движение головки плода отсутствует и имеется высокая вероятность родоразрешения путем КС. При расстоянии  $> 2$  см в начале второго периода родов, средняя продолжительность опускания головки составляет 90 минут [117]. При влагалищном исследовании значение данного параметра не коррелирует с положением головки плода, а также с углом прогрессии [118]. Следует учитывать, что при переднем и заднем виде величина дистанции прогрессии, угла прогрессии и расстояния до внутренней поверхности лонного сочленения отличаются [117, 119].

Лонная дуга имеет вид треугольника с вершиной, расположенной в области симфиза, и основанием, проходящим через седалищные бугры. Измерение лонного угла проводят во втором периоде родов при трансперинеальном поперечном исследовании под углом в  $45^\circ$ . Чем меньше размеры полости таза, тем меньше значения лонного угла [120]. При увеличении продолжительности II периода родов величина лонного угла составляет  $< 110^\circ$ , что увеличивает вероятность оперативного родоразрешения и травм промежности.

Несмотря на широкие применения КТГ в акушерской практике, остаётся ряд нерешенных вопросов. Применение фетального мониторинга в родах не всегда обеспечивает адекватную оценку состояния плода, что диктует необходимость дальнейшего изучения и совершенствования алгоритмов фетального мониторинга. Определение рН и уровня лактата в крови из предлежащей части плода является важным методом интранатальной диагностики состояния плода, позволяющим своевременно принять решение о способе и методе родоразрешения. Анализ уровня лактата из предлежащей части является более простым, быстрым и надежным, чем определение рН. Оценка КОС пуповинной крови необходима для уточнения взаимосвязи между особенностями анте- и интранатального состояния плода, и развитием гипоксических нарушений у новорожденного. Использование УЗИ в родах

имеет большое значение для определения течения родов и тактики родоразрешения. УЗИ в родах предоставляет объективную информацию для оценки положения предлежащей части в полости таза и о течении биомеханизма родов. Исследование новых критериев диагностики дистоции в родах позволит улучшить материнские и перинатальные исходы. Интранатальная ультразвуковая навигация предоставляет объективные данные о нарушении течения родового, что позволит правильно определить метод родоразрешения и снизить число осложнений.

В настоящее время существует целый ряд методов, оценивающих состояние плода во время родов. Использование интранатального кардиомониторного контроля позволяет обнаружить дистресс на ранней стадии развития, и снизить риски гипоксического повреждения ЦНС у новорожденного. Однако, применение КТГ, обладает невысокой специфичностью относительно диагностики ацидоза [35, 70, 121], поэтому внедрение дополнительных методов диагностики, оценивающих состояние плода в родах улучшают исходы и снижают частоту оперативного родоразрешения. Нормальный тип КТГ указывает на удовлетворительную оксигенацию, однако в течение родов возможно появления изменений на кривой, что повышает частоту оперативного родоразрешения без снижения перинатальной смертности [122].

Результатом (проба Залинга) измерения уровней рН и лактата крови при заборе из головки плода, является снижение частоты оперативного родоразрешения при изменениях на кривой КТГ [123]. Анализ крови из кожи головки плода предотвращает неблагоприятные исходы родов для плодов за счет своевременного и правильного выбора тактики родоразрешения, в отличие от определения КОС крови, полученной из артерии пуповины, которая помогает спрогнозировать неврологический дефицит. Для снижения

тяжелых последствий гипоксии необходимо определение нормативных значений уровней рН и лактата.

В доношенном сроке беременности до начала родов нормальное значение рН в артерии пуповины плода составляет 7,35 [124]. Во время родов, вследствие сократительной деятельности матки и движение плода по родовым путям, происходит физиологическое снижение рН артерии пуповины до 7,15-7,25 [125].

Диагностику типа ацидоза проводят по КОС крови артерии пуповины:

- рН: снижается при респираторном и метаболическом ацидозе (тяжелый ацидоз при рН <7,0);
- рСО<sub>2</sub>: возрастает при респираторном ацидозе ( $\geq 75$  мм рт. ст.);
- ВЕ: возрастает при метаболическом ацидозе (тяжелый ацидоз при ВЕ >12 ммоль/л);
- Концентрация лактата: возрастает при метаболическом ацидозе (тяжелый ацидоз при уровне лактата >10 ммоль/л).

Измерение только уровня рН крови не позволяет провести дифференциальную диагностику типа и характера ацидоза (респираторный и метаболический) [126]. Оценка концентрации лактата в родах для диагностики метаболического ацидоза является важным и перспективным вектором в диагностике гипоксии плода. Считается, что при дефиците кислорода и анаэробном метаболизме глюкозы с образованием аденозинтрифосфата концентрация лактата увеличивается, однако данные современных исследований показывают, что он также образуется в тканях с достаточным количеством кислорода. Вероятно, избыточное количество лактата в кровотоке появляется вследствие превышения его поступления над удалением [127]. Несмотря на то, что анаэробный метаболизм позволяет синтезировать незначительное количество АТФ, он имеет большую скорость. Это делает его



идеальным источником энергии при дефиците кислорода, когда нагрузка значительно превышает базовый уровень.

Так как концентрация лактата увеличивается при анаэробном гликолизе, оценка его уровня при внутриутробной гипоксии является важным параметром для диагностики степени тяжести тканевого поражения (отека или некроза) [128], [129].

С точки зрения патофизиологии, измерение концентрации лактата даёт более надёжную информацию о степени метаболического ацидоза, чем оценка уровня рН. Нордстром с коллегами обнаружили статистически значимую корреляцию между концентрацией лактата волосистой части головки плода в родах и уровнем лактата в артерии пуповины при рождении [130]. В наблюдательном исследовании, анализ концентрации лактата из подлежащей части коррелирует с дефицитом оснований при рождении в большей степени, чем уровень рН [131]. Jorgenson (2014) пришел к заключению, что при сомнительном или патологическом КТГ использование техники забора лактата из головки плода снижает риск оперативного родоразрешения и даёт более объективные данные о гипоксии плода [132].

Показатели уровня рН и дефицита оснований в крови пуповины являются важными параметрами для диагностики степени и характера гипоксии [133]. Однако отсутствуют нормативные параметры капиллярной крови для кислотно-основного состояния при скальп-пробе, а также пороговые отсечки для своевременного вмешательства. Для определения параметров КОС требуется относительно большой объём крови (35-50 мкл). В полученных образцах сгустки крови и пузырьки воздуха мешают выполнению анализа, а использование газового анализатора увеличивает время проведения пробы.

Для измерения уровня лактата требуется меньший объём крови (5 мкл) [122]. Широкое применение данного метода возможно в связи с простотой

использования теста в клинической практике, коэффициент вариации его составляет  $\leq 4\%$  [134]. Результаты теста для анализа становятся доступными в течение двух минут [122]. Определение содержания лактата из подлежащей части плода, по мнению ряда ученых, более информативно, чем определение рН [134–137].

Для выполнения пробы необходимо отсутствие плодного пузыря и открытие шейки матки на 3-4 см. После установки зеркала с помощью стерильного тампона необходимо обнажить кожу головки плода. Затем производится небольшой надрез кожи и забор крови в гепаринизированный капилляр.

При заборе крови могут возникнуть следующие трудности, которые приводят к получению ошибочных результатов анализа [138], [139]:

- сгусток крови в капилляре;
- недостаточный объем крови для анализа;
- неадекватный разрез;
- воздух в капилляре;
- неоткалиброванный измеритель лактата.

Единственный способ снизить логистические ошибки – это проводить данный анализ пробы непосредственно в родильном зале. Чтобы избежать проблем, связанных с неправильным использованием прибора, его обслуживание и анализ полученных данных производится под руководством биохимической лаборатории.

Интерпретация результатов пробы происходит следующим образом: учитывая, что значение рН  $< 7,2$  является основанием для проведения экстренного кесарева сечения, аналогичным образом было рассчитано значение концентрации лактата, которое составило  $> 4,8$  ммоль/л [126, 140].

Противопоказаниями к проведению забора крови из подлежащей части плода являются вирусные инфекции (острая герпетическая инфекция, ВИЧ,

вирусные гепатиты В и С, и др.) и подозрение на заболевания системы гемостаза у плода (например, гемофилия). Носительство стрептококка группы В не является абсолютным противопоказанием к забору, если женщине во время родов производится внутривенная антибактериальная терапия.

При заборе крови исследователи отмечают низкую частоту осложнений при ее выполнении [135, 136, 141]. В литературе описаны следующие возможные осложнения [142], [143]:

- гематома или абсцесс в точке разреза;
- длительное кровотечение;
- повреждение кожи головки, требующее наложением швов.

Родовая опухоль, из которых проводится забор крови, представлена сосудами, находящимися вне костей черепа. В связи с этим, интерпретация соотношения показателей капиллярной крови к центральной циркуляции остается открытым. По мнению ряда авторов, длительное стояние головки плода в тазу, увеличение продолжительности второго периода родов, сдавление и отек тканей предлежащей части плода может привести к несоответствию измерения концентрации лактата реальной клинической ситуации. По мнению O'Brien Y.M. и Bretscher J. et al. et al, родовая опухоль на головке плода оказывает незначительное влияние на уровень лактата [144, 145]. Более низкие значений рН выявил Odendaal H. в родовой опухоли [146]. Влияние амниотической жидкости на изменение концентрации лактата и рН подтвердили Lösch A. et al. в экспериментах *in vitro* [147]. Амниотическая жидкость в норме имеет щелочную рН, однако наличие мекония закисляет среду, за счет увеличения в ней уровня молочной или желчной кислот, которые при попадании в пробу могут ошибочно интерпретироваться как ацидоз плода [148]. Кроме того, концентрация лактата увеличивается при проведении забора крови во время схватки.

Во втором периоде родов концентрация лактата каждый час увеличивается на 2 ммоль/л в крови роженицы и на 1 ммоль/л – в крови плода. Вероятно, увеличение содержания уровня лактата у плода связано с длительностью второго периода родов и продолжительным стоянием головки в полости таза, тогда как корреляции между концентрацией лактата матери и плода не обнаружено [149].

Также нормативные величины лактата разнятся при использовании различных типов приборов [150]. Существуют разные методы определения концентрации лактата в крови, реализованные в разных приборах, которые определяют данный показатель в различных фракциях крови: гемолизованная кровь, плазма (концентрация лактата выше), кровь с интактными эритроцитами (концентрация лактата ниже), что требует различной калибровки данных устройств. Следовательно, рассчитанные средние и нормативные значения действительны только для того устройства, которое используется в данном исследовании. Так, например, норма концентрации лактата при заборе крови из подлежащей части с использованием Lactate Pro 2™, по данным Virgisdottir В.Т. et al.: норма <6,4 ммоль/л, преацидоз соответствует уровню 6,4-7,3 ммоль/л, ацидоз требующий немедленного родоразрешения – при концентрации лактата >7,3 ммоль/л [151]. Плодов с высокой концентрацией лактата в родах следует рассматривать как группу, находящуюся в зоне риска развития острой гипоксии.

Кислотно-основной состав пуповинной крови.

Оценка КОС крови, взятой из сосудов пуповины, помогает установить взаимосвязь между течением родов и состоянием новорожденного в раннем неонатальном периоде. Интранатальная гипоксия плода – это состояние, возникшее вследствие дефицита кислорода в органах и тканях плода или при нарушении его утилизации, в результате влияния материнских, плацентарных или плодовых факторов.

При дефиците кислорода у плода после централизации кровообращения развивается тканевая гипоксия во всех внутренних органах [152] с накоплением недоокисленных продуктов обмена в результате анаэробного гликолиза [153]. При дальнейшем стазе крови нарастает нарушение газообмена [154], отек тканей, возникают кровоизлияния во внутренние органы [12].

Выраженная ишемия с разрушением клеток ведет к необратимым изменениям в жизненно важных тканях и гибели плода [155].

Окончательный диагноз гипоксии плода ставится по данным КОС пуповинной крови. Анализ газов крови являются объективным методом оценки состояния новорожденного. Данные значения используются в качестве основного показателя оценки степени выраженности интранатальной гипоксии [156]. Регистрация нормативных значений рН исключает наличие причинно-следственной связи между течением родов и последующим развитием гипоксического повреждения головного мозга. Определение КОС пуповинной крови является объективным методом оценки состояния плода при рождении для определения прогноза и причинно-следственной связи в зависимости от уровня КОС.

Основы метаболических нарушений при гипоксии плода.

рН (7,2–7,45) (показатель кислотности среды), рассчитывается как отношение отрицательного десятичного логарифма относительно активности свободных ионов водорода крови

рСО<sub>2</sub> (<40,0 мм.рт.ст) (парциальное давление углекислого газа), показывает уровень содержания в крови углекислого газа (включая растворенного в плазме крови);

рО<sub>2</sub> (>50,0 мм.рт.ст) (парциальное давление кислорода); показывает содержание растворенного в крови кислорода;

cLactate (<3,0 ммоль/л) – концентрация лактата в плазме;

SBE (до - 6) (дефицит оснований) – изменение содержания буферных оснований крови по сравнению с нормой для данного больного. Положительная величина – относительный дефицит некарбоновых кислот, потеря ионов водорода, отрицательная – относительный избыток некарбоновых кислот, прирост ионов водорода;

На первом этапе интранатальной гипоксии плода при снижении кровотока в плаценте нарушается выведение углекислоты ( $\text{CO}_2$ ) и, как следствие, повышается парциальное давление  $\text{CO}_2$  ( $\text{pCO}_2$ ) в пуповинной крови, что указывает на респираторный ацидоз. При длительно текущей гипоксии сначала развивается смешанный ацидоз, а затем метаболический. Продолжительный ацидоз приводит к снижению уровня pH, и увеличению дефицита оснований (BE). Респираторный ацидоз, формирующийся при уровне  $\text{pH} \geq 7,0$ , не имеет важного клинического значения в развитии неврологических нарушений у новорожденных. Критическими цифрами pH и BE, определяющими негативный прогноз у детей в будущем являются значения  $\text{pH} < 7,0$  и BE (бикарбонат [ $\text{HCO}_3$ ])  $> 12$  ммоль/л [157, 158]. ГИЭ наблюдалась в 12% наблюдений при pH пуповинной крови  $< 7,0$ , в 33% при  $\text{pH} < 6,9$ , и в 60% при  $\text{pH} < 6,8$  и в 80% при  $\text{pH} < 6,7$ . При  $\text{pH} < 6,6$  ни один из детей не выжил. При  $\text{BE} > 12$  ммоль/л двигательные и когнитивные нарушения в возрасте 4-8 лет наблюдаются у 10% детей. Если  $\text{BE} > 16$  ммоль/л данные нарушения наблюдаются в 40% наблюдений [159], [160].

Значение pH пуповинной крови является отношением между респираторным ( $\text{pCO}_2$ ) и метаболическим ( $\text{HCO}_3$ ) компонентом. Если по данным КОС зарегистрирован метаболический ацидоз, то невозможно точно установить время начала гипоксии. Однако если имеется респираторный ацидоз, учитывая его начало не более 30 минут от воздействия этиологического фактора, возможно предположить время начала регистрации ишемических нарушений, и определить исходный уровень pH до начала

гипоксических изменений по тому, как динамически меняются его признаки. Для анализа характера ацидоза используется метод, описанный Айзенбергом (1987) [161]. На начальном этапе для установления уровня повышения  $p\text{CO}_2$  необходимо вычесть из фактического показателя  $p\text{CO}_2$  нормальное значение  $p\text{CO}_2$  у новорожденных (50 мм рт.ст.). На следующем этапе, учитывая, что  $\text{CO}_2$  понижает уровень pH на 0,08 каждые 10 мм.рт.ст, необходимо поделить ранее рассчитанный избыток  $\text{PCO}_2$  на 10 и умножить на 0,08. В конце для установления исходного показателя pH рассчитанный результат необходимо добавить к уровню pH по данным КОС пуповинной крови.

Например, после проведения эпидуральной аналгезии у роженицы регистрируется патологический тип КТГ (повторные поздние децелерации у плода) и, несмотря на смену положения женщины, с целью исключения компрессии сосудов пуповины, проводимую инфузионную терапию, в течение 20 минут, отмечалась негативная динамика, что потребовало проведения экстренного родоразрешения путем кесарева сечения. Для того, чтобы установить взаимосвязь между проведением обезболивания и последующим дистрессом плода, необходимо оценить параметры КОС при рождении  $\text{pH}=6,949$ ,  $p\text{CO}_2=84,1$  мм.рт.ст. Затем, используя формулу Айзенберга из полученного результата  $p\text{CO}_2=84,1$  мм.рт.ст. вычитаем  $p\text{CO}_2=50$  мм.рт.ст. (нормальное значение) =  $34,1$  мм.рт.ст. Для исключения причин гипоксии до проведения обезболивания и определения характера ацидоза  $34,1 \div 10 * 0,08 = 0,273$ . Для получения исходного уровня pH необходимо к полученному значению  $\text{pH}=6,949 + 0,273 = 7,22$ , который является нормальным значением. Следовательно, определена прямая корреляция между способом обезболивания и последующим дистрессом плода.

В следующей клинической ситуации необходимо установить связь между способом родоразрешения и тяжелой асфиксией при рождении. В приемном отделении при поступлении роженицы у плода зафиксирована

брадикардия. По данным акушерского осмотра: открытие шейки матки полное, головка плода в узкой части малого таза. Роженица экстренно переведена в родильное отделение, где через 10 минут после поступления путем операции акушерских щипцов проведено родоразрешение. Ребенок родился в состоянии тяжелой асфиксии и низким значение по шкала Апгар. По данным КОС при рождении  $pH=6,6$ ,  $pCO_2=94,1$  мм.рт.ст. Из полученного  $pCO_2=94,1$  вычитаем  $pCO_2=50$  мм.рт.ст. (нормальное значение) =  $44,1$  мм.рт.ст. Для определения характера ацидоза  $44,1 \div 10 * 0,08 = 0,383$ . Для получения исходного уровня  $pH$  необходимо к данному значению  $pH=6,6+0,353=6,953$ , что означает метаболический характер ацидоза. Полученные данные говорят о продолжительной гипоксии, которая имела место еще на этапе до поступления роженицы в стационар.

В последнее время особое внимание при оценке состояния пуповинной крови уделяют содержанию лактата. Лактат – показатель анаэробного обмена веществ, когда в отсутствии кислорода под действием фермента лактатдегидрогеназы глюкоза превращается в пируват (пировиноградную кислоту). В норме концентрация лактата в крови минимальна, поскольку он полностью разрушается в печени и почках. Избыточная продукция лактата в тканях образуется при недостатке кислорода и ведёт к закислению внутренней среды организма (лактатацидозу). Изменение уровня лактата взаимосвязано с параметрами  $pH$  и  $BE$ . Westgren M. et al (1995) показали, что по концентрации лактата можно прогнозировать степень асфиксии и отдаленные осложнения [162]. Chou Y. et al (1998) для прогнозирования неонатальных исходов определяли пируват в сочетании с лактатом, так как лактат окисляется до пирувата после восстановления процессов клеточной оксигенации. В исследовании на новорожденных показано, что увеличение уровня лактата ( $> 4,1$  ммоль/л) при повышении соотношения лактат/пируват ( $> 22$ ) с



чувствительностью 100% и специфичностью 95,4% предсказывает ГИЭ новорожденных [163].

Забор крови из пуповины для определения КОС новорожденного проводится в следующих клинических ситуациях: преждевременные роды, мекониальное окрашивание околоплодные воды, экстренное родоразрешение с помощью вакуум экстракции, акушерских щипцов, кесарево сечения, при тазовом предлежании, дистоции плечиков, хориоамнионите или гипертермии в родах, при величине безводного промежутка более 48 часов, при синдроме задержки роста плода (ЗРП), заболеваниях щитовидной железы или сахарном диабете у матери, пре-эклампсии, многоплодной беременности, при отслойке плаценты или дородовом кровотечении, выпадении петель пуповины, патологическом типе КТГ в родах, проведении забора крови из предлежащей части, оценке по шкале Апгар <4 баллов через 1 минуту после рождения и < 6 баллов через 5 после рождения .

Американской ассоциацией акушеров - гинекологов даны следующие рекомендации к забору пуповинной крови для определения КОС [164]:

- Многоплодная беременность;
- Синдром задержки роста плода (ЗРП);
- Патологический тип КТГ в родах;
- Хориоамнионит или гипертермия в родах;
- Кесарево сечение вследствие дистресса у плода;
- Низкая оценка по шкале Апгар через 5 минут после рождения;
- Заболевания щитовидной железы у матери.

Однако оценка КОС пуповинной крови требует дополнительных финансовых затрат на организацию и проведение анализа. Для оценки экономической целесообразности необходимо исходить из того, что по данным мировой статистики частота встречаемости детского церебрального паралича составляет в среднем 2 наблюдения на 1000 новорожденных.

Поэтому учреждение родовспоможения с 3000 родов в будет иметь 6 случаев ДЦП ежегодно [164]. Учитывая, что у пяти из шести детей причина ДЦП не связана с течение родов и гипоксией и обусловлена антенатальными причинами, то, с учетом юридической ответственности врача при неблагоприятном исходе родов и инвалидизации ребенка, определение КОС пуповинной крови для исключения интранатального страдания плода у всех новорожденных признано целесообразным [165], [166].

Особенностями плодово-плацентарного кровотока является то, что по пупочной вене идёт насыщенная кислородом кровь к плоду, тогда как парным пупочным артериям протекает небогатая кислородом кровь от плода к плаценте. Поэтому КОС крови плода из вены пуповины характеризуется более низкими уровнями рН и рСО<sub>2</sub> и более высоким уровнем рО<sub>2</sub>, чем из артерии. Исследование крови из пупочной артерии даёт наиболее точную информацию о состоянии новорожденного [167].

Westgate et al (1994) [168] изучили результаты определения газов крови пуповинных артерий и вены и обнаружили существенные различия. Уровень рН отличался на 0,02-0,49, рСО<sub>2</sub> на 0,5-9,9 мм.рт.ст. и ВЕ на 9,7-11,8 ммоль/л, что не исключает при нормальном рН пуповинной крови значительного артериального ацидоза. Однако в некоторых случаях необходимо сравнивать и учитывать артериовенозную разницу КОС. Так, например, большая разница в дефиците оснований, при заборе из двух сосудов, указывает на острый характер нарушений, тогда как она не характерна для длительного течения процесса. Вышеизложенное определяет рекомендацию забора крови для определения КОС как из артерии, так и вены пуповины.

Плацента является самостоятельным органом, сформированным во время беременности, однако через некоторое время после родов в ней сохраняются метаболизм. При отсроченном заборе крови для определения КОС

из пуповины, прикрепленной к плаценте, результат будет показывать метаболические процессы, проходящие в ней.

Nodwell A. et al [169] оценивал газы крови в артерии и вене, взятой для сравнения непосредственно из пуповины и сосудов плаценты. В образце венозной крови, полученной из плацентарной части, показатели  $pO_2$ ,  $SO_2$  и  $pCO_2$  были ниже, по сравнению с образцом венозной крови из пуповины, а уровень pH – выше в артериальной крови из плаценты, по сравнению с пуповинной. Periman S. et al [170] показали, что по мере перемещения места забора от плода к плаценте происходит постепенное увеличение уровня pH и  $pCO_2$ , и уменьшение  $pO_2$  в артериальной крови пуповины. Для получения объективного результата точка забора крови должна быть локализоваться в части пуповины, расположенной ближе к плоду и максимально стандартизирована.

По данным Strickland D. et al [171], при отсутствии в стационаре возможности проведения срочного анализа КОС, образец крови до 30 минут при комнатной температуре может храниться без значительных изменений в результатах. В работе Duerbeck N. et al [172] газовый состав образцов крови остается неизменным в течение 60 минут.

Однако в клинических рекомендациях RCOG указано, что необходимо учитывать время забора крови и время начала проведения анализа, так снижение уровня pH крови на 0,05 на 30 мин, на 0,087 на 60 мин, и на 0,112 за 90 мин.

На основании данных Chauhan S. et al [173], который изучал возможность интерпретации КОС спустя 0,5, 15, 30, 45 и 60 часов соответственно, разработана математическая модель, в которой возможно определить исходный уровень pH и BE, если известно точное время взятия анализа.

Тем не менее, для снижения вероятности логистических ошибок и улучшения качества помощи, в практике результаты определения КОС пуповинной крови следует определять в минимальное время от рождения ребенка, так как они необходимы для выбора тактики лечения новорожденного.

После отделения плацента продолжает осуществлять газообмен и влиять на результаты КОС, поэтому необходимо ограничить место забора крови путем наложения зажимов. Armstrong L. et al изучили уровень рН и лактата в зависимости от пережатия пуповины и времени забора [174]. Концентрация лактата в артериальной и венозной крови была постоянна в течение 20 минут, однако затем происходило ее увеличение по сравнению с первой минутой вне зависимости от пережатия, тогда как при отсутствии ограничения участка забора изменения в непережатой пуповине были более значимыми. Уровень рН оставался постоянным в течение 60 минут в образце крови из пережатой пуповины и также значительно менялся при отсутствии наложения зажимов. Дефицит оснований изменялся в обоих образцах. Проведение анализа для определения КОС при заборе крови из не пережатого участка пуповины с задержкой во времени, не дает объективного результата, как и забор из пережатого участка пуповины спустя 20 минут для оценки уровня лактата. Также необходимо учитывать, что не должна проводиться оценка уровня лактата и ВЕ, взятого из сосудов пережатой пуповины в течение 1 часа после родов.

Так как низкие температуры снижают течение биологических процессов, происходящих в крови, и тем самым увеличивают временной интервал, в течение которого можно производить анализ КОС. Необходимо выбрать оптимальную температуру для транспортировки и хранения проб крови до их исследования в лаборатории. По данным Sato и Saling [175], если нет невозможности определения КОС в течение 50 минут после забора,

образец крови необходимо поместить в холодильник, так как уровень рН в течение 6 часов изменяется не более 0,02 при температуре до 6°C.

При хранении проб крови при комнатной температуре и в холодильнике в течение часа Manor M. et al [176] не обнаружили никаких существенных различий в уровне рН и газовом составе.

Гепарин необходим для предотвращения образования сгустка и свертывания крови в шприце [177].

Суммируя данные, представленные в современной литературе, и клинические рекомендации обществ акушеров-гинекологов, основные правила забора пуповинной крови для определения КОС заключаются в следующем:

- После родов и пересечения пуповины наложить два зажима ближе к ребенку, оставив между ними сегмент пуповины длиной 10-20 см;
- Для исключения свертывания образца произвести забор крови в гепаринизированные шприцы (пробирки) отдельно из артерии и вены пуповины;
- Пробу поместить в холод и доставить в лабораторию;
- Анализ пробы производить в минимально короткие сроки. При отсутствии возможности немедленного исследования – максимально допустимый период пригодности сегмента пуповины и крови для проведения анализа – 60 мин.

Анализ КОС пуповинной крови рекомендуется в группе новорождённых высокого риска по развитию осложнений. При наличии финансовой возможности, определение КОС пуповинной крови необходимо проводить во всех родах, что повышает качество диагностики в ситуации не прогнозируемых нарушений состояния у новорожденного.

Обязательным является наложение двух зажимов на пуповину и забор крови из артерии и вены, так как это дает более полное представление о

причине и характере гипоксии. Анализ следует проводить в минимально допустимые сроки от забора, максимально в течение 1 часа. При оценке КОС следует обратить внимание, что уровень рН <7,0 и дефицит оснований  $\geq 12$  ммоль/л, и лактата >4,1 ммоль/л являются неблагоприятными критериями в отношении неонатальной заболеваемости и отдаленных неврологических нарушений.

Часть новорождённых, несмотря на использование современных методов, рождаются с низкими значениями КОС пуповины и низкой оценкой по шкале Апгар, следовательно исследование фетоплацентарного комплекса представляет большой интерес в выявлении причины гипоксии плода. Для прогноза неврологического развития новорожденного необходимо оценивать объем повреждения ЦНС, не только с помощью функциональных методов, но и лабораторных.

### 1.3. Биомаркеры гипоксического повреждения головного мозга у новорожденных.

Для предикции последствий повреждения головного мозга в результате гипоксии плода в родах, ЧМТ, инсульта изучается широкая панель биомаркеров [178], которые также используются для оценки взаимосвязи с клинической картиной при этих патологиях [179]. В педиатрии диагноз ишемии головного мозга ставится на основании данных течения беременности и родов, соответствующих клинических симптомов, данных лабораторного и инструментального исследования [180]. В настоящее время разработана широкая панель методов диагностики гипоксических травм головного мозга, однако их нельзя применять в качестве ранних предикторов оценки тяжести повреждения ЦНС, а также их отдаленных последствий. Наиболее распространёнными методами на сегодняшний день являются электроэнцефалография, УЗ-сканирование и МРТ структур головного мозга. Однако нет достоверных данных, что эти методы позволяют проводить оценку

рисков и прогнозировать отдаленные результаты после травмы головного мозга у новорожденных [181]. Поиск маркеров для выбора правильной тактики и проведения рациональной терапии, непосредственно указывающих на повреждение структур ЦНС на том этапе, когда клинические и инструментальные методы исследования еще не могут обнаружить данную патологию, является актуальным. Актуальным остается вопрос ложноположительного диагноза дистресса плода в родах по данным КТГ, который в последствии не подтверждается оценкой по шкале Апгар и показателями КОС пуповинной крови новорожденного.

Биомаркеры повреждения головного мозга изучаются для прогнозирования исходов после черепно-мозговой травмы более 20 лет [182]. Для кровоизлияния в структуры головного мозга или гипоксической травмы, учитывая патофизиологические изменения, были подробно изучены биомаркеры, нейропротеины, вазоактивные вещества, маркеры оксидативного стресса, кальций-связывающий белок, медиаторы воспаления у новорожденных с диагнозом асфиксия и у недоношенных новорожденных [183], [184]. Несмотря на целесообразность их применения в качестве предикторов тяжести последствий травмы головного мозга, использование в клинической практике ограничено отсутствием доказательных исследований по выбору биомаркеров, а также отсутствием четких нормативных значений в зависимости от гестационного возраста и клинической ситуации.

Маркеры повреждения различных структур головного мозга получили широкое применение в клинической практике. При болезни Альцгеймера, для оценки степени тяжести повреждения головного мозга, используется проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для визуализации очагов скопления амилоида и/или оценка уровней  $\beta$ -амилоида и t-таупротейна [185]. При остром коронарном синдроме как маркеры повреждения миокарда исследуются тропонины T и I [186].

Во время родов состояние плода оценивается с помощью КТГ и тестов инвазивной диагностики. Для диагностики состояния ЦНС плода после родов и степени её повреждения при гипоксии необходима специфическая панель биомаркеров. Наиболее интересным в исследовании маркеров повреждения ЦНС является оценка состояния новорожденного после родов для прогнозирования отдаленных результатов при различных типах патологического паттерна КТГ и отсутствием ацидоза при рождении.

Биомаркеры повреждения структур головного мозга могут прогнозировать локализацию и степень нарушений в нервных тканях после их повреждения. Измерение уровня биомаркеров вместе с наблюдением за состоянием плода в родах, в совокупности с традиционными методами обследования, могут спрогнозировать гипоксическую травму головного мозга и контролировать динамику заболевания путем их длительного мониторинга благодаря короткому периоду полураспада.

В настоящее время перинатальные повреждения структур головного мозга регистрируется на основании клинических, лабораторных и инструментальных исследований [187]. Для улучшения исходов лечения и предотвращения неблагоприятных последствий большое значение имеет ранняя диагностика травмы. Также отмечается, что биомаркеры обнаруживают повреждение на ранней стадии, когда клиническая картина может быть еще не ясна.

Среди потенциальных маркеров повреждения головного мозга в результате гипоксическо-ишемической энцефалопатии, перинатальной асфиксии (ПА) и внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) [188], выделяют белковые молекулы, которые определены ниже.

#### S100B

S100B относится к семейству кальций-связывающих белков, он синтезируется в основном астроцитах глии. Он участвует в регуляции уровня



кальция и росте нейронов, а в клинической практике используется как онкомаркер меланомы. S100B определяется в спинномозговой жидкости, моче, крови, амниотической жидкости, слюне и молоке [189], но в максимальной концентрации находится в ЦНС (клетках глии и нейронах), при низкой концентрации в внеклеточном расположении [190]. S100B поддерживает нейрональный гомеостаз, при концентрации  $10^{-9}$  мол/л, участвует в стимуляции роста нейритов и увеличивает выживаемость нейронов, в экспрессии воспалительных цитокинов и индукции апоптоза при концентрации  $10^{-6}$  мол/л.

Исследование концентрации S100B в биологических жидкостях дает информацию о наличии повреждения структур головного мозга после ГИЭ, ПА и ВЖК [191]; нормальном развитии ЦНС у здоровых новорожденных [192] и эффективности или побочных эффектах медикаментозной терапии у беременных и/или новорожденных в группах высокого риска [193].

В работе по изучению влияния концентрация S100B со степенью повреждения головного мозга, неврологических нарушений и уровнем смертности у детей первого года жизни Gazzolo D. et al (2009) отметил положительную корреляцию [194]. Для дальнейшей оценки связи между концентрацией белка S100B, данными МРТ и отдаленными исходами необходимы расширенные исследования.

#### Активин А

Этот маркер регулирует дифференцировку и пролиферацию нейронов и относится к семейству трансформирующих факторов роста  $\beta$  [195]. Измерение концентрации активина А возможно в различных биологических жидкостях: моче, спинномозговой жидкости, крови и грудном молоке [196]. Оценка уровня активина А дает ценную информацию о наличии повреждения структур головного мозга при различных клинических ситуациях (ПА, ВЖК, ГИЭ) [197], побочных эффектах и эффективности медикаментозной терапии у

беременных. Например, с помощью него изучается влияние антидепрессантов во время беременности на развитие и функционирование ЦНС плода [198]. В экспериментах на животных было также показано, что активин А принимает участие в регенерации и нейропротекции непосредственно после гипоксической травмы [199].

В настоящее время нет достаточных данных о взаимосвязи степени поражения структур головного мозга, концентрации активина А и данными МРТ-исследования, а также с кратко- и долгосрочными исходами лечения. Учитывая различные уровни выработки активина А, вероятно его участие в развитии головного мозга в качестве трофического фактора [200].

В спинномозговой жидкости концентрация активина А была выше в группе новорожденных с перинатальной асфиксией, которая привела к развитию ГИЭ, чем у новорожденных группы контроля [201]. Положительная корреляция продемонстрирована между концентрацией активина А в крови новорожденных с уровнем гипоксии и нарушением фетальной циркуляции [202]. Степень тяжести ГИЭ также ассоциирована с концентрацией активина А в моче [203]. Уровень активина А в моче соответствует умеренной или тяжелой ГИЭ, когда он выше 0,08 нг/л с чувствительностью 83,3% и специфичностью 100%.

#### Адреномедуллин (АМ)

Адреномедуллин принадлежит к семейству белков, которые связаны с геном кальцитонина, впервые определен у пациентов с феохромоцитомой. Он образуется вследствие гипоксии или воспаления, под действием интерлейкина-1 $\beta$ , также стимулирует выработку факторов роста при неоваскуляризации [204]. Он образуется в эндотелии сосудов и в нейронах, оказывает вазодилатирующее действие за счет активации эндотелиальных клеток и высвобождения NO, есть данные о его роли в ингибировании апоптоза и поддержании нейронального гомеостаза [188]. Также

рассматривается роль АМ в повреждении сердечно-сосудистой системы у новорождённых при реперфузии, вследствие ишемии. Измерение его концентрации в крови, амниотической и спинномозговой жидкостях дает информацию об острых и хронических поражениях у плодов и новорождённых, таких как ГИЭ, ЗРП, ВЖК, ПА [205]. При хронической гипоксии плода и ЗРП динамическая оценка концентрации АМ проводится для оценки эффективности лечения. Измерение концентрации АМ у новорожденных с ВПС, которым проводилось кардиохирургическое вмешательство, в работе Florio P. et al (2008) показало возможное повреждения ЦНС при использовании аппарата искусственного кровообращения [206]. Взаимосвязь между степенью повреждения головного мозга, по данным МРТ, и концентрацией АМ изучена не до конца. Нет данных о нормативных значениях уровня АМ у новорожденных разного срока гестации и детей разного возраста.

#### Нейронспецифическая енолаза (NSE)

NSE синтезируется в цитоплазме нейронов и нейроэндокринных клеток [207]. Её обнаруживают в крови и спинномозговой жидкости и после гипоксического повреждения нервной ткани или при нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), при ГИЭ и ПА, инсульте, черепно-мозговой травме [208]. Так как NSE экспрессируется на мембране эритроцитов, ограничением к её использованию является гемолиз при повреждении ЦНС у новорождённых, родившихся в состоянии асфиксии. В настоящее время не установлена корреляция между степенью поражения структур головного мозга, по данным МРТ и концентрацией NSE.

Однако имеются данные о повышении концентрации NSE в крови новорожденных с ГИЭ, по сравнению с группой сравнения. Так же высокий уровень NSE был связан с неблагоприятными неврологическими исходами у новорожденных данной группы [209], [210]. Однозначная связь

продемонстрирована Roka et al. между уровнем NSE после рождения и результатами неврологического дефицита в возрасте двух лет жизни [211].

#### Маркеры оксидативного стресса (OS)

Окислительный стресс участвует в патогенезе заболеваний плода и новорожденного [212]. У детей малого срока гестации антиоксидантная система не сформирована и не способна противодействовать воздействию свободных радикалов, способствующих повреждению клеток, тканей и органов. Эритроциты являются мишенью к повреждению свободными радикалами из-за высокого содержания внутриклеточного кислорода и гемового железа, что является причиной развития анемии недоношенных при гипоксии.

Perrone S. et al (2012) показали связь между течением беременности и ранним неонатальным периодом со степенью OS [213]. Изучение связи между степенью повреждения головного мозга, по данным МРТ, и концентрации маркеров OS в различных биологических жидкостях является перспективным направлением.

#### Глиальный фибриллярный кислый белок (G-FAP)

G-FAP – это мономерный глиальный белок, быстро высвобождающийся при повреждении нервной ткани и при астроглиозе. Его уровень в сыворотке крови увеличивается после кровоизлияния в центральной нервной системе, соответствуя степени повреждения головного мозга [214]. У младенцев с ПА отмечается более высокая концентрация G-FAP, по сравнению со здоровыми детьми, также у недоношенных детей с неблагоприятным прогнозом. G-FAP используется в качестве маркера диагностики ГИЭ у новорожденных, а также оценки состояния ЦНС при применении неонатальной гипотермии [215]. Определение уровня G-FAP в диагностике неврологических нарушений у новорожденных вследствие ГИЭ эффективнее всех клинических данных. Для уточнения характера связи G-FAP с неврологическим дефицитом и степенью

повреждения головного мозга, по данным МРТ, и оценке перинатальных исходов необходимы дальнейшие исследования.

#### Гемооксигеназа-1 (НО-1)

Гемооксигеназа 1 – это фермент, который ограничивает скорость деградации гема, и приводит к производству эквимолярного железа, монооксида углерода (СО) и биливердина, после чего под действием биливердинредуктазы преобразуется в билирубин.

Синтез НО-1 вызван различными патологическими состояниями, он является индуцируемой изоформой фермента [216]. Увеличение синтеза НО-1 связано с его защитным действием при ГИЭ [217], так как он оказывает антиоксидантное и противоапоптотическое действие. Система НО распределена в различных биологических жидкостях и играет важную роль в развитии сосудистой сети при плацентации в патогенезе осложнений беременности и преждевременных родов [218]. Для изучения изменений уровня НО-1 при ВЖК, ПА, ГИЭ, оценке связи между концентрацией НО-1 и степенью поражения мозга, по данным МРТ, необходимы дальнейшие исследования.

#### Микро-РНК

М-РНК представляют собой некодирующие молекулы РНК, размером около 22 нуклеотидов [219]. Эти фрагменты РНК ингибируют трансляцию матричной РНК (мРНК) и регулируют экспрессию гена, способствуя деградации мРНК или ингибируя трансляцию белка путем синтеза белка. Микро-РНК участвуют в дифференцировке, метаболизме, пролиферации и гибели биологических клеток [220].

У новорожденных, родившихся с ПА или ГИЭ, по данным Looney A. et al. (2015), отмечается снижение концентрации микро-РНК 374а (miR-374а). Однако референсные значения микро-РНК изучены не до конца, так же как причины, приводящие к ее снижению [221]. При исследовании концентрации

м-РНК в крови матери отмечалась увеличение её концентрация при гипоксии плода. По данным Whitehead C. et al (2013), отмечается высокая корреляция между степенью гипоксии плода и уровнем материнской м-РНК, что дает основание использовать этот тест в качестве неинвазивной пренатальной диагностики состояния плода [222].

Маркеры повреждения нервной системы являются важным объектом исследования в качестве показателей, учитывающих развитие, функционирование и повреждение ЦНС. Однако при определении различными системами (ELISA, газовая хроматография, хемилюминесценция и т.д.), получаются не стандартизированные результаты для одного и того же пациента. Кроме того, нет нормативных значений в различных биологических средах [223]. Также нет данных об уровне маркеров повреждения ЦНС при дистрессе плода в родах, при отсутствии асфиксии и рождением с низкой оценкой по шкале Апгар. Прогнозирование отдаленных нарушений, в зависимости от типа КТГ в родах, позволяет вовремя решать вопрос об методе родоразрешения.

Важным направлением является использование уровней биомаркеров в качестве предикторов повреждения головного мозга, вместо традиционного МРТ исследования, являющихся на данный момент «золотым стандартом» диагностики. Наиболее перспективными маркерами являются S100 В и активин А, по которым можно прогнозировать исход для новорожденного [224], [225]. Основные их преимущества заключаются в низкой стоимости методик, простоте применения, высокой эффективности, возможности не инвазивного измерения в крови, моче и слюне. Они также доступны для проведения длительного контроля.

Одним из современных направлений является поиск маркеров оценки эффективности проводимого лечения у новорожденных с перинатальной асфиксией [226]. Мониторинг новорожденных с ПА и ГИЭ, по данным RoKa

A. et al. (2012), во время проведения гипотермии показал, что уровень маркеров коррелирует с неонатальной энцефалопатией и ранней перинатальной смертностью [211]. Дальнейшие исследования маркеров позволяют проводить оценку новорожденных во время проведения гипотермии и устанавливать группу пациентов с высокой вероятностью успеха для данного вида терапии.

Создание комплексной панели для диагностики состояния ЦНС, а именно биомаркеров, характеризующих гибель нейронов, нарушение передачи нервного импульса и когнитивных функций головного мозга, даст прогноз долгосрочного развития новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии.

#### 1.4. Морфофункциональное состояние плаценты у женщин с гипоксией плода.

Плацента является функциональным связующим звеном между матерью и плодом во время беременности и критически важным фактором, определяющим рост и развитие плода на протяжении всей его жизни. В первом триместре плод развивается в среде с низким содержанием кислорода, так как в это время у эмбриона слабая защита от активных форм кислорода, образующихся во время окислительного метаболизма. Реакция плаценты на гипоксию в поздних сроках гестации включает изменения в синцитиализации, митохондриальных функций, эндоплазматического ретикулума, продукции гормонов, обработке питательных веществ и секреции ангиогенных факторов. Характер этих изменений зависит от степени гипоксии, при этом некоторые реакции кажутся адаптивными, а другие — дизадаптивными для роста и развития плода. Гипоксия является сигналом, направляющим развитие плаценты, и молекулярным механизмом, направляющим клеточную адаптацию к низкому напряжению кислорода, что являются неотъемлемой частью дифференцировки клеток трофобласта и плацентации. Однако,

неспособность при инвазии трофобласта в достаточной степени реконструировать маточные артерии к концу первого триместра может привести к снижению/нестабильному кровотоку, хронической гипоксии и окислительному стрессу в плаценте с последствиями для роста и развития плода. Задержка роста плода (ЗРП) наблюдается примерно в 10% беременностей и часто связана с другими осложнениями беременности, такими как преэклампсия. ЗРП является одной из основных проблем для акушеров и педиатров, поскольку плод меньшего размера имеет больший перинатальный риск заболеваемости и смертности, а также постнатальный риск развития неврологических и кардиометаболических нарушений [227]. Плацентарные функции выполняются синцитиотрофобластом -многоядерным слоем трофобласта, образованным путем слияния ворсинчатых цитотрофобластов. Во время развития плаценты популяция трофобластов подвергается воздействию разной концентрации кислорода, что в последующем определяет их дифференцировку и функцию. Нарушение инвазии трофобласта, и недостаточное ремоделирование маточных артерии может привести к развитию субкомпенсированной плацентарной недостаточности, когда развитие плода не страдает, но при увеличении нагрузки на маточно-плацентарный комплекс может приводить к его дистрессу.

В зависимости от типа развития гипоксии меняется и фетоплацентарный ангиогенез [4]. Преплацентарная гипоксия имеет материнский генез, плацента и плод находятся в состоянии гипоксии, такой тип гипоксии возникает у женщин проживающих в высокогорье, с явлениями анемии или сердечно-сосудистыми заболеваниями. В этом состоянии периферические ворсинки плаценты демонстрируют усиленный разветвленный ангиогенез, но с укорочением терминальных ворсин [228].



Классически нарушение маточно-плацентарного кровотока приводит к формированию определенного гистологического типа плаценты, который сочетается с преждевременными родами, ЗРП и/или преэклампсия. Тем не менее часть доношенных новорожденных могут быть маловесными к сроку гестации. В этих случаях значительно повышена частота типичных маточно-плацентарных сосудистых поражений (особенно инфарктов), по сравнению с доношенными плодами нормальной массы, и наблюдается дистальная незрелость и/или дистальная гипоплазия ворсин хориона [229]. Незрелость или гипоплазия ворсин также ассоциировалась нарушением сосудистого кровотока и антенатальной гибелью плода [230].

Сильно разветвленная сосудистая сеть в ворсинах хориона обеспечивает плод питательными веществами и кислородом [231]. Быстрый рост плаценты достигается васкулогенными и ангиогенными процессами, и контролируется балансом про- и антиангиогенных факторов, обнаруженных в фетоплацентарных сосудах [232]. Эти факторы также секретируются в межворсинчатом пространстве и материнском кровотоке, тем самым модулируя апоптоз трофобласта и адаптацию сосудов к беременности.

Низкое содержание кислорода также регулирует бета-семейством трансформирующего фактора роста (TGF), включающее три изоформы (TGF-b1, TGF-b2) и TGF-b3), которые экспрессируются в цитотрофобласте на ранних сроках беременности [233]. HIF-1a непосредственно индуцирует экспрессию TGF-b3 в цитотрофобласте первого триместра плаценты и ингибирование HIF1a-зависимой [234] экспрессии TGF-b3, восстанавливает инвазивную способность трофобластов ворсинок на поздних сроках беременности [235]. В якорных ворсинках первого триместра TGF-b2 ингибирует рост вневорсинчатого трофобласта, а секреция TGF-b2 подавляется при низком уровне напряжении кислорода [236]. Эти данные свидетельствуют о том, что среда с низким содержанием кислорода на ранних

сроках беременности может быть важным для модуляции роста вневорсинчатого трофобласта, расширения и инвазии путем регуляции экспрессии, секреции и доступности TGF- $\beta$  [237].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) инициирует образование сосудистой сети плаценты за счет разветвленного ангиогенеза, в то время как PGF индуцирует неветвящийся ангиогенез с 24 недель беременности, обеспечивая удлинение терминальных петлевых капилляров для максимального обмена веществ. Растворимая форма рецептора 1 VEGF (sVEGFR1, также известная как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, sFLT-1) является основным антиангиогенным фактором, который связывает свободный VEGF и PGF, предотвращая их связывание с заякоренным в мембране рецептором VEGFR1.

Плацентарная и маточная сосудистая сеть заметно изменены в плаценте при патологической беременности, включая снижение, удлинение и разветвление терминальных капиллярных петель в ворсинах плаценты [238]. Нарушение регуляции относительных соотношений про- и антиангиогенных факторов нарушают развитие плацентарной сосудистой сети при ПЭ и ЗРП, однако повышенное соотношение sFLT-1/PGF в настоящее время остается низким предиктором ЗРП в клинической практике [239].

При плацентарной гипоксии материнская оксигенация в норме, но из-за нарушения маточно-плацентарного кровообращения плацента и плод находятся в дефиците кислорода. В этой ситуации периферические ворсинки плаценты аналогичным образом формируют сильно разветвленные сети, а кровоток плода нормальный или даже сниженный [240]. Полуколичественный вестерн-блоттинг-анализ плаценты этого типа, по сравнению с нормой, демонстрирует повышенную экспрессию VEGF и сниженную экспрессию PlGF [241], [242], [243], предполагая, что гипоксия плаценты активирует VEGF и вызывает изменения в ангиогенезе.

При постплацентарной гипоксии плод находится в состоянии гипоксии, а мать в нормоксии, в плаценте показатели  $pO_2$  могут показывать как нормальные, так и более высокие уровни - «плацентарная гипероксия» [244]. В этой ситуации терминальные капилляры развиты плохо и разветвление капилляров практически отсутствует, что приводит к увеличению импеданса фетоплацентарного потока. Риск перинатальной смертности в этих обстоятельствах составляет более 40 процентов, а выжившие после проведения интенсивной терапии новорожденные находятся в группе риска нарушения развития центральной нервной системы [245]. В этих случаях данные показывают различный паттерн экспрессии VEGF и PlGF, обычно PlGF увеличивается, а VEGF снижается [246], что позволяет предположить, что раннее начало гипероксии плаценты приводит к раннему преобладанию эффектов PlGF во время беременности, что приводит к наблюдаемому снижению ветвящегося ангиогенеза, нарушению неразветвленного ангиогенеза в терминальных ворсинках и нарушениям скорости роста трофобласта.

Низкое напряжение кислорода служит клеточным триггером для изменения метаболизма и усиления механизмов, способствующих доставке кислорода. Центральное место в клеточном ответе на гипоксию занимает комплекс факторов транскрипции – фактор, индуцируемый гипоксией. HIF 1  $\alpha$  - фактор индуцируемый гипоксией, является главным регулятором клеточного ответа на низкое давление кислорода и играет центральную роль в поддержании кислородного гомеостаза. Это гетеродимерный фактор транскрипции, состоящий из двух субъединиц –  $\alpha$  и  $\beta$ . В то время как HIF-1 $\beta$  является активным, HIF-1 $\alpha$  чувствителен к кислороду, быстро инактивируется и разрушается при нормоксии. При нормальном давлении кислорода взаимодействие с супрессором von Hippel-Lindau и HIF-1 $\alpha$  обеспечивается

пролилгидроксилированием в домене деградации HIF-1 $\alpha$  по остаткам P402 и P564 с помощью фермента пролилгидроксилазы [247], [248], [249], [250].

Кроме того, гидроксилирование аспарагинила по остатку N803 в домене С-трансактиваии HIF-1 $\alpha$  под действием HIF-1 (HIF), ингибирующего фактор аспарагинилгидроксилазы, ингибирует взаимодействие HIF-1 $\alpha$  с различными коактиваторами, такими как P300 / CBP, что приводит к его инактивации [251], [252].

Во время гипоксии активность пролил- и аспарагинилгидроксилаз заметно снижается, так как зависит от кислорода. Накапливающийся HIF-1 $\alpha$  соединяется с HIF-1 $\beta$  с образованием гетеродимера HIF-1, который связывается с чувствительным к гипоксии элементом различных генов, активируя их транскрипцию.

Также имеются доказательства, устанавливающие роль HIF-1 $\alpha$  в патогенезе преэклампсии. В работе Caniggia et al., авторы продемонстрировали, что HIF-1 $\alpha$  сильно экспрессируется в среде плаценты с низким содержанием кислорода на ранних сроках беременности, снижаясь примерно на 9 неделе беременности, когда уровни кислорода в плаценте повышаются [253].

Rajakumar et al. [254] сообщили о подобных результатах, предполагая, что HIF-1 $\alpha$  играет важную роль в развитии и функционировании плаценты. В работе Caniggia et al. [255] показали, что плацентарная экспрессия TGF- $\beta$ 3 параллельна экспрессии HIF-1 $\alpha$ , причем оба они повышены в среде с низким содержанием кислорода на ранних сроках беременности. Кроме того установлено, TGF- $\beta$ 3 ингибирует дифференцировку и инвазию трофобласта, что приводит к развитию преэклампсии. Сниженная инвазия трофобласта и связанная с ней плацентарная гипоксия могут способствовать продолжению продукции HIF-1 $\alpha$ , потенциально ухудшая ситуацию. Экспрессия HIF-1 $\alpha$  активируется в плаценте женщин с преэклампсией [256]. Дальнейшие

доказательства связи гипоксии и HIF-1 $\alpha$  с патогенезом преэклампсии получены в исследованиях женщин, проживающих в условиях гипоксии на большой высоте. У этих женщин риск развития преэклампсии в 3-4 раза выше [257], а их плацента сверх экспрессирует HIF-1 $\alpha$  [258].

В настоящее время изучается роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической гипоксии плода. Известно, что во время воспалительных реакций сначала активируется TNF- $\alpha$ , вскоре следует IL-1 $\beta$ , а затем стимулируется экспрессия IL-6 [259], [260].

Уровень IL-1 $\beta$  увеличивается в плаценте при гипоксии плода в родах, однако при перинатальной асфиксии концентрации белка в плаценте показали противоположный эффект. Концентрации белка IL-1 $\beta$  в плаценте в группе гипоксии ниже по сравнению с контролем [261]. Пельтье и др. сообщили, что культивируемые экстракты ворсинок плаценты с долей вдыхаемого кислорода (FiO<sub>2</sub>) менее 2% показали более высокие уровни IL-1 $\beta$  [262], также обнаружили более высокие уровни IL-1 $\beta$  в культурах при 5% FiO<sub>2</sub> по сравнению с уровнем атмосферного воздуха. Кроме того, авторы предполагают, что высокий уровень FiO<sub>2</sub> снижает выработку этого провоспалительного цитокина. В одном исследовании обнаружено, что плацентарная экспрессия IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-10 была выше в случаях преэклампсии [263]. Необходимы дальнейшие исследования для анализа корреляции между IL-1 $\beta$  и асфиксией [264].

Плацентарный барьер является единственным физическим барьером между кровью плода и матери, в нем фетоплацентарные капилляры остаются не связанными, но функциональными как синцитий [265]. Наиболее важным свойством плацентарного барьера является поддержание адекватной функциональной площади для обеспечения эффективной диффузии. Повышенная толщина плацентарного барьера в доношенном сроке в плаценте связана со структурной незрелостью для гестационного возраста и приводит к

гипоксии плода или, по-видимому, подвергает плод значительному риску [266]. При патологии плаценты в капиллярных структурах плацентарного барьера наблюдается доминирующая популяция незрелых эндотелиальных клеток CD15 + / CD31 + / CD34 +. Это является основным отличием от плаценты с нормальным или низким весом при нормальной или патологической беременности с преобладанием в популяции терминально-дифференцированных эндотелиальных клеток CD15- / CD31 + / CD34 +. В плаценте с высокой массой обнаружена незрелость плацентарного барьера, на что указывает незначительное увеличение незрелых эндотелиальных клеток CD15 + / CD31 + / CD34 + в капиллярах. Поэтому нарушения в плаценте вызывают гипоксию плода не только из-за структурной, но также из-за функциональной незрелости фетоплацентарного барьера [267].

Физиологическая роль Otulin в иммунной системе остается неизученной, однако мутации с потерей функции Otulina приводят к ранней эмбриональной летальности у мышей из-за нарушения передачи сигналов и нарушения ангиогенеза [268]. Данные, полученные на моделях мышей и пациентах - людях, четко устанавливают, что Otulin и связанные с M1 цепи являются ключевыми регуляторами иммунного гомеостаза, воспаления и аутоиммунитета, и выявляют специфические для каждого типа клетки эффекты [269].

Эндотелиальная синтетаза оксида азота (e-NOS) экспрессируется в эндотелиальных клетках, отвечает за биосинтез оксида азота (мощного сосудорасширяющего средства) и связана с сосудистым гомеостазом и адаптацией при плацентации [270]. Дефицит e-NOS у матери неблагоприятно влияет на адаптацию маточно-плацентарных сосудов, тогда как дефицит ENOS у плода снижает функцию фетоплацентарной системы и влияет на рост и развитие плода [271]. e-NOS играет важную роль в сужении сосудов. Степень экспрессии e-NOS при гестационной артериальной гипертензии и

отслойке плаценты значительно ниже, чем при нормотензии во время беременности [272], [273]. Также в плаценте матерей с анемией наблюдается повышенная экспрессия ангиогенных белков VEGF, PLGF, и белков e-NOS, что, вероятно, является адаптивной реакцией, приводящей к изменениям в сосудах плаценты [274].

Таким образом, изменения локальной концентрации кислорода во время критических фаз плацентации определяют степень ремоделирования сосудов матки и развития системы доставки питательных веществ в сосуды трофобласта и плода. Воздействие гипоксии вызывает адаптацию или дизадаптацию, что приводит к структурным и функциональным нарушениям в плаценте, только объективная оценка характера состояния плацентарного комплекса позволяет установить причину гипоксии плода в родах.

## ГЛАВА 2.

### 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 с этой целью были обследованы и родоразрешены в Центре 720 пациенток и проведено обследование их детей. Для 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, был проведен анализ особенностей соматического и гинекологического анамнеза, течения беременности, характера 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 – КС в родах при нормальной КТГ. Проведена выборка 280 наблюдений с новорожденных, у которых отсутствовали клинические или лабораторные признаки дистресса плода в родах и осложнения в раннем неонатальном периоде.

Для определения нормативных значений уровня лактата из предлежащей 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, рСО<sub>2</sub>, рО<sub>2</sub>, буферные основания (ВЕ), концентрация лактата).

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). Группа сравнения с отсутствием ГИЭ у новорождённых была подобрана случайным образом в соотношении 4 к 1.

Для 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.

Всем пациенткам проведено полное клинико-лабораторное обследование согласно приказам министерства здравоохранения: клинический анализ крови, общий анализ мочи, гемостазиограмма, тромбоэластограмма, биохимический анализ крови, анализ крови на антитела к сифилису, ВИЧ, гепатиту В и С, определяли антирезусные антитела при наличии отрицательного резус-фактора у матери и положительного у отца, мазок на флору, бактериологическое исследование содержимого цервикального канала с определением чувствительности к антибиотикам.

## 2.1. Клиническая характеристика обследованных женщин

Всего было обследовано 720 женщин. Возраст обследованных женщин колебался от 18 до 47 лет, средний возраст составил  $30,7 \pm 4,7$  лет,

большинство из них находились в возрастной группе от 25 до 34 лет (таблица 2.1.1). Каждая пятая женщина была старше 35 лет (21,7%).

**Таблица 2.1.1 - Распределение пациенток в зависимости от возраста**

<b>Возраст, лет</b>	<b>Абс. кол-во (n=720)</b>	<b>%</b>
До 20 лет	6	0,8
20-24	51	7,1
25-29	240	33,3
30-34	267	37,1
35-39	136	18,9
40 и старше	20	2,8
До 35	564	78,3
Старше 35	156	21,7
n	720	

Оценка масо-ростовых параметров обследованных показала, что исходный вес до беременности в среднем составлял  $60,8 \pm 17,7$  (таблица 2.1.2), нарушение жирового обмена (ИМТ более  $30,1 \text{ кг/м}^2$ ) встречалось в 13,6%.

**Таблица 2.1.2 - Масса тела, рост, индекс массы тела обследованных женщин**

	<b>Абс. кол-во (n=720)</b>	<b>%</b>
Рост	$165,9 \pm 5,83$	
Вес исходный	$72,6 \pm 12,1$	
ИМТ более $30,1 \text{ кг/м}^2$	98	13,6

Среди экстрагенитальных заболеваний отмечена относительно высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой систем (31,94%) и органов зрения (30,14%) (таблица 2.1.3).

**Таблица 2.1.3 - Структура экстрагенитальных заболеваний**

Заболевания	Абс. кол-во (n=720)	%
Сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, варикозная болезнь нижних конечностей, вегето-сосудистая дистония, синусовая тахикардия)	230	31,94
Пищеварительной системы (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, холецистит, панкреатит)	92	12,8
Мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь)	114	15,83
ЛОР органов (ринит, тонзиллит, гайморит)	143	19,86
Органов зрения (миопия, астигматизм)	217	30,14
Эндокринной системы (диабет, гипотиреоз)	37	5,14

Изучение гинекологического анамнеза позволило выявить следующие особенности. Средний возраст менархе в сравниваемых группах составил  $13,2 \pm 1,4$ , менструальный цикл у большинства женщин был регулярным (95%), средний возраст полового дебюта  $18,53 \pm 2,5$  года.

При анализе гинекологических заболеваний (таблица 2.1.4) отмечена высокая частота заболеваний шейки матки (26,7%), женского бесплодия (10,97%), наличие опухолей матки и придатков, и патологии эндометрия (полипы, гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит) – 3,2%.

**Таблица 2.1.4 - Особенности гинекологического анамнеза**

	<b>Абс.кол-во (n=720)</b>	<b>%</b>
Возраст менархе	13,2±1,4	
Женское бесплодие	79	10,97
Лейомиома матки	48	6,7
Опухоли, опухолевые заболевания яичников	23	3,2
Заболевания шейки матки	185	26,7
Полипы, гиперплазия эндометрия	23	3,2

При оценке исходов предыдущих беременностей, как следует из данных, приведенных в таблице 2.1.5, в группе отмечалась высокая частота искусственных абортов (20%) и неразвивающихся беременностей (12,92%).

**Таблица 2.1.5- Данные исходов предыдущих беременностей у обследованных женщин (n=720)**

	<b>Абс.кол-во (n=720)</b>	<b>%</b>
Искусственный аборт	144	20
Самопроизвольный выкидыш	62	8,6
Внематочная беременность	26	3,6
Неразвивающаяся беременность	93	12,92
Роды	156	21,7

Первородящими были у 564 (78,3%). Повторные роды имели место у 156 (21,7%) соответственно.

По данным анализа течения беременности чаще встречались такие осложнения как ранний токсикоз, отеки беременных, гестационный сахарный диабет (таблица 2.1.6).

**Таблица 2.1.6 - Структура и частота осложнений данной беременности у обследованных пациенток**

	<b>Абс. кол-во</b>	<b>%</b>
Ранний токсикоз	184	25,6
Угрожающий выкидыш	186	25,8
Угроза преждевременных родов	145	20,13
Анемия в первой половине беременности	67	9,3
Анемия во второй половине беременности	105	14,6
Отеки беременной	116	16,1
Гипертензивные осложнения (ГАГ, ХАГ, ПЭ)	30	4,2
ГСД	51	7,1
Инфекции экстрагенитальной локализации (орви, ангина, пневмония, пиелонефрит)	137	19
Из них в первой половине беременности	53	7,4
Из них во второй половине беременности	84	11,7
Инфекции нижнего отдела половых путей в первой половине беременности (аэробный вагинит, кандидозный вагинит, бактериальный вагиноз)	52	7,2
Инфекции нижнего отдела половых путей во второй половине беременности (аэробный вагинит, кандидозный вагинит, бактериальный вагиноз)	63	8,75
Маловодие	77	10,7

Многоводие	25	3,5
ЗРП	15	2,08
Всего	720	

Самостоятельно вступили в рода 442 (61,4%) женщины. Программированные роды имели место у 215 (29,9%). Наиболее частыми показаниями к преиндукции послужили тенденция к перенашиванию беременности, ПРПО + неготовность ш/матки к родам и ГСД. (таблица 2.1.7). С целью подготовки к родам и родовозбуждения в основном использовали мифепристон (54,4%), гель с динопростомом, а также комбинацию мифепристона с гелем динопростонона (32,1%).

**Таблица 2.1.7 - Показания и методы преиндукции/индукции родов**

	<b>Абс. кол-во</b>	<b>%</b>
<b>Показания к индукции</b>		
ПРПО + неготовность ш/матки к родам	62	28,8
Тенденция к перенашиванию беременности	68	31,7
Анатомические особенности таза	22	10,2
Крупные размеры плода	15	7
ГСД	37	17,2
Гипертензивные осложнения беременности	11	5,1
Всего	215	100
<b>Методы преиндукции / индукции родов</b>		
Мифепристон	117	54,4
Мифепристон+динопростон гель	69	32,1
Динопростон гель	29	13,5
Всего	215	100

Характеристика течения родов и методы родоразрешения представлены в таблице 2.1.8. Медиана срока родоразрешения составляла 39,5 (37-41,6) недель). Каждые третьи роды произошли в интервале 40 недель – 40 недель 6 дней. Запоздалые роды встречались в 7,8% наблюдений.

Самопроизвольные роды составили 54,58%, оперативные 45,42%, из них путем КС родоразрешены 28,6 %. Региональная анестезия в родах применялась в 47,5%, родостимуляция окситоцином в 31,25%. Наиболее частыми осложнениями в родах были: раннее излитие околоплодных и вод и слабость родовой деятельности.

**Таблица № 2.1.8 - Характеристика течения родов, методы родоразрешения**

	<b>Абс. кол-во (n=720)</b>	<b>%</b>
Срок беременности на момент родов		
37нед – 37нед+6дн	59	8,2
38нед – 38нед+6дн	125	17,4
39нед - 39нед+6дн	239	33,2
40нед – 40нед+6дн	241	33,5
41 нед и более	56	7,8
ПРПО	123	17,1
Самопроизвольные роды	393	54,58
<b>Общее кол-во в группе</b>		
Раннее излитие вод	69	9,6
Амниотомия	92	12,8
Эпидуральная аналгезия	342	47,5
Слабость родовой деятельности	63	8,75



Родостимуляция окситоцином	225	31,25
Оперативные родоразрешение в родах, всего:	327	45,42
Кесарево сечение	206	28,6
Вакуум-экстракция плода	121	16,8

Также нами была исследована структура показаний кесарева сечения. Все пациентки были родоразрешены в доношенном сроке. Срок беременности на момент родоразрешения составил  $39,3 \pm 1,02$  недель. Масса тела новорожденных варьировала от 2540 до 4330 г и составила в среднем  $3305 \pm 448$  г, длина тела – от 46 до 56 см, в среднем –  $51,4 \pm 2,37$  см. В зависимости от наличия регулярной родовой деятельности пациенты разделены на 2 группы (таблица 2.1.9 и 2.1.10). До родов наиболее часто встречались сочетанные показания 2,8%) и антенатальные нарушения плода (не связанные с гипоксией плода) 1,94%. Во время родов основным показанием было наличие нарушений состояния плода 15,8%, клинически узкий таз 4,72%, упорная слабость РД 1,94%. Интраоперационная кровопотеря составила  $649,8 \pm 139,2$ мл.

**Таблица 2.1.9 - Показания к родоразрешению путем операции кесарева сечения до начала родов**

Показания	Абс. кол-во (n=720)	%
Сочетанные акушерские показания (поздний возраст первородящей, бесплодие, ЭКО и др.)	20	2,8
Антенатальные нарушения состояния плода (не связанные с гипоксией плода)	14	1,94
Отсутствие эффекта от подготовки к родам при ПРПО	6	0,83
Анатомически узкий таз	5	0,69

Тазовое предлежание	4	0,55
Рубец на матке	13	1,8

**Таблица 2.1.10 - Показания к родоразрешению путем операции кесарева сечения в родах**

Показания к КС с РД	<b>Абс. кол-во (n=720)</b>	<b>%</b>
Сочетанные показания	6	0,83
Несостоятельность рубца на матке	1	0,14
Нарушения состояния плода в родах	32	4,4
Нарушения состояния плода в родах (не связанные с гипоксией плода)	114	15,8
ПОНРП	4	0,55
Клинически узкий таз	34	4,72
Выпадение петель пуповины	3	0,4
Упорная слабость РД	14	1,94

Все 720 детей родились живыми. Масса тела новорожденных составила в среднем  $3344,6 \pm 408$  г, длина в среднем –  $51,7 \pm 2,22$  см (таблица 2.1.11). Оценка по шкале Апгар на 1 минуте  $6,8 \pm 1,82$  балла, на 5 минуте  $8 \pm 1,4$  балла. Госпитализация в ОРИТ требовалась в 21,4% наблюдений. Наиболее частыми осложнениями в раннем неонатальном периоде были: врожденная пневмония – 9,17%, неонатальная желтуха, транзиторное тахипноэ и кефалогематома. Неврологические нарушения в зависимости от формы отмечены в 2-6% наблюдений. У 120 женщин родились дети с клинико-лабораторными критериями гипоксии (низкая оценка по шкале Апгар, рН,

высокий дефицит оснований), что соответствует критериям деления на группы.

**Таблица 2.1.11 - Структура неонатальной заболеваемости детей**

	<b>Абс. кол-во (n=720)</b>	<b>%</b>
ГИЭ I степени	40	5,6
ГИЭ II–III степени	40	5,6
Врожденная пневмония	66	9,17
Судороги новорожденного	16	2,2
Нарушения мышечного тонуса у новорожденных	16	2,2
Врожденная анемия	32	4,44
ДВС	30	4,17
ВЖК	27	3,75
Неонатальная аспирация меконием	23	3,2
Инфекционные болезни специфичные для перинатального периода	25	3,47
Транзиторное тахипноэ	53	7,4
Кефалогематома	49	6,8
Неонатальная желтуха	55	7,64
Госпитализация в ОРИТН	154	21,4
Потребность в неонатальной гипотермии	54	7,5

## 2.2. Методы исследования

Всем беременным женщинам было проведено полное клинико–лабораторное обследование, которое включало в себя:

-Общие методы обследования;

-Специальные методы исследования;

-Анализ течения и исхода родов;

-Анализ течения раннего неонатального периода и исходов у новорожденных.

Все пациентки перед проведением исследования подписывали информированное согласие. На каждое наблюдение заполнялась карта

обследования, включающую данные анамнеза, инструментальных методов исследования, течения беременности, родов и перинатальный исход.

В родах всем пациенткам проводился КТГ-мониторинг, по показаниям проводился забор крови из предлежащей головки плода, УЗИ (при нарушении состояния плода, при нормальном течении или замедлении продвижения предлежащей части), учитывали применение лекарственных препаратов (окситоцин, анальгетики и т.д.), скорость открытия шейки матки.

В исходе родов оценивали метод родоразрешения, оценку по шкале Апгар через 1 и 5 минут после рождения, КОС пуповинной крови, проведение реанимационных мероприятий, длительность пребывания новорожденного в палате интенсивной терапии, использование неонатальной гипотермии, проведение респираторной поддержки, развитие ГИЭ.

### **2.2.1. Специальные методы исследования**

Кардиотокография плода в родах проводилась на приборах фирмы Philips FM30 и Sonicaid FM800.

Анализируются следующие параметры КТГ: базальная частота, вариабельность ритма, наличие и амплитуда акцелераций и децелераций, частота и продолжительность схваток (таблица 2.2.1).

**Таблица 2.2.1 - Критерии классифицирования кардиотокографических кривых, интерпретация и рекомендуемая тактика (FIGO,2015)**

	<b>Нормальная</b>	<b>Сомнительная</b>	<b>Патологическая</b>
<b>Базальный ритм</b>	110-160 уд/мин	Отсутствие хотя бы	< 100 уд/мин

<b>Вариабельность</b>	5-25 уд/мин	одной из нормальных характеристик, но также отсутствие патологических	Снижение variability > 50 мин, Повышение variability > 30 мин, Синусоидальный ритм > 30 мин
<b>Децелерации</b>	Нет повторных* децелераций		Повторные * поздние или пролонгированные децелерации > 30 мин или 20 мин если снижена variability, или одна пролонгированная децелерация > 5 мин
<b>Интерпретация</b>	Плод без гипоксии/ацидоза	Низкая вероятность гипоксии/ацидоза	Высокая вероятность гипоксии/ацидоза
<b>Клиническое ведение</b>	Не требуется вмешательств для улучшения оксигенации плода	Коррекция причин, тщательный мониторинг или доп. методы оценки оксигенации и плода	Немедленная коррекция причин, дополнительные методы оценки оксигенации, или если невозможно – ускоренное родоразрешение. В острых ситуациях (выпадение пуповины, разрыв матки, отслойка плаценты) немедленное родоразрешение

\*Отсутствие акцелераций в родах не имеет определенного значения

\*Повторные децелерации – когда сочетаются более чем с 50% маточных сокращений

## **Определение концентрации лактата из предлежащей части**

Анализ концентрации лактата из предлежащей части плода проведён портативным лактометром Lactat Scout. Первоначальным порогом отсечки для принятия решения и изменения акушерской тактики был выбран уровень лактата > 4,8 ммоль/л.

Техника забора крови из предлежащей части:

1. Забор производится при открытии шейки матки 2–3 см и более. Головка плода визуализируется с помощью амниоскопа.

2. Затем тщательно предлежащая часть просушивается тампоном для избежание забора шейечной крови, слизи или околоплодные воды. Так как концентрация лактата при попадании патологических примесей увеличится.

3. Тест-полоска, с учетом серии, вставляется в анализатор лактата.

4. Участок кожи головки плода на небольшом протяжении надсекают скальпелем.

5. Кровь набирается в капилляр самотеком. Достаточно его заполнить на 5 мм.

6. Кровь из капилляра переносится на непитывающую поверхность. Край тест-полоски прикладывают к капле крови.

Кровь переносить непосредственно из капилляра на тест-полоску нельзя.

7. При начале анализа раздается звуковой сигнал. Анализ результата занимает 10 секунд.

## **Ультразвуковое исследование**

Для оценки вида, позиции плода, а также угла прогрессии, дистанции продвижения головки, расстояния до внутренней поверхности лона и расстояния до промежности в латентной и активной фазах первого периода и во втором периоде родов проводили трансабдоминальное и трансперинеальное ультразвуковое исследование, которое осуществляли при

помощи диагностического ультразвукового аппарата «Hitachi» (Япония) с использованием датчиков выпукло-секторного сканирования с частотой 3,5 и 5,0 МГц. Асептические условия датчика обеспечивали применением презервативов. Высокая разрешающая способность датчика позволяла осуществлять точное измерение всех параметров с динамической оценкой в разных периодах родов.

Угол прогрессии измеряли при трансперинеальном продольном исследовании. Датчик устанавливали по средней линии лонного сочленения, чтобы его изображение располагалось горизонтально. Первый вектор строили от нижнего до верхнего края лонного сочленения, второй – от нижнего края лона по касательной к контуру головки плода [275].

Дистанцию продвижения (прогрессии) измеряли при продольном трансперинеальном исследовании. Изображение лонного сочленения выводили горизонтально, как при измерении угла прогрессии. Первый вектор проводили вертикально вниз от нижнего края лонного сочленения (*linia infrapubica*). Измеряли расстояние от *linia infrapubica* до наиболее удаленной точки головки плода [111].

Расстояние до промежности (наименьшая дистанция между промежностью и головкой плода) измеряли при поперечном трансперинеальном исследовании в горизонтальном направлении от задней спайки до контура головки [115].

Расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения измеряли при продольном трансперинеальном исследовании, от нижнего края середины внутренней поверхности лона до контура головки плода [117].

#### **Кислотно-основной статус.**

Для оценки состояния плода нами оценивались показатели кислотно-основного статуса (рН, ВЕ, рО<sub>2</sub>, рСО<sub>2</sub>, концентрация электролитов). На пуповину накладывали три зажима. Между 1-ым и 2-ым зажимами пуповину

пересекали. Между 2-ым и 3-им зажимами производили забор крови из артерии пуповины. Кровь брали в гепаринизированные пробирки. Определяли уровень рН, лактата (lac), дефицита оснований (BE), парциального давления кислорода (pO<sub>2</sub>) и углекислого газа (pCO<sub>2</sub>) с использованием газового анализатора ABL800 FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания).

Для определения уровня белков (S100, BENF, NSE, G-FAP) использовали сыворотку крови, полученную из артерии пуповины. На пуповину накладывали три зажима. Между 1-ым и 2-ым зажимами пуповину пересекали. Между 2-ым и 3-им зажимами производили взятие крови из артерии пуповины. Полученные образцы крови центрифугировали при 3000 об/мин в течение 20 мин., сыворотка аликвотировалась и хранилась до исследований при температуре -20°C.

**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).

### **Морфологическое исследование плаценты**

Особый интерес представляет изучение состояния ткани плаценты у пациенток, новорожденные которых развили острую гипоксию в родах.

Были изучены морфологические иммуногистохимические состояния плаценты у пациенток 2х групп. 35 женщин, у которых в родах развилась гипоксия плода, верифицированная по уровню рН артериальной пуповиной крови (<7,12), в группу сравнения – 27 женщин, показателем рН≥7,12. Всем пациенткам было проведено патоморфологическое исследование плаценты.



Для уточнения роли плаценты в развитии гипоксии, проводили морфологическое исследование плаценты с определением ее массы, формы, длины и прикрепления пуповины (центральное, парацентральное, краевое), а также степени ее извитости. Для гистологического исследования были взяты образцы ткани плаценты пациенток основной группы и группы сравнения, полученных после оперативных родов. Фрагменты ткани плаценты (размерами 1,5x1,0x0,3см) брали из парацентральной зоны (включающей ворсинчатый хорион, базальную и хориальную пластинки). Полученные кусочки фиксировали в 10% растворе забуференного нейтрального формалина (Biovitrum, Россия) в течение 24 часов, затем заключали в парафин, из которых изготавливали срезы толщиной 4 мкм с последующей их окраской гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование включало обзорный анализ препаратов ткани плаценты, окрашенных гематоксилином и эозином.

Оценка состояния ворсинчатого дерева нами была проведена в соответствии со шкалой зрелости ворсинчатого дерева [276]. Диаметр сосудов был измерен посредством программы Nis-Elements (Чехия)

12 баллов – отставание созревания ворсинчатого дерева с преобладанием зрелых промежуточных ворсин, терминальные ворсины единичны, незрелые промежуточные ворсины в виде скоплений (характерно в норме для 34-36 недель).

22 балла – полностью зрелое нормально капилляризированное ворсинчатое дерево с преобладанием терминальных ворсин и наличием зрелых промежуточных ворсин.

33 балла – преобладание ветвящихся терминальных ворсин с множественными синцитиальными почками (выраженный признак Tenney-Parker), множество мелких капилляров в поперечных срезах терминальных ворсин, незрелые промежуточные ворсины отсутствуют.

## **Иммуногистохимическое исследование**

Иммуногистохимическое исследование выполняли на биоптатах плаценты, депарафинированных срезах толщиной 3-4 мкм, расположенных на стеклах, покрытых APES слоем. Неокрашенные препараты обрабатывали стандартным микроволновым методом иммуногистохимии. В микроволновой печи демаскировка агентов проводилась. Стекла погружали в цитратный буфер (pH 6.0) и обрабатывали в микроволновой печи при мощности 600Вт 15 минут. Далее они остывали в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем стекла помещали во влажную камеру и в течение 15 минут инкубировали с 3% раствором  $H_2O_2$ . После обработки перекисью водорода стекла ополаскивали в фосфатном буфере (pH 7,0-7,6). Далее во влажных камерах в течение 30 минут стекла инкубировали с 1% раствором альбумина. Излишки альбумина встряхивали со стекол по окончании инкубации и раскапывали первичные антитела. В зависимости от времени воздействия срезы инкубировали от 30 минут до 1 часа, указанного в аннотации к антителу от фирмы производителя. Иммуногистохимическое исследование 6 маркеров было проведено на 372 биоптатах плаценты. Используемые моноклональные антитела для определения следующих маркеров: VEGF, CD 105, CD 34, HIF 2  $\alpha$ , e-NOS, Otulin.

Далее срезы обрабатывали вторичными антителами, после отмывания в фосфатном буфере от первичных антител. Срезы инкубировали со вторичными антителами во влажных камерах в течение 1 часа, затем ополаскивали в фосфатном буфере. Для метки вторичных антител использовался авидин-биотиновый комплекс. Для визуализации места связывания антител с антигеном использовали пероксидазу хрена, метку-фермент, в присутствии перекиси водорода и колориметрического реактива с 3,3-диаминобензином. В результате образовывался нерастворимый в органических растворителях конечный продукт реакции, который

визуализировался в виде коричневого окрашивания структур клеток. Далее стекла ополаскивали в дистиллированной воде и подкрашивали гематоксилином. Затем стекла проводили по батарее из дистиллированной воды, 70% спирта, 80% спирта, двух 95% спиртов, двух абсолютных спиртов и трех ксилолов. После чего срезы заключали в синтетическую среду, используя покровные стекла. Для иммуногистохимической реакции ставили положительные и отрицательные контроли. Положительные контроли выбирали в соответствии с рекомендациями производителя. Отрицательные контроли исследуемых срезов проводили без добавления первичных антител.

Далее посредством автоматического аппарата Ventana (Roche, UK) (иммуностейнера) с закрытым протоколом для детекции на парафиновых срезах плаценты толщиной 4 мкм, через всю толщу плацентарного диска, с захватом от хориальной до децидуальной пластинок. Интенсивность реакций с антигенами, локализованными в цитоплазме и на мембранах клеток, оценивали полуколичественным способом по бальной шкале от 0 (отсутствие реакции), 1 балл - слабая, 2 балла - умеренная, до 3 (выраженная реакция) баллов.

### 2.3. Статистическая обработка данных

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 (условием применения являлось равенство дисперсий в сравниваемых группах согласно критерию Ливеня), критерия Манна-Уитни для непараметрических данных и теста Хи-квадрат для сравнения двух независимых групп и трех независимых подгрупп по категориальным (качественным) признакам. Параметрические данные представлены как среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\delta$ ),

непараметрические данные - как медиана (Me) и интерквартильный размах, количественные - как абсолютное значение и процент (%). 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.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

При значении коэффициента корреляции от 0 до 0,299 связь расценивали как слабую, от 0,3 до 0,699 – как среднюю, от 0,7 до 1 – как сильную.

Для исследования влияния различных независимых между собой переменных на развитие одного признака применялся метод бинарной логистической регрессии. Использование данного метода позволяет прогнозировать вероятность наступления события для некоторого случая по формуле:  $P = 1 / (1 + e^{-z})$  где P – вероятность наступления события, e – основание натурального логарифма равное 2,718281828, z – уравнение линейной регрессии.

## ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДА В РОДАХ ПО КЛИНИЧЕСКИМ ДАННЫМ И РЕЗУЛЬТАТАМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

3.1.1. Антенатальные и интранатальные факторы риска гипоксии плода в родах.

#### **Антенатальные и интранатальные факторы риска гипоксии плода в родах.**

Одной из актуальных задач в данное время остается определение факторов риска, определяющих развитие перинатальных гипоксических поражений. В связи с этим необходим детальный анализ данных анамнеза, соматического и гинекологического здоровья, особенностей течения беременности и родов для выявления факторов риска гипоксии плода.

С целью выяснения особенностей соматического и гинекологического анамнеза, течения беременности и родов, которые могут служить факторами риска или предикторами гипоксии плода, нами проведено проспективное 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).

Возраст обследованных женщин колебался от 18 до 47 лет. Средний возраст пациенток, дети у которых родились в состоянии гипоксии, составил  $29,67 \pm 5,34$ , у пациенток без гипоксии плода в родах –  $30,72 \pm 4,62$  года ( $p=0,56$ ) (таблица 3.1.1.1).

**Таблица 3.1.1.1 - Распределение пациенток по возрасту**

	Основная группа		Группа сравнения		p-value
	Абс. кол-во (n=120)	%	Абс. кол-во (n=600)	%	
<b>Возраст, лет</b>					
До 20 лет	4	3,3	2	0,3	<b>&lt;0,001</b>
20-24	13	10,8	38	6,3	0,08
25-29	32	26,7	208	34,7	0,09
30-34	49	40,8	218	36,3	0,35
35-39	18	15	118	19,7	0,14
40 и старше	4	3,3	16	2,6	0,43
n	120		600		
До 35	98	81,7	466	77,7	0,20
Старше 35	22	18,3	134	22,3	0,33
n	120		600		

Ранний репродуктивный возраст до 20 лет был достоверным фактором риска.

Оценка масо-ростовых параметров обследованных показала, что исходный вес до беременности в среднем был выше у женщин группы гипоксии плода (таблица 3.1.1.2). Ожирение (ИМТ более 30,1кг/м<sup>2</sup>) встречалось в два раза чаще в группе с гипоксией плода в родах (25,8% против 11,2%).

**Таблица 3.1.1.2 - Масса тела, рост, индекс массы тела обследованных женщин**

	Основная группа		Группа сравнения		p-value
	Абс. Значение (n=120)	%	Абс. Значение (n=600)	%	
Рост	165,5± 0,57		165,6± 0,39		0,88
Вес исходный	65,8±2,3		61±0,4		<b>0,015</b>
ИМТ более 30,1 кг/м <sup>2</sup>	31	25,8	67	11,2	<b>0,0001</b>

В обеих группах отмечена относительно высокая частота заболеваний пищеварительной (13% и 12,8%), мочевыделительной (17,4% и 15,6%), сердечно-сосудистой систем (35,6% и 31,5%) и органов зрения (33,9% и 29,7%) (таблица 3.1.1.3). Однако частота встречаемости соматических заболеваний в изучаемых группах не имела значимых различий.

**Таблица 3.1.1.3 - Структура экстрагенитальных заболеваний**

Заболевания	Основная группа		Группа сравнения		p-value
	Абс. кол-во (n=120)	%	Абс. кол-во (n=600)	%	
Сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, варикозная болезнь нижних	41	34,2	189	31,5	0,22

конечностей, вегето-сосудистая дистония, синусовая тахикардия)					
Пищеварительной системы (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, холецистит, панкреатит)	15	12,5	77	12,8	0,53
Мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь)	20	16,7	94	15,7	0,37
ЛОР органов (ринит, тонзиллит, гайморит)	27	22,5	116	19,3	0,19
Органов зрения (миопия, астигматизм)	39	32,5	178	29,7	0,53
Эндокринной системы (диабет, гипотиреоз)	8	6,7	29	4,8	0,41

Изучение гинекологического анамнеза позволило выявить следующие особенности. Средний возраст менархе в сравниваемых группах составил  $13,3 \pm 1,38$  и  $13,4 \pm 1,3$  года ( $p=0,5$ ), средний возраст полового дебюта  $18,5 \pm 2,5$  года против  $18,1 \pm 2,2$  ( $p=0,09$ ).

Менструальный цикл у большинства женщин в основной группе был регулярным (95%), у женщин в группе сравнения нарушений менструального цикла не было.

При анализе гинекологических заболеваний (таблица 3.1.1.4) отмечена тенденция более высокой частоты патологии эндометрия (полипы, гиперплазия эндометрия) в основной группе.



**Таблица 3.1.1.4 - Особенности гинекологического анамнеза**

	Основная группа		Группа сравнения		p-value
	Абс. кол-во (n=120)	%	Абс. кол-во (n=600)	%	
Возраст менархе	13,3±1,38		13,4±1,3		0,5
Женское бесплодие	17	14,2	62	10,3	0,14
Лейомиома матки	6	5	42	7	0,28
Опухоли, опухолевые заболевания яичников	6	5	17	2,8	0,169
Заболевания шейки матки	35	29,2	150	25,0	0,2
Полипы, гиперплазия эндометрия	8	6,7	15	2,5	<b>0,02</b>

Операции на органах репродуктивной системы перенесли 10,4% пациенток основной группы, из них: в 75% резекция яичников по поводу объемных образований, у 25% пациенток поводом послужила внематочная беременность.

В сравниваемых группах не было различий по частоте перво- и повторнородящих. Первые роды были у 94 (78,3%) группы гипоксии плода и 470 (78,3%) – группы контроля. Повторные роды имели место у 26 (21,7%) и 130 (21,7%), соответственно.

Как следует из данных, приведенных в таблице 3.1.1.5, 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 ( $p=0,05$ ).

**Таблица 3.1.1.5 - Исходы предыдущих беременностей**

Заболевания	Основная группа		Группа сравнения		p-value
	Абс. кол-во (n=120)	%	Абс. кол-во (n=600)	%	
Искусственный аборт	28	23,3	116	19,3	0,19
Самопроизвольный выкидыш	9	7,5	53	8,8	0,63
Внематочная беременность	3	2,5	23	3,8	0,34
Неразвивающаяся беременность	22	18,3	71	11,8	<b>0,049</b>
Роды	26	21,7	130	21,7	

По данным анализа течения беременности в основной группе чаще встречались ранний токсикоз, отеки беременных, гестационный сахарный диабет (таблица 3.1.1.6). Несмотря на относительно небольшой удельный вес в общей структуре осложнений задержки роста плода, данное осложнение значимо чаще отмечено в группе женщин с гипоксией плода в родах. Инфекционные заболевания экстрагенитальной локализации (в основном инфекции респираторного тракта и мочевыводящих путей) в два раза чаще встречались у женщин основной группы, как в первой, так и второй половине беременности. В то же время различия в частоте выявления анемии беременных имели место только в первой половине. Различий в частоте встречаемости инфекционной патологии нижнего отдела полового тракта

(аэробный вагинит, бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит) выявлено не было.

**Таблица 3.1.1.6 - Структура и частота осложнений данной беременности у обследованных пациенток**

Осложнения беременности	Основная группа		Группа сравнения		p-value
	Абс. кол-во (n=120)	%	Абс. кол-во (n=60)	%	
Ранний токсикоз	39	32,5	145	24,2	<b>0,048</b>
Угрожающий выкидыш	32	26,7	155	25,8	0,47
Угроза преждевременных родов	30	25,0	115	19,2	0,14
Анемия в первой половине беременности	20	16,7	47	7,8	<b>0,023</b>
Анемия во второй половине беременности	20	16,7	85	14,2	0,50
Отеки беременной	30	25,0	86	14,3	<b>0,003</b>
Гипертензивные осложнения (ГАГ, ХАГ, ПЭ)	7	5,8	23	3,8	0,51
ГСД	15	12,5	36	6,0	<b>0,01</b>
Инфекции экстрагенитальной локализации (орви,	41	34,2	96	16,0	<b>&lt;0,001</b>

ангина, пневмония, пиелонефрит)					
Из них в первой половине беременности	14	11,7	39	6,5	<b>0,04</b>
Из них во второй половине беременности	27	22,5	57	9,5	<b>&lt;0,001</b>
Инфекции нижнего отдела половых путей в первой половине беременности (аэробный вагинит, кандидозный вагинит, бактериальный вагиноз)	12	10,0	40	6,7	0,19
Инфекции нижнего отдела половых путей во второй половине беременности (аэробный вагинит, кандидозный вагинит, бактериальный вагиноз)	12	10,0	51	8,5	0,59
Маловодие	10	8,3	67	11,2	0,23
Многоводие	5	4,2	20	3,3	0,4
ЗРП	6	5,0	9	1,5	<b>0,02</b>

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%) – группы сравнения. За исключением гипертензивных нарушений

беременности, которые чаще отмечены в группе гипоксии плода, других различий в показаниях к индукции родов не было (таблица 3.1.1.7.). С целью подготовки к родам и родовозбуждения в основном использовали мифепристон, гель с динопростомом, а также комбинацию мифепристона с гелем динопростона. Только в единичных наблюдениях фармакологические методы сочетали с механическими: мифепристон в сочетании с баллоном или Дилапаном и амниотомией в группе гипоксии плода 4 (3,3%), в группе без гипоксии плода 7 (1,2%) (p=0,078).

**Таблица 3.1.1.7 - Показания и методы преиндукции/индукции родов**

	Основная группа		Группа сравнения		p -value
	Абс. кол-во (n=120)	%	Абс. кол-во (n=600)	%	
<b>Показания к индукции</b>					
ПРПО + неготовность ш/матки к родам	8	6,7	54	9	0,26
Тенденция к перенашиванию беременности	14	11,7	54	9	0,24
Анатомические особенности таза	3	2,5	19	3,2	0,49
Крупные размеры плода	3	2,5	12	2,0	0,72
ГСД	4	3,3	33	5,5	0,32
Гипертензивные осложнения беременности	5	4,2	6	1	<b>0,01</b>
<b>Методы преиндукции / индукции родов</b>					

Мифепристон	21	17,5	96	16,0	0,62
Мифепристон+динопростон гель	13	10,8	56	9,3	0,61
Динопростон гель	3	2,5	26	4,3	0,35

Характеристика течения родов и методы родоразрешения представлены в таблице 3.1.1.8. Медиана срока родоразрешения не различалась между группами и составляла 39,6 (37-42,1) недель и 39,4 (37-41,4) недель, в основной и группе сранения, соответственно ( $p=0,18$ ). Каждые третьи роды произошли в интервале 40 недель – 40 недель 6 дней. По сравнению с неосложненными родами, в группе гипоксии плода роды чаще происходили в сроке до 39 недель и после 41 недели.

В одном наблюдении из группы гипоксии плода было проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения до развития родовой деятельности. В группе сранения до начала родов было родоразрешено 62 беременных. В связи с этим учет особенностей течения родов осуществляли в группе из 119 женщин с гипоксией плода и 538 – без гипоксии.

Между группами не было различий в частоте несвоевременного излития околоплодных вод и длительности безводного промежутка. Слабость родовой деятельности и родостимуляция окситоцином встречались чаще, а общая продолжительность родов была несколько короче в группе гипоксии плода.

**Таблица 3.1.1.8 - Характеристика течения родов, методы  
родоразрешения**

	Основная группа		Группа сравнения		p -value
	Абс. кол-во	%	Абс. кол-во	%	
Общее кол-во в группе	n=120		n=600		
Срок беременности на момент родов					
37нед – 37нед+6дн	18	15,0	41	6,8	<b>0,003</b>
38нед – 38нед+6дн	22	18,3	103	17,2	0,75
39нед - 39нед+6дн	25	20,8	214	35,7	<b>0,001</b>
40нед – 40нед+6дн	38	31,7	203	33,8	0,16
41 нед и более	17	14,2	39	6,5	<b>0,006</b>
ПРПО	20	16,7	103	17,2	0,5
Оперативные роды, всего по отношению к общему кол-ву в группе	66	55,0	324	54,0	0,87
Самопроизвольные роды, всего, по отношению к общему кол-ву в группе	54	45,0	276	46,0	0,87
<b>Характеристика родов</b>					
<b>Общее кол-во в группе</b>	n=119		n=538		
Раннее излитие вод	16	13,4	53	9,9	0,25
Амниотомия	11	9,2	81	15,1	0,09
Эпидуральная аналгезия	66	55,5	276	51,3	0,07
Слабость родовой деятельности	26	21,8	37	6,9	<b>&lt;0,001</b>

Родостимуляция окситоцином	59	49,6	166	30,9	<b>&lt;0,001</b>
Патологический характер КТГ	94	79,0	38	7,0	<b>&lt;0,001</b>
Продолжительность родов (мин.)	408 (336-504)		438 (327-576)		<b>0,015</b>
Безводный период (мин.)	276 (150-438)		306 (138-480)		0,9
Самопроизвольные роды, по отношению к вступившим в роды	54	45,4	276	51,3	0,24
Оперативные родоразрешение в родах, всего:	65	54,6	262	48,7	0,24
Кесарево сечение	32	26,9	174	32,3	0,24
Вакуум-экстракция плода	33	27,7	88	16,4	<b>0,004</b>

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.

Как видно из представленной в таблице 3.1.1.8, наиболее уязвимыми для развития гипоксии плода оказались сроки 37-37,6 нед и  $\geq 41$  нед, которым будет посвящен дальнейший анализ.

Показанием к абдоминальному родоразрешению в основной группе служила острая гипоксия плода. В группе сращения кесарево сечение проводили по показаниям, перечисленным в таблицах 3.1.1.9 и 3.1.1.10.



**Таблица 3.1.1.9 - Показания к родоразрешению путем операции кесарева сечения до начала родов (n=62)**

Показания		%
Сочетанные акушерские показания (поздний возраст первородящей, бесплодие, ЭКО и др.)	20	32,3
Аntenатальные нарушения состояния плода (не связанные с гипоксией плода)	14	22,6
Отсутствие эффекта от подготовки к родам при ПРПО	6	9,7
Анатомически узкий таз	5	8,0
Тазовое предлежание	4	6,4
Рубец на матке	13	21,0
n	62	100

У 175 пациенток группы сравнения имели место показания к экстренному КС в родах (таблица 3.1.1.10)

**Таблица 3.1.1.10 - Показания к родоразрешению путем операции кесарева сечения в родах**

Показания к КС с РД		%
Сочетанные показания	6	3,4
Несостоятельность рубца на матке	1	0,6
Нарушения состояния плода в родах (не связанные с гипоксией плода)	114	65,1
Преждевременная отслойка плаценты	3	1,7
Клинически узкий таз	34	19,4
Выпадение петель пуповины	3	1,7
Слабость родовой деятельности	14	8
n	175	100

Во всех наблюдениях родились живые дети. Однако оценка новорожденного по шкале Апгар была ниже в группе гипоксии, что соответствует критериям деления на группы (таблица 3.1.1.11). 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 3.1.1.11 - Краткая характеристика новорожденных**

	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=600)	p-value
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	4(3-6)	8(7-8)	<0,001
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	7(5-8)	9(8-9)	<0,001
<b>Кислотно-основной состав крови</b>			
pH	6,97(6,89-7,06)	7,29(7,22-7,34)	<0,001
BE	17(15-19,6)	6,9(4,7-9,6)	<0,001
Лактат	12,4(7,1-15)	4,3(1,3-6,3)	<0,001
Масса тела новорожденного (гр)	3334,30±381,65	3347,4±414,8	0,9
Длина тела новорождённого (см)	51,3 ± 2,04	51,7 ± 2,2	0,06

Таким образом, проведенный анализ позволил обнаружить значимые различия по некоторым данным соматического и гинекологического анамнеза, течения беременности и родов между группами. Такими факторами оказались возраст до 20 лет, неразвивающаяся беременность и гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе, ожирение, срок беременности 37 недель - 37 недель 6 дней или 41 неделя и более, анемия в первой половине беременности, отеки, гестационный сахарный диабет, перенесенные во время беременности инфекции экстрагенитальной локализации, слабая или избыточно высокая маточная активность в родах, родостимуляция окситоцином.

На следующем этапе нами проведен статистический анализ для выявления среди них факторов, которые имеют значимую связь с развитием гипоксии плода в родах.

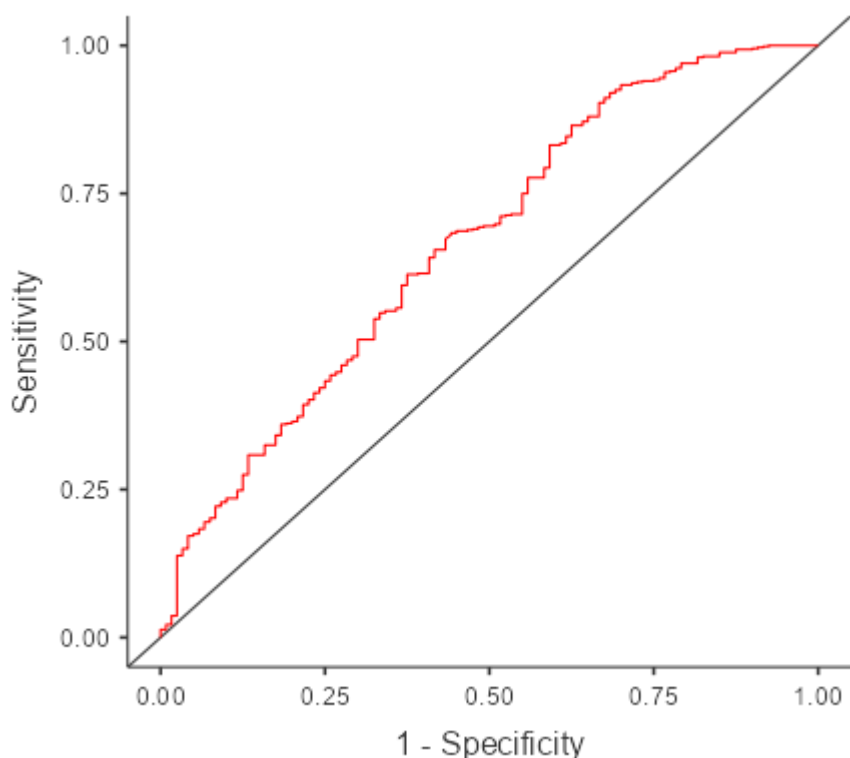
Полученные результаты показали, что наличие в анамнезе неразвивающейся беременности и гиперпластических процессов эндометрия повышает риск гипоксии плода в 1,5-2,6 раза (таблица 3.1.1.12). Среди осложнений беременности наиболее значимыми оказались анемия в первой половине беременности, гестационный сахарный диабет, ЗРП и инфекции экстрагенитальной локализации. Значимыми факторами риска гипоксии плода в родах явились слабость родовой деятельности, избыточно высокая маточная активность и родостимуляция окситоцином.

**Таблица 3.1.1.12 - Вероятность развития гипоксии в зависимости от клинических факторов**

<b>Признак</b>	<b>RR</b>	<b>CI 95%</b>	<b>p-value</b>
Неразвивающаяся беременность	1,55	1,001-2,4	0,049
Полипы, гиперплазия эндометрия	2,6	1,15-5,14	<b>0,01</b>
Ранний токсикоз	1,34	1,002-1,8	0,048
Анемия в первой половине беременности	2,1	1,3-3,46	<b>0,003</b>
Отеки беременной	1,7	1,2-2,5	<b>0,004</b>
ГСД	2,1	1,18-3,7	<b>0,01</b>
ЗРП	3,3	1,2-9,1	<b>0,02</b>
Инфекции экстрагенитальной локализации	2,4	1,6-3,6	<b>0,0001</b>
Слабость родовой деятельности	3,5	2,2-5,6	<b>0,0001</b>
Родостимуляция окситоцином	1,78	1,42-2,22	<b>0,0001</b>
Тахисистолия	8,23	5,6-12,02	<b>0,0001</b>

На основе 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,  $P < 0,001$  (рисунок 3.1.1.1):

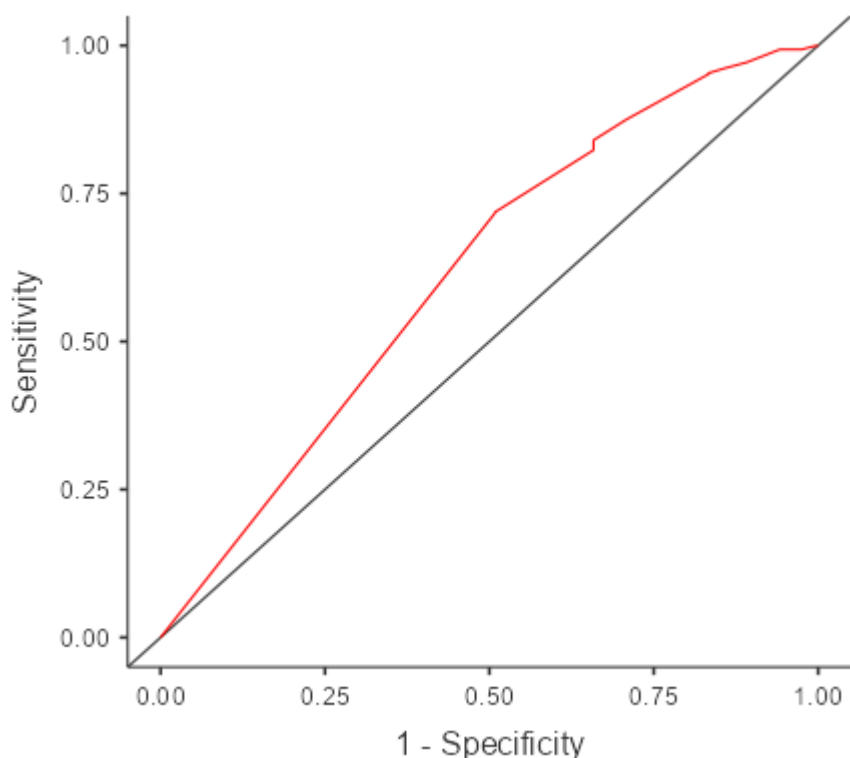
$P = 1 / (1 + e^{-z})$ , где  $z = 4,34 - 5,78 * (\text{ИМТ}) + 1,75 * (\text{полипы, гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит}) + 4,02 * (\text{возраст до 20 лет}) + 1,81 * (\text{неразвивающаяся беременность})$ ;



**Рисунок 3.1.1.1 - Суммарная модель анамнестических и антропометрических факторов риска для прогнозирования гипоксии плода**

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,  $P < 0,001$  (рисунок 3.1.1.2):

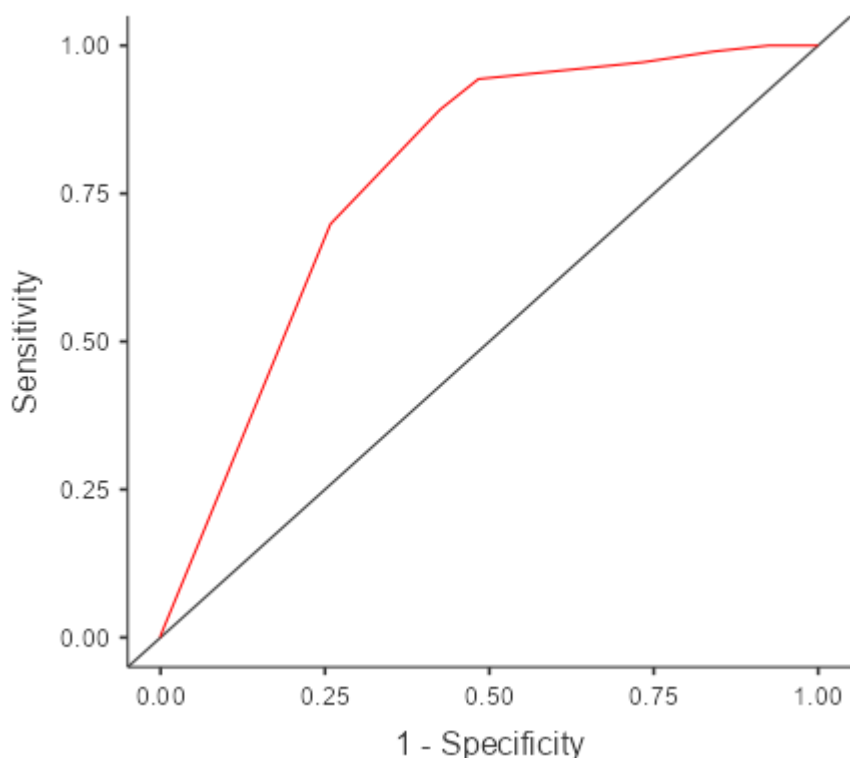
$P = 1 / (1 + e^{-z})$ , где  $z = 0,06 + 1,17 * (\text{анемия 1 половине беременности}) + 2,29 * (\text{отеки беременных}) - 1,24 * (\text{ГСД}) + 3,44 * (\text{экстрагенит. инфекции}) + 0,95 * (\text{ЗРП})$ ;



**Рисунок 3.1.1.2 - Модель для прогнозирования гипоксии плода в родах на основе учета осложнений беременности**

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,  $P < 0,001$  (рисунок 3.1.1.2):

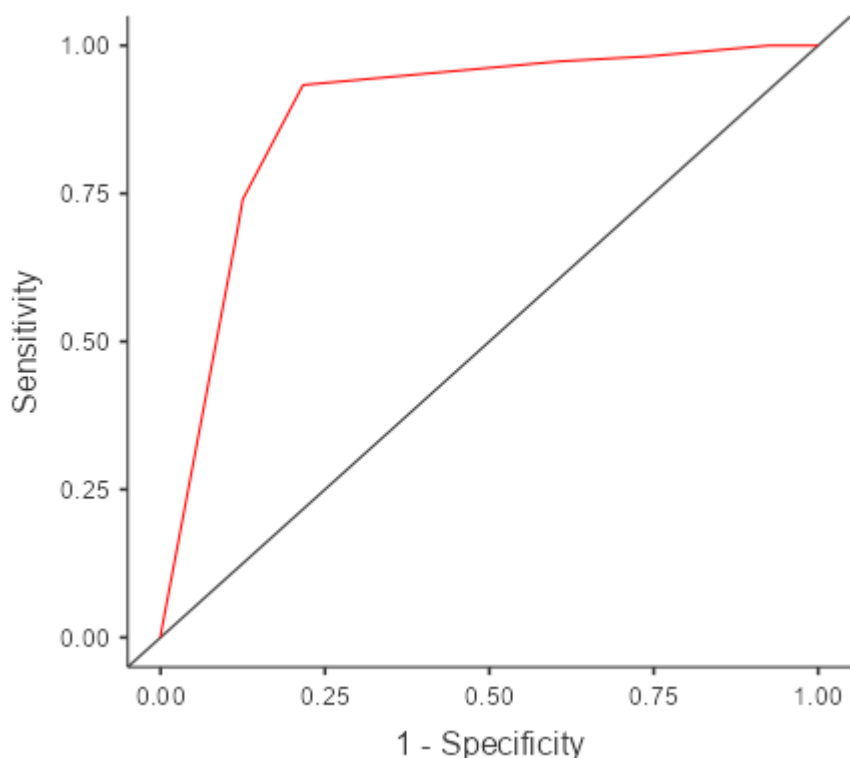
$P = 1 / (1 + e^{-z})$ , где  $z = 0,06 + 1,17 * (\text{анемия в половине беременности}) + 2,29 * (\text{отеки беременных}) - 1,24 * (\text{ГСД}) + 3,44 * (\text{экстрагенитальные инфекции}) + 0,95 * (\text{ЗРП})$ ;



**Рисунок 3.1.1.3 - Модель для прогнозирования гипоксии плода в родах на основе учета интранатальных осложнений и срока беременности**

Добавление к интранатальным факторам риска критерия «патологический характер КТГ» значительно повысило специфичность прогнозирования: точность 0,90; специфичность 0,78; чувствительность 0,93; площадь под кривой 0,88. Cut-ff 0,985,  $P < 0,001$  (рисунок 3.1.1.4).

$P = 1 / (1 + e^{-z})$ , где  $z = 6,2 - 0,0219 * (\text{срок } 41 \text{ неделя и более}) + 1,74 * (\text{родостимуляция}) + 0,02 * (\text{слабость РД}) - 13,4 * (\text{патологический тип КТГ})$ ;



**Рисунок 3.1.1.4 - Модель для прогнозирования гипоксии плода в родах на основе учета интранатальных осложнений, срока беременности и типа кардиоотокограммы**

Таким образом, имеется большое количество антенатальных и интранатальных факторов риска гипоксии плода в родах. Такие антенатальные факторы, как анемия и гестационный сахарный диабет являются частично модифицируемыми, что может быть использовано для снижения вероятности нарушения состояния плода в родах. Однако большинство антенатальных факторов (возраст, анамнестические факторы, инфекции) являются не модифицируемыми. Как показал статистический анализ, в целом группу антенатальных факторов риска характеризует низкая специфичность, что ограничивает их использование на практике.

Интранатальные факторы (слабость родовой деятельности, родостимуляция окситоцином, маточная тахисистолия) являются модифицируемыми, что в сочетании с квалифицированной оценкой



кардиотокограммы создает основу для их использования в прогнозировании и своевременной диагностике гипоксии плода.

### 3.1.2. Взаимосвязь клинических данных и показателей кардиотокографии в родах.

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. Полученные данные представлены в таблице 3.1.2.1.

**Таблица 3.1.2.1 - Частота встречаемости кардиотокографических показателей**

	Основная группа		Группа сравнения		p-value
	Абс. кол-во	%	Абс. кол-во	%	
	119		538		
Нормальная базальная частота	60	50,4	491	91,3	<b>0,001</b>
Частота тахикардии	23	19,3	42	7,8	<b>0,001</b>
Частота брадикардии	36	30,3	5	0,9	<b>0,0001</b>
Нормальная вариабельность	91	76,5	530	98,5	<b>0,001</b>
Частота низкой вариабельности	28	23,5	7	1,3	<b>0,001</b>
Частота повышенной вариабельности	0	0	1	0,2	-
Частота акцелераций	8	6,7	42	7,8	0,687

Децелерации	87	73,1	202	37,5	<b>0,001</b>
Частота ранних децелераций	1	0,8	4	0,7	0,913
Частота поздних децелераций	44	37,0	15	2,8	<b>0,001</b>
Частота пролонгированных децелераций	16	13,4	40	7,4	<b>0,034</b>
Частота переменных неосложненных децелераций	4	3,4	71	13,2	<b>0,003</b>
Частота переменных осложненных децелераций	22	18,5	72	13,4	0,151
Частота повторных поздних децелераций	43	36,1	15	2,8	<b>0,0001</b>
Частота повторных пролонгированных децелераций	14	11,8	13	2,4	<b>0,0001</b>
Частота тахисистолии	52	43,7	33	6,1	<b>0,0001</b>
Частота сочетанных изменений КТГ*	71	59,7	20	3,7	<b>0,0001</b>

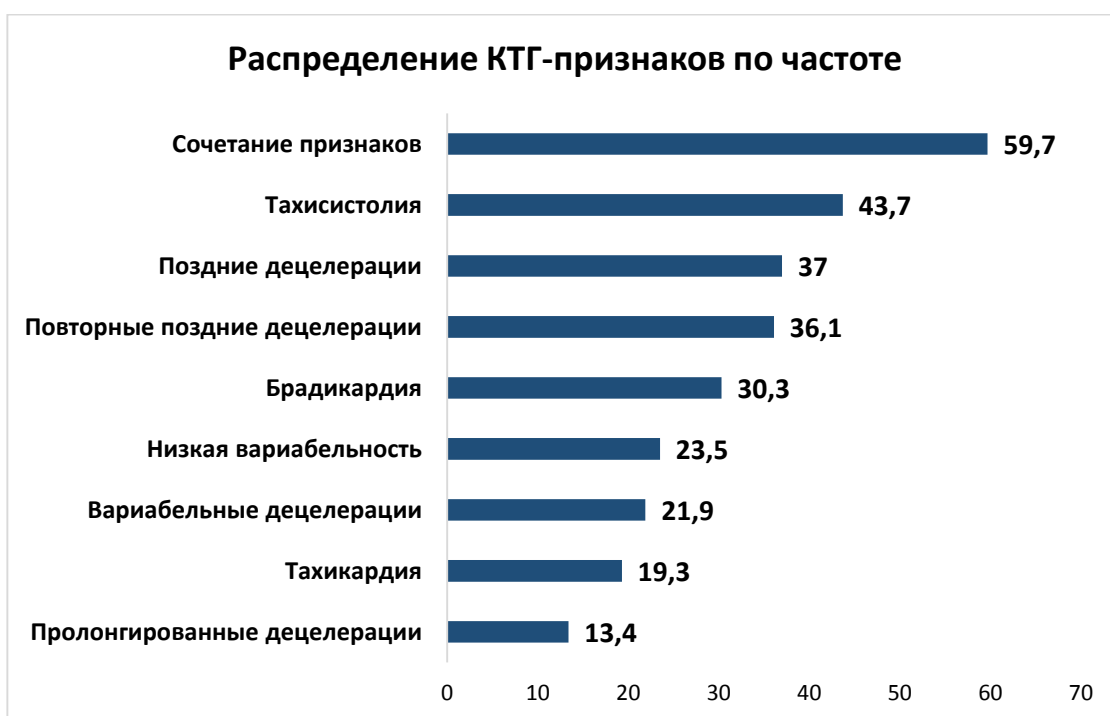
\*- сочетание разных признаков дистресса плода (низкая переменность, поздние и/или пролонгированные децелерации, брадикардия, тахисистолия и повторные поздние децелерации, тахисистолия и низкая переменность).

Как свидетельствуют полученные результаты, между группами не было различий в частоте встречаемости акцелераций, повышенной переменности базального ритма, ранних и переменных осложненных децелераций.

Характеризуя базальную частоту и переменность сердечных сокращений, следует отметить, что тахикардия, брадикардия и низкая переменность значительно 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 контроля. В 44% у женщин основной группы имела место чрезмерно высокая частота маточных сокращений, которая отмечена только в 6% наблюдений группы контроля. В 60% изменения кардиотокографии носили сочетанный характер, включающий несколько признаков одновременно.

Распределение по частоте встречаемости кардиотокографических признаков в группе женщин с гипоксией плода представлено на рисунке 3.1.2.1.



**Рисунок 3.1.2.1 - Распределение кардиотокографических признаков по частоте**

Несмотря на то, что брадикардия занимает третье-четвертое место в структуре частоты кардиотокографических признаков дистресса плода, тем не менее она представляет наиболее высокий риск развития гипоксии (таблица 3.1.2.2).

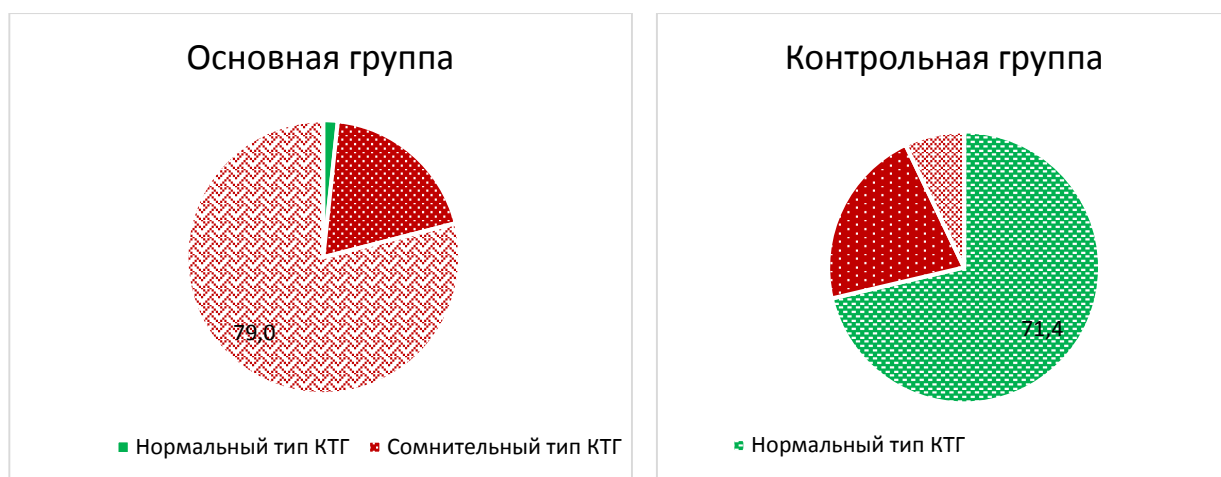
**Таблица 3.1.2.2 - Риск развития гипоксии в зависимости от кардиотокографического признака дистресса плода**

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

\*-(низкая вариабельность, поздние и/или пролонгированные децелерации, брадикардия)

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

В целом в подавляющем большинстве наблюдений (79%) в основной группе встречался патологический тип кардиотокограммы (рисунок 3.1.2.2), тогда как в группе контроля – нормальный (71,4%),  $p=0,0001$ . Не было различий в частоте выявления сомнительного типа КТГ, который встречался в 19,3% и 21,6% наблюдений.



**Рисунок 3.1.2.2 - Частота выявления типов кардиотокографической кривой в сравниваемых группах**

Патологический тип кардиотокограммы закономерно сопровождался 12-кратным риском гипоксии плода при рождении, тогда как нормальный тип имел протективное значение (таблица 3.1.2.3).

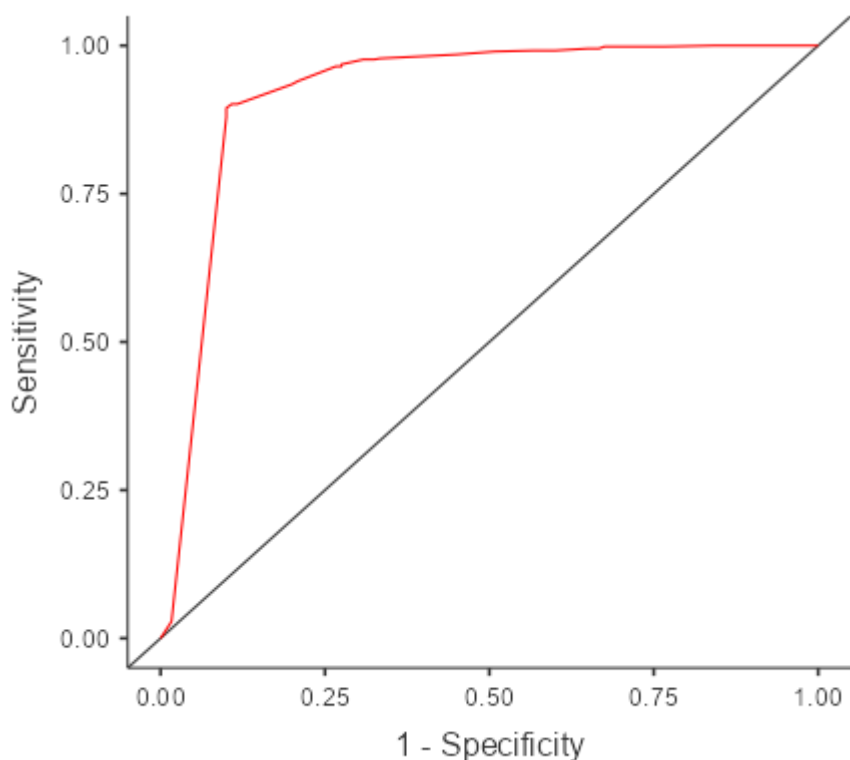
**Таблица 3.1.2.3 - Риск развития гипоксии в зависимости от типа кардиотокографической кривой**

Тип кардиотокограммы	RR	CI 95%	p-value
Нормальный тип КТГ	0,02	0,005-0,09	<b>0,0001</b>
Сомнительный тип КТГ	0,99	0,67-1,46	0,96
Патологический тип КТГ	11,8	8,6-16,1	<b>0,0001</b>

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,  $P < 0,001$  (рисунок 3.1.2.3).



**Рисунок 3.1.2.3 - ROC-кривая, описывающая прогнозирование гипоксии по результатам кардиотокографического исследования**

Для оценки связи между клиническими данными и характером изменений кардиотокографических показателей в родах было проведен анализ в основной группе. 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 (таблица 3.1.2.4).

**Таблица 3.1.2.4 - Отношение шансов (Odds Ratio, CI 95%) изменений кардиотокографических показателей в зависимости от клинических данных**

<b>Кардиотокографический признак</b>	<b>Срок 37нед.- 37нед+6дн</b>	<b>Срок 41нед. и более</b>	<b>Родостимуляция окситоцином</b>
Поздние децелерации	46,0 [2,9-75] <b>(p=0,007)</b>	4,7 [2,7-17,6] <b>(p=0,04)</b>	75,0 [3,4-6,3] <b>(p=0,003)</b>
Пролонгированные децелерации	p=0,40	p=0,33	-
Повторные децелерации	2,2 [2-4,5] <b>(p=0,017)</b>	p=0,15	8,9 [2,7-4,99] <b>(p=0,0001)</b>
Брадикардия	24,0 [1,4-1,7] <b>(p=0,08)</b>	p=0,20	36,0 [6,4-17,8] <b>(p=0,014)</b>
Тахикардия	p=0,15	p=0,80	8,4 [6,97-127,87] <b>(p=0,008)</b>
Тахисистолия	13,7 [1,2-,26] <b>(p=0,0002)</b>	p=0,27	2,8 [6,77-184,7] <b>(p=0,04)</b>
Патологический тип КТГ	19,4 [4,98-75] <b>(p=0,0001)</b>	3,4 [2,8-23] <b>(p=0,03)</b>	16,7 [2,4-3,8] <b>(p=0,0001)</b>

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.

Для оценки связи между изменениями кардиотокографической кривой и перинатальными исходами были изучены шансы низкой оценки по шкале Апгар на пятой минуте, неонатальных судорог, мекониальной аспирации и гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденного (ГИЭ) (таблица 3.1.2.5).

**Таблица 3.1.2.5 - Отношение шансов (Odds Ratio, CI 95%) неблагоприятных перинатальных исходов в зависимости от показателей кардиотокограммы в родах**

<b>Кардиотокографический признак</b>	<b>Апгар &lt;4 баллов на 5 минуте</b>	<b>Неонатальные судороги</b>	<b>Мекониальная аспирация</b>	<b>ГИЭ</b>
Поздние децелерации	29,7 [1,38-3,1] <b>(p=0,018)</b>	(p=0,690)	(p=0,520)	(p=0,30)
Пролонгированные децелерации	-	(p=0,390)	(p=0,320)	(p=0,180)
Повторные децелерации	29,7 [1,38-3,1] <b>(p=0,018)</b>	18,8 [0,8-1,48] <b>(p=0,03)</b>	2,38 [1,08-5,21] <b>(p=0,051)</b>	(p=0,170)
Брадикардия	18,9 [1,9-7,5] <b>(p=0,045)</b>	18,75 [0,8-1,48] <b>(p=0,030)</b>	(p=0,070)	(p=0,070)
Тахикардия	(p=0,430)	-	(p=0,290)	(p=0,900)



Тахисистолия	14,4 [1,3-3,5] <b>(p=0,009)</b>	6,25 [0,9-2,0] <b>(p=0,015)</b>	(p=0,069)	3,16 [1,46-8,1] <b>(p=0,030)</b>
Патологический тип КТГ	23,1 [0,98-0,48] <b>(p=0,001)</b>	6,25 [0,9-2,0] <b>(p=0,015)</b>	2,6 [1,1-3,8] <b>(p=0,006)</b>	13,03 [1,04-1,8] <b>(p=0,083)</b>

Полученные результаты показали отсутствие прямой зависимости неблагоприятных перинатальных исходов с тахикардией и пролонгированными децелерациями. 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).

Таким образом, наиболее часто встречающимися признаками дистресса плода, которые сочетаются с гипоксией при рождении, являются: тахисистолия (43,7%), поздние децелерации (включая повторные) (37%), и брадикардия (30,3%). При этом практически в 60% наблюдений они встречаются в сочетании с другими признаками.

Наиболее высокая вероятность гипоксии плода при регистрации брадикардии, следующее место занимают повторные поздние децелерации. Третье место делят тахисистолия и низкая вариабельность базального ритма.

Появление кардиотокографических признаков дистресса плода коррелирует с клиническими данными: сроком беременности до 38 недель, 41

неделя и более и родостимуляцией окситоцином. Наиболее высокую вероятность привести к появлению кардиотокографических признаков дистресса плода имеет родостимуляция окситоцином.

Анализ перинатальных исходов показал, что тахисистолия, поздние повторные децелерации и брадикардия сочетаются с высокой вероятностью низкой оценки по шкале Апгар и неонатальных судорог. В то же время риск мекониальной аспирации отмечен только при поздних децелерациях. Шансы развития гипоксически-ишемической энцефалопатии возрастали более чем в три раза при тахисистолии, однако в целом ее связь с патологическим характером кардиотокографических проявлений была слабой.

### 3.1.3. Ультразвуковая оценка динамики родов по уровню положения головки плода.

Учитывая полученные данные о высокой частоте гипоксии, не диагностированной интранатально, и тяжелых гипоксически-ишемических повреждениях в случае несвоевременного (запоздалого) родоразрешения, обоснованным является оптимизация тактики ведения родов. С этих позиций является перспективным применение УЗИ для оценки вида, позиции, положения предлежащей части плода для выбора метода и своевременного принятия решения о родоразрешении.

В исследование включены 223 наблюдения. Все пациентки имели одноплодную беременность доношенного срока ( $39,4 \pm 0,9$  недель). В 120 случаях (53,8%) роды завершились через естественные родовые пути, а 103 пациентки (46,2%) были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Показаниями к операции кесарева сечения служили клинически узкий таз и слабость родовой деятельности. Группы были сопоставимы по возрасту, паритету родов, массе и окружности головки плода. В 68% наблюдений женщины были первородящими, 32% – повторнородящими. Возраст

пациенток, включенных в исследование, составил  $30,1 \pm 4,2$  лет, индекс массы тела –  $25,6 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup>. Все дети родились живые доношенные с оценкой по шкале Апгар от 7 до 9 баллов. Масса новорожденных колебалась от 2800 до 4285 г ( $3460,0 \pm 391,8$  г), длина тела – от 49 до 58 см ( $52,5 \pm 2,3$  см), окружность головки – от 34 до 39 см ( $36,0 \pm 1,2$  см).

Как показали полученные результаты, с течением неосложненных родов увеличивался угол прогрессии (AoP) и дистанция продвижения (PD). И, напротив, уменьшалось расстояние до промежности (HPD) и расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения (HSD) (таблица 3.1.3.1).

**Таблица 3.1.3.1 - Значения ультразвуковых показателей в различные периоды родов**

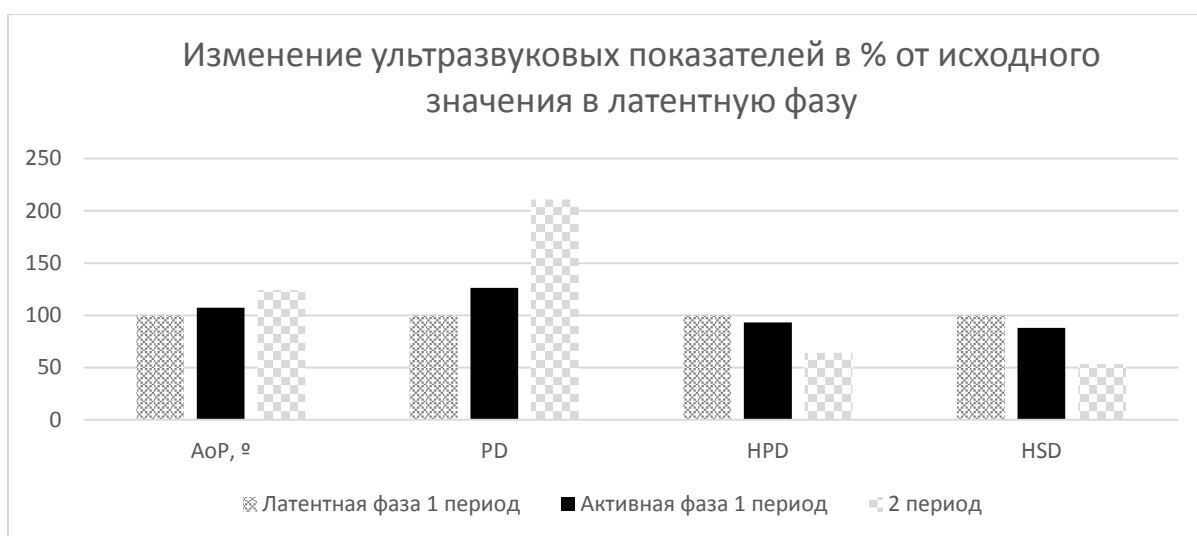
	Латентная фаза I периода	Активная фаза I периода	II период родов	p-value		
				p <sub>1-2</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-3</sub>
	1	2	3			
AoP, °	98,8±14,3	106,1±12,8	122,7±16,2	0,053	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>
PD, см	1,67±0,8	2,11±0,93	3,52±1,30	<b>0,003</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>
HPD, см	5,6±2,46	5,22±1,19,	3,59±0,84	0,15	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>
HSD, см	4,25±1,06	3,74±1,39	2,27±0,67	0,33	<b>0,0001</b>	<b>0,0003</b>

Угол прогрессии 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 ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3.1.3.1).

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

Изменение расстояния до промежности между латентной и активной фазой первого периода родов было незначительным и составляло в среднем 5,6 см, 6,8% ( $p=0,15$ ). Однако существенно сокращалось (на 35,9%) к началу второго периода родов ( $p<0,001$ ).

Расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения 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 ( $p<0,001$ ).



**Рисунок 3.1.3.1 - Изменение ультразвуковых показателей в динамике родов**



Рисунок 3.1.3.2 - Измерение угла прогрессии в родах.



Рисунок 3.1.3.3 - Измерение расстояние до промежности в родах



Рисунок 3.1.3.4 - Измерение расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения в родах



Рисунок 3.1.3.5 - Измерение дистанции продвижения в родах

**Таблица 3.1.3.2 - Связь между ультразвуковыми показателями и временем до родоразрешения**

	Время до окончания родов		
	Латентная фаза	Активная фаза	Второй период
Угол прогрессии	-0,288 p = 0,131	-0,089 p = 0,331	0,037 p = 0,446
Дистанция продвижения	0,018 p = 0,439	-0,191 p = 0,148	<b>-0,514</b> p = 0,021
Расстояние до промежности	0,199 p = 0,222	<b>0,298</b> p = 0,046	<b>0,400</b> p = 0,043
Расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения	-0,020 p = 0,475	0,185 p = 0,155	-0,205 p = 0,223

**Таблица 3.1.3.3 - Связь между ультразвуковыми параметрами в латентную фазу при неосложненных и осложненных родах**

Латентная фаза	Роды без осложнений n=120	КС в родах n=103	p-value
Угол прогрессии	99,6 ± 12,8	86,9 ± 18,5	<b>0,0092</b>
Дистанция продвижения	1,6 ± 0,8	1,4 ± 0,7	0,6610
Расстояние до внутренней поверхности лона	4,3 ± 1,1	4,7 ± 0,8	0,4462
Расстояние до промежности	6,8 ± 2,8	6,9 ± 1,5	0,8940
Лобковый угол	94,7 ± 11,7	103,3 ± 13,8	<b>0,0033</b>

При анализе в активную фазу родов отмечалось достоверное уменьшение угла прогрессии, дистанции продвижения, увеличение расстояния до внутренней поверхности лонного сочленения и расстояния до промежности по сравнению с неосложненными родами ( $p < 0,05$ ) (таблица 3.1.3.4).

**Таблица 3.1.3.4 - Связь между ультразвуковыми параметрами в активную фазу при неосложненных и осложненных родах**

Активная фаза	Роды без осложнений n=120	КС в родах n=103	p-value
Угол прогрессии	107,1 ± 12,0	101,0 ± 8,5	<b>0,0015</b>
Дистанция продвижения	2,1 ± 0,9	1,5 ± 0,8	<b>0,0001</b>
Расстояние до внутренней поверхности лона	3,6 ± 1,3	4,2 ± 0,8	<b>0,0062</b>
Расстояние до промежности	5,2 ± 1,2	6,0 ± 1,0	<b>0,0001</b>

Во втором периоде родов отмечалась динамика, подобная таковой в активную фазу родов: достоверное уменьшение угла прогрессии, дистанции продвижения, увеличение расстояния до внутренней поверхности лонного сочленения и расстояния до промежности по сравнению с неосложненными родами ( $p < 0,05$ ) (таблица 3.1.3.5).

**Таблица 3.1.3.5 - Связь между ультразвуковыми параметрами во втором периоде при неосложненных и осложненных родах**

Второй период	Роды без осложнений n=120	КС в родах n=103	p-value



Угол прогрессии	127,8 ± 20,6	112,6 ± 11,7	< <b>0,0001</b>
Дистанция продвижения	3,8 ± 1,5	2,7 ± 1,5	<b>0,0003</b>
Расстояние до внутренней поверхности лона	2,1 ± 0,9	3,0 ± 1,1	< <b>0,0001</b>
Расстояние до промежности	3,3 ± 1,0	4,9 ± 1,3	< <b>0,0001</b>

Во втором периоде родов угол прогрессии меньше 118,8°, дистанция продвижения менее 3,59 см, расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения более 2,05 см. и расстояние до промежности больше 4,3 см., ассоциировались с родоразрешением путем операции кесарева сечения (таблица 3.1.3.6).

**Таблица 3.1.3.6 - Прогнозирование КС в зависимости от ультразвуковых параметров во втором периоде родов**

Второй период	AUC	Порог отсечки	Чувств.	Специф.	p-value
Угол прогрессии	0,7884	118,8	79,0%	62,8%	< <b>0,0001</b>
Дистанция продвижения	0,7028	3,59	79,0%	50,6%	<b>0,0002</b>
Расстояние до внутренней поверхности лона	0,7275	2,05	90,0%	49,0%	< <b>0,0001</b>
Расстояние до промежности	0,8570	4,30	85,0%	80,0%	< <b>0,0001</b>

Ультразвуковое исследование в родах позволило более точно определить положение головки плода в полости таза матери. Как показали полученные результаты, угол прогрессии (AoP) (рисунок 3.1.3.2) и дистанция продвижения (PD) (рисунок 3.1.3.3) увеличивались с течением неосложненных родов. Расстояние до промежности (HPD) и расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения (HSD) (рисунок 3.1.3.4), напротив, уменьшались.

На следующем этапе работы проанализирована связь между значениями ультразвуковых показателей и временем до завершения родов (таблица 3.1.3.2). Для оценки ожидаемой продолжительности родов необходимо оценивать дистанцию продвижения и расстояние до промежности, которые показали умеренную связь. В латентной фазе I 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 и дистанции прогрессии позволяет прогнозировать интервал времени до завершения родов. При дистрессе плода и ультразвуковых параметрах  $PD < 3,59$  см,  $HPD > 4,3$  см требуется продолжительное время для окончания родов и, следовательно, показано родоразрешение путем операции КС. При значении  $AoP > 127,8$ ,  $HPD < 3,3$  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 родов. Наибольшая связь между ними наблюдается в активной фазе второго периода родов. Начиная с активной фазы, ультразвуковое исследование позволяет выявить отклонения от нормального течения родов, сохранение которых во втором периоде указывает на высокую вероятность оперативного родоразрешения.

## 3.2. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ.

### 3.2.1. Показатели кислотно-основного состояния артериальной пуповинной крови

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%) новорожденных с диагнозом здоров, у которых отсутствовали клинические или лабораторные признаки дистресса плода в родах, гипоксии при рождении (по данным КОС) и осложнений в раннем неонатальном периоде.

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 (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 –  $7,33 \pm 0,08$ ,  $p < 0,001$  (таблица 3.2.1.1).

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,  $p = 0,007$  (таблица 3.2.12).

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 ( $p < 0,001$ ) (таблица 3.2.1.3).

Уровни парциального давления углекислого газа и кислорода достоверно не различались в исследуемых группах (рисунок 3.2.1.1).

5%-перцентиль рН при самопроизвольных родах составил 7,12, что ниже чем при плановом КС без родовой деятельности – 7,22 (таблица 3.2.1.1). 95%-перцентиль ВЕ при самопроизвольном родоразрешении составил 12,4 ммоль/л (таблица 4.1.2), 95%-перцентиль  $lac$  – 8,9 ммоль/л (таблица 3.2.1.3); при КС до начала родов – 6 и 4,9 ммоль/л, соответственно.

Значимых различий уровней рН, ВЕ и  $lac$  при кесаревом сечении без родовой деятельности и во время родов не выявлено (рисунок 3.2.1.2).

**Таблица 3.2.1.1 - Значение рН в артериальной пуповинной крови у здоровых новорожденных в зависимости от способа родоразрешения**

рН	Роды	КС без РД	КС с РД
Общее число наблюдений	152	62	66
Минимум	7,003	7,17	7,13
5 перцентиль	7,12	7,22	7,17
25 перцентиль	7,22	7,31	7,24
Медиана	7,29	7,34	7,31

75 перцентиль	7,32	7,37	7,34
95 перцентиль	7,41	7,43	7,48
Максимум	7,44	7,45	7,43
Среднее значение	7,28	7,34	7,31
Стандартное отклонение	0,09	0,06	0,09

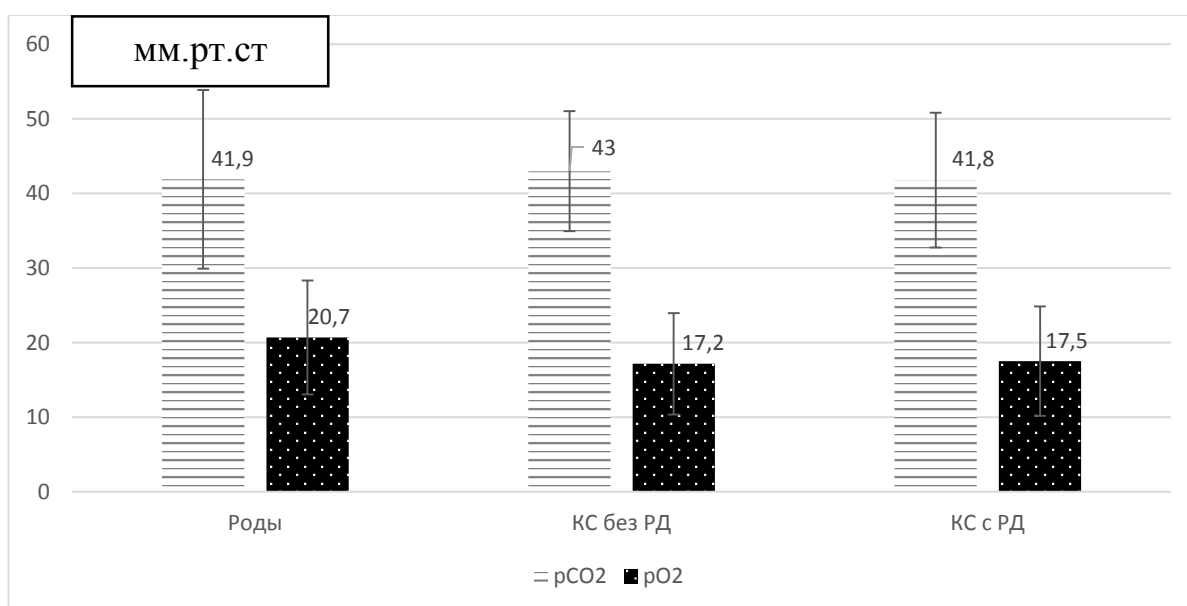
**Таблица 3.2.1.2 - Значение ВЕ в артериальной пуповинной крови у здоровых новорожденных в зависимости от способа родоразрешения**

Ве	Роды	КС без РД	КС с РД
Общее число наблюдений	152	62	66
Минимум	1,00	0,1	1,40
5 перцентиль	2,2	0,1	1,4
25 перцентиль	5,3	1,9	4,2
Медиана	7,1	2,4	5,2
75 перцентиль	9,2	3,8	8,3
95 перцентиль	12,4	6	12,2
Максимум	18	6	12,5
Среднее значение	7,4	2,8	5,9
Стандартное отклонение	3,1	1,7	3

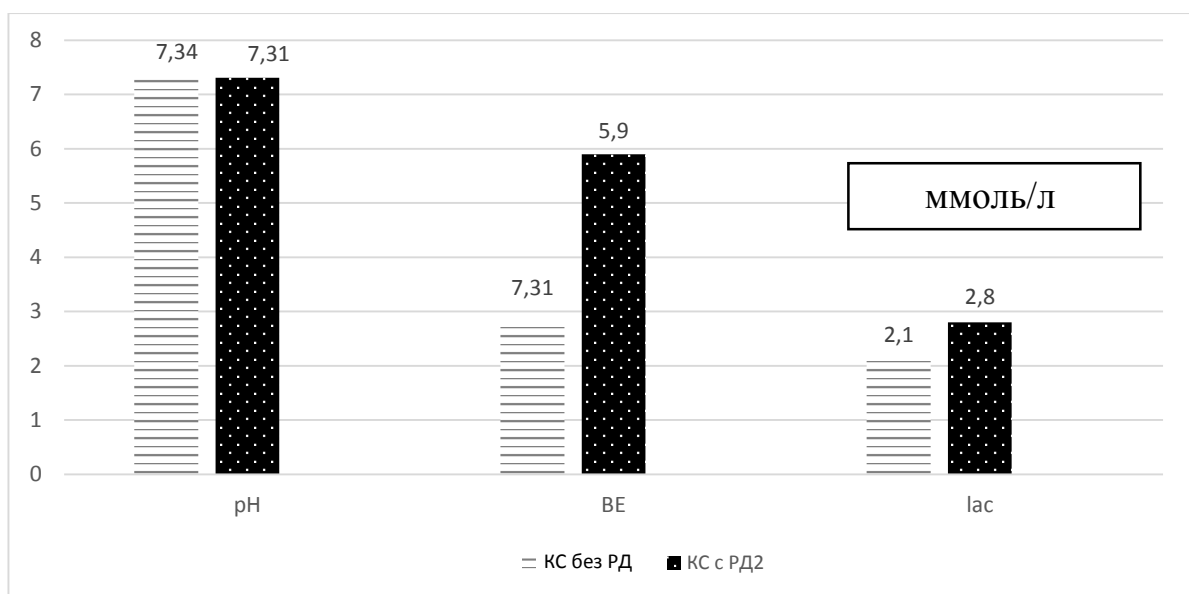
**Таблица 3.2.1.3 - Значение Іас в артериальной пуповинной крови у здоровых новорожденных в зависимости от способа родоразрешения**

Іас	Роды	КС без РД	КС с РД
Общее число наблюдений	152	62	66
Минимум	2,4	1,1	1,3
5 перцентиль	2,5	1,3	1,3
25 перцентиль	4	1,6	1,4

Медиана	5,1	2,1	2,3
75 перцентиль	6,6	2,2	3,3
95 перцентиль	8,5	4,8	6,5
Максимум	13,4	4,9	6,8
Среднее значение	5,4	2,1	2,8
Стандартное отклонение	2	0,8	1,9



**Рисунок 3.2.1.1 - Уровень парциального давления углекислого газа (pCO<sub>2</sub>, мм рт. ст.) и кислорода (pO<sub>2</sub>, мм рт. ст.) в артериальной пуповинной крови у здоровых новорожденных в зависимости от способа родоразрешения – через естественные родовые пути (Роды), путем операции кесарева сечения без родовой деятельности (КС без РД), путем операции кесарева сечения во время родов по причине, не связанной с гипоксией плода (КС с РД)**



**Рисунок 3.2.1.2. - Уровень pH, дефицита оснований (BE) и лактата (lac) в артериальной пуповинной крови у здоровых новорожденных при КС без РД и операции кесарева сечения во время родов по причине, не связанной с гипоксией плода (КС с РД)**

Полученные нами данные показали статистически значимые различия кислотно-основного состояния артериальной пуповинной крови после родов и кесарева сечения.

Кроме того, у здоровых новорожденных имеет место широкий интервал колебаний pH, BE, lac в пуповинной крови, как после самопроизвольных родов, так и КС. У отдельных новорожденных встречается несоответствие между нормальными кардиотокографическими данными накануне рождения, удовлетворительным состоянием после родов и обнаруженными изменениями КОС в артериальной пуповинной крови, которые свидетельствуют о метаболическом ацидозе. Данный феномен может быть обусловлен развитием острой гипоксии с быстрой хорошей компенсаторной реакцией и прекращением действия триггера в связи со своевременным родоразрешением.

### 3.2.2. Взаимосвязь уровня лактата в артерии пуповины с наличием ацидоза у новорожденного

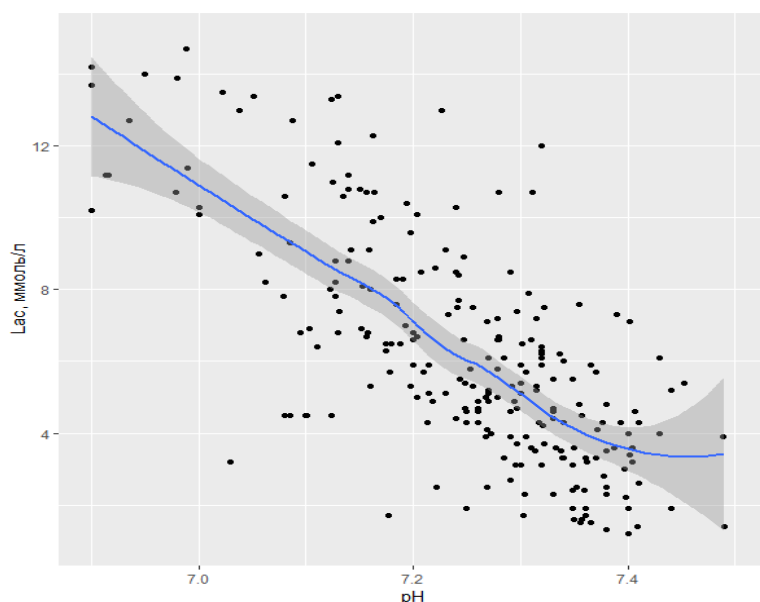
С целью оценки особенностей КОС в основной (120) и группе сравнения (600) был проведен анализ данных крови, полученной из артерии пуповины.

В основной группе уровень лактата в артерии пуповины был выше, что сочеталось со снижением уровня  $pO_2$ , увеличением  $pCO_2$  и дефицита оснований (таблица 3.2.2.1).

**Таблица 3.2.2.1 - Характеристика КОС пуповинной крови новорожденных**

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





**Рисунок 3.2.2.1 - Зависимость уровня лактата (Lac) крови артерии пуповины от уровня pH**

На следующем этапе работы мы проанализировали связь уровня pH с концентрацией лактата крови артерии пуповины. Предиктивным в отношении наличия ацидоза порогом отсечки является концентрация лактата крови артерии пуповины 8,5 ммоль/л. Площадь под ROC-кривой составила 90%, 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 (с гипоксией плода по данным pH и BE) 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 имел место повышенный уровень 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.

Таким образом, повышенная концентрация лактата в крови из артерии пуповины у новорожденных с низкими значениями рН в сочетании с выраженным дефицитом оснований, повышением уровня рСО<sub>2</sub> и снижением уровня рО<sub>2</sub> закономерно отражает метаболический ацидоз новорожденного. В то же время, повышенная концентрация лактата в артериальной пуповинной крови при отсутствии других признаков метаболического ацидоза позволяет отнести новорожденных в группу риска развития осложнений в раннем неонатальном периоде.

### 3.2.3. Определение концентрации лактата в крови из головки плода для верификации гипоксии в родах

Для уточнения состояния плода у рожениц 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 литературы о уровне значения рН для диагностики гипоксии плода в родах (рН <7,21, <7,2, <7,15), для определения целевых значений рН и ВЕ предварительно проведено исследование КОС у здоровых детей, родоразрешенных в экстренном порядке путем операции кесарева сечения. В первую группу (группа 1) вошли пациенты с рН <7,17 и/или ВЕ ≥ 12,2 ммоль/л – 14 (15%), во вторую группу (группа 2) вошли новорожденные без признаков ацидоза (рН ≥ 7,17; ВЕ <12,2 ммоль/л) – 78 (85%) наблюдений. Так как порогом отсечки для принятия решения и изменения акушерской тактики был выбран уровень лактата в крови из

предлежащей головки плода  $\geq 4,9$  ммоль/л, группы были проанализированы  $slac \leq 4,8$  (n = 37) и  $slac \geq 4,9$  (n = 55).

Через естественные родовые пути родились 14,3% детей в 1 группе и 17 (21,8%) во 2 группе. Из них в 14,3% (n = 2) и 10,2% (n = 8) наблюдений, соответственно, роды закончились вакуум-экстракцией плода; операцией кесарева сечения – 85,7% (n = 12) и в 68% (n = 61) наблюдений. Частота самопроизвольных родов (p = 0,53), вакуум экстракции плода (p = 0,65) и кесарева сечения (p = 0,46) не различалась в группах сравнения.

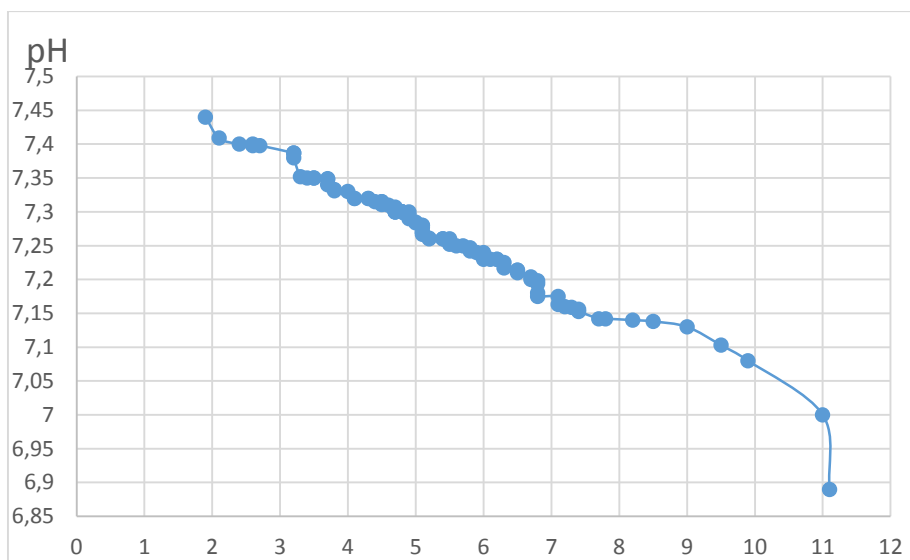
Концентрация лактата  $slac \geq 4,9$  ммоль/л в 1 группе отмечена в 14 (100%) наблюдениях, во 2 группе - 42 (53,4%).

В группе 1 в артерии пуповины отмечен более высокий уровень лактата, что сочеталось с увеличением  $pCO_2$  и дефицита оснований (таблица 3.2.3.1). Данные скальп-лактата в группах показали статистические различия  $p=0,0008$ , что указывает на прямую корреляцию результатов анализа из предлежащей части с результатами определения КОС пуповинной крови.

**Таблица 3.2.3.1 - Характеристика новорожденных по группам в зависимости от уровня рН**

	Группа 1 рН <7,17 (n = 14)	Группа 2 рН $\geq 7,17$ (n = 78)	p-value
Масса тела, г	3116 (497)	3285 (393)	0,4
Длина тела, см	50,3 (2,8)	51,2 (2,1)	0,22
Оценка по шкале Апгар (1 минута)	7 (6 – 7)	8 (7 – 8)	0,51
Оценка по шкале Апгар (5 минута)	8 (7,5 – 8)	8 (8 – 9)	0,5
рН	7,14 (7,097 – 7,157)	7,29 (7,25 – 7,32)	<b>0,001</b>

BE, ммоль/л	13,6 (9,7 – 15,5)	6,45 (4,9 – 8,3)	<b>0,0041</b>
lac, ммоль/л	9,7 (7,8 – 11,5)	5,1 (3,6 – 5,9)	<b>0,01</b>
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	54,1 (46 – 58,5)	42,6 (35,3 – 46,7)	<b>0,012</b>
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	12,4 (6,5 – 16,1)	17,3(11,3 – 24)	0,056
Лактат из предлежащей части (slac), ммоль/л	7,3 (6,4 – 9,1)	4,9 (3,9 – 5,8)	<b>0,0008</b>



**Рисунок 3.2.3.1 - Зависимость уровня pH крови артерии пуповины от концентрации скальп-лактата**

На следующем этапе в зависимости от уровня концентрации лактата из предлежащей части группы разделили  $slac \leq 4,8$  ммоль/л 37 (40,2%), группа  $slac \geq 4,9$  ммоль/л 55 (59,8%). В группе  $slac \leq 4,8$  ммоль/л путем кесарева сечения родоразрешены 19 (51,3%) женщин, вакуум-экстракций плода - 9 (24,3%), самопроизвольные роды у 9 (24,3%).

По данным КТГ в группе  $slac \leq 4,8$  ммоль/л в 35 (94,6%) наблюдениях имел место сомнительный тип КТГ и в 2 (5,4%) наблюдениях патологический тип. В группе  $slac \geq 4,9$  ммоль/л по данным КТГ в 41 (74,5%) - сомнительный тип КТГ, в 14 (25,5%) наблюдениях - патологический. В группе  $slac \leq 4,8$

ммоль/л - 21 (56,7%) родоразрешены оперативным путем, из них у 15 (71,4%) кесарево сечение, 6 (28,6%) вакуум-экстракция плода. Патологический тип КТГ достоверно чаще регистрировался в группе  $slac \geq 4,9$  ммоль/л, отношение шансов составило 4,7 (95% ДИ = 2,8-20,8,  $p = 0,03$ ). Сомнительный тип регистрировался одинаково часто в обеих группах  $p = 0,64$ . В группе  $slac \geq 4,9$  ммоль/л путем кесарева сечения родоразрешены 54 (98,2%) наблюдений, вакуум экстракций плода 1(1,8%). Частота оперативного родоразрешения достоверно различалась в группах сравнения ( $p = 0,0001$  и  $p = 0,01$  для кесарева сечения во 2 группе и вакуум-экстракции в 1 группе, соответственно), при более высокой концентрации лактата чаще выполнялось кесарево сечение.

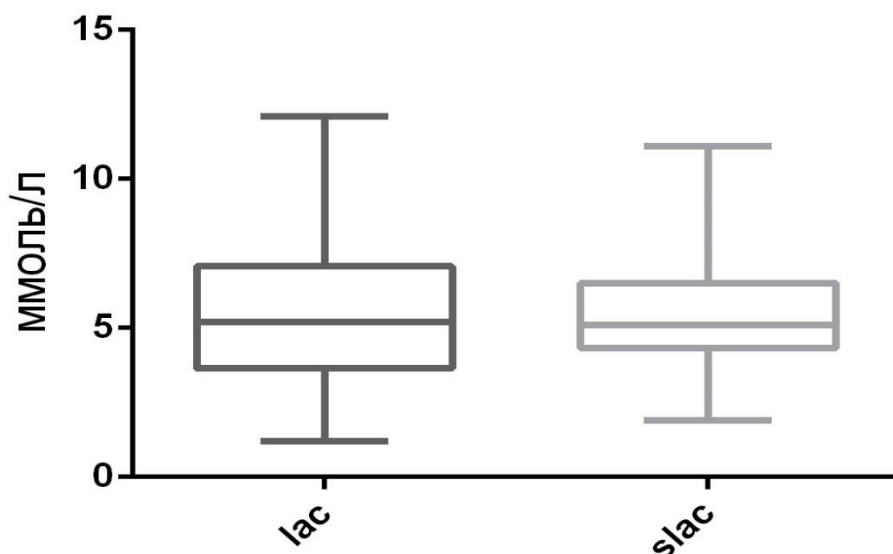
Значения лактата, взятого из подлежащей части плода и концентрации лактата из артерии пуповины достоверно не различались ( $p = 0,79$ ) (рисунок 3.4.2). В группе с концентрацией лактата ( $slac$ )  $\geq 4,9$  ммоль/л оценка по шкале Апгар через 1 и 5 минут после рождения жизни и значения рН были значимо ниже (таблица 4.3.2). В группе  $slac \leq 4,8$  ммоль/л 1(2,7%) новорождённый родился с рН ниже 7,17, а в группе  $slac \geq 4,9$  ммоль/л низкие значения рН имели место у 14 (25,5%) новорожденных ( $p=0,0005$ ).

**Таблица 3.2.3.2 - Состояние новорожденных в зависимости от уровня значений скальп-лактата**

	Группа $slac \leq 4,8$ (n = 37)	Группа $slac \geq 4,9$ (n = 55)	p-value
Оценка по шкале Апгар (1 минута)	8 (7 – 8)	7 (7 – 8)	<b>&lt;0,001</b>
Оценка по шкале Апгар (5 минута)	8,5 (8 – 9)	8 (8 – 8)	<b>&lt;0,001</b>
рН	7,28 (7,23 – 7,33)	7,26 (7,17 – 7,31)	<b>&lt;0,001</b>
ВЕ, ммоль/л	6,2 (4,2 – 7,9)	8 (5,4 – 11)	0,16

lac, ммоль/л	4,6 (3,2 – 6,9)	5,3 (4,6 – 7,4)	0,29
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	44 (34 – 46,7)	43,7 (37,8 – 52,4)	0,15
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	19(12 – 22,3)	14,5 (10 – 22)	0,58

Полученные данные показали, что риск ацидоза при уровне скальп-лактата 4,9 ммоль/л и более повышается 1,2 раза (95% ДИ = 1,06 – 29,2).



**Рисунок 3.2.3.2 - Зависимость уровня лактата крови артерии пуповины от концентрации скальп-лактата**

В группе  $slac \geq 4,9$  ммоль/л все новорождённые были родоразрешены оперативным путем, но по уровню КОС пуповинной крови только у 25,5% верифицирован ацидоз. В связи с этим можно предположить, что при данном пороге отсечки в 56,8% имела место гипердиагностика нарушения состояния плода. Учитывая полученные данные, проведена оценка чувствительности и специфичности модели, а также определение разных порогов отсечки для уровня лактата в крови из подлежащей головки плода при рН пуповинной крови  $< 7,17$ , как критерия ацидоза.

При уровне скальп-лактата (slac)  $\geq 4,9$  ммоль/л чувствительность модели составила 53%, специфичность – 93%. При выборе порога отсечки концентрации лактата из подлежащей части плода 6,4 ммоль/л, чувствительность модели составила 84%, специфичность – 79%. Однако при данном уровне у 45,8% новорожденных значение рН составит  $<7,17$ . Диагностически значимым уровнем ацидоза, при котором не ухудшается диагностика интранатальной гипоксии в родах и снижается частота оперативного родоразрешения, будет (slac)  $\geq 5,9$  ммоль/л (чувствительность 76% и специфичность – 93%) (таблица 3.2.3.3).

**Таблица 3.2.3.3 - Частота встречаемости ацидоза у новорожденных в зависимости от уровня порога отсечки**

	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 рН $\geq 7,17$ n, %	42 (76,4)	21 (61,7)	13 (54,2)
При КС рН $< 7,17$ n, %	13 (23,6)	13 (38,3)	11 (45,8)
Чувствительность %	93	93	79
Специфичность %	53	76	84

Из 14 наблюдений с ацидозом у 13 новорожденных slac был  $\geq 4,9$  ммоль/л, в одном случае ацидоз был зарегистрирован у ребенка с уровнем slac

= 4,8 ммоль/л, при pH=7,163. При уровне slac  $\leq$  4,8 ммоль/л в 100% родятся дети без признаков ацидоза.

При пороге отсечки в группе скальп-лактат (slac 5,9 ммоль/л) ожидается, что с подозрением на гипоксию плода будут родоразрешены 34(37%) женщины, тогда как при пороге отсечки slac 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 путем операции экстренного кесарева сечения. Тогда как количество ложноположительных результатов снизится с 0,52 до 0,25. Дальнейшее увеличение порога отсечки slac 6,5 ммоль/л сочетается со снижением чувствительности метода.

При уровне лактата 5,9 ммоль/л и более частота 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 подлежащей головке 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.

3.2.4. Прогнозирование гипоксическо-ишемической энцефалопатии у новорожденного по данным интранатальной кардиотокографии и кислотно-основного состояния пуповинной крови.

Для оценки факторов риска развития гипоксическо-ишемической энцефалопатии в ретроспективное исследование случай-контроль были включены 400 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 (40 пациенток), II (32 пациенток), III подгруппа (8 пациенток). Группу сравнения составили 320 наблюдений без гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденного.

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 ( $p < 0,001$ ).

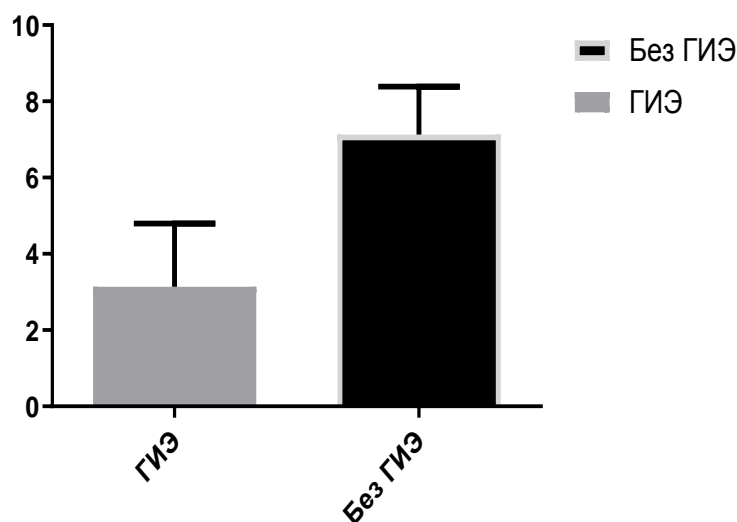
Тип КТГ-кривой был оценен как нормальный у 10 (12,5%) пациенток основной группы и 128 (40%) пациенток группы сравнения  $p = 0,0001$ , 0,31 (0,17 – 0,57). Сомнительный тип КТГ преобладал у пациенток группы сравнения – 157 (49,1%) и был отмечен у 25 (31,25%) пациенток основной группы  $p < 0,01$ ; 0,64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

Подробный анализ данных КТГ показал более высокую частоту поздних  $p < 0,0001$ , 4,4 92,5 – 8) и пролонгированных децелераций  $p = 0,0035$ , 2,8 (1,4 – 5,67) в основной группе. Вариабельные неосложненные децелерации достоверно наблюдались в группе сравнения  $p < 0,017$ , 0,25 (0,08 – 0,78), как и осложненные  $p < 0,02$ , 0,37 (0,15 – 0,9) (таблица 3.2.4.1). Наличие брадикардии увеличивало риск развитие ГИЭ у новорождённого  $p < 0,0001$ , 26 (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(2,6 – 5,5).

Не было выявлено связи между степенью ГИЭ и способом родоразрешения. 5 (12,5%) пациенток I подгруппы (ГИЭ первой степени) были родоразрешены путем операции кесарева сечения до начала родовой

деятельности. Экстренное завершение родов путем операции кесарева сечения потребовалось 21 (52,5%) пациенткам I подгруппы, 7 (21,9%) пациенткам II подгруппы (ГИЭ второй степени) и 4 (50%) пациенткам III подгруппы (ГИЭ третьей степени) ( $p = 0,026$ ), путем вакуум-экстракции плода – 6 (15%), 7 (21,9%) и 4 (50%) пациенткам ( $p = 0,087$ ). 31 (38,8%) новорождённый с ГИЭ родился при самопроизвольных родах.

Оценка по шкале Апгар у новорожденных была обратно пропорциональна увеличению степени ГИЭ. Через 1 минуту после рождения она составила 4,5 (3 – 5), 3 (2 – 3,25) и 1 (1 – 3,25) балл ( $p = 0,001$ ), через 5 минут после рождения – 6,5 (5,75 – 7), 5 (4 – 6) и 3 (1 – 5,25) балла в подгруппах I, II и III, соответственно ( $p < 0,001$ ). Предиктивным порогом отсечки в отношении развития ГИЭ явилась оценка по шкале Апгар через 1 минуту после рождения менее 6 баллов. Площадь под ROC-кривой составила 96%, чувствительность модели – 91,6%, специфичность – 87,5%.



**Рисунок 3.2.4.1 - Взаимосвязь оценки по шкале Апгар через 1 минуту после рождения с риском развития ГИЭ**

При подробном анализе данных КТГ (таблица 3.2.4.3) 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 (4 – 14,25), во II подгруппе – 7 (1,75 – 25,25) в III подгруппе – 45,0 (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 с тяжёлым течением ГИЭ ассоциировались брадикардия и повторные поздние децелерации. Не было выявлено связи между степенью ГИЭ и базальным ритмом, вариабельностью, наличием акцелераций (таблица 3.2.4.3).

**Таблица 3.2.4.1 - Особенности кардиотокографических данных при ГИЭ**

Параметр	ГИЭ (n = 80)	Группа сравнения (n = 320)	p-value
Нормальный тип	10 (12,5%)	128 (40%)	<b>0,0001,</b> <b>0,31 [0,17 – 0,57]</b>
Сомнительный тип	25 (31,25%)	157 (49,1%)	<b>&lt;0,01 0,64</b> <b>[0,45 – 0,89]</b>
Патологический тип	45 (56,25%)	35 (10,9%)	<b>&lt;0,0001</b> <b>3,5 [2,5 – 5,1]</b>
Базальный ритм, уд. /мин	$124,7 \pm 43,4$	$145,1 \pm 19,6$	<b>&lt; 0,001</b>
Вариабельность, уд. /мин	$11,5 \pm 6,4$	$13,8 \pm 4,)$	<b>0,01</b>
Количество акцелераций	6 (16,7%)	20 (13,9%)	0,42
Количество децелераций	10(4 – 27)	10 (4 – 16,25)	0,47

Продолжительность КТГ-кривой децелерациями	40,1±24,2	39,8 ±27,7	0,96
Ранние	4 (11,1%)	32 (10%)	0,17
Поздние	20 (25%)	18 (5,6%)	<b>&lt;0,0001</b> <b>4,4 [2,5 – 8]</b>
Пролонгированные	12 (15%)	17 (5,3%)	<b>0,0035</b> <b>2,8 [1,4 – 5,67]</b>
Повторные	23 (28,8%)	97 (30,3%)	0,78
Неосложненные вариабельные (до 1 мин)	3 (3,8%)	48 (33,3%)	<b>&lt; 0,017</b> <b>0,25[0,08 – 0,78]</b>
Осложненные вариабельные (более 1 мин)	5 (6,3%)	54(16,8%)	<b>0,02</b> <b>0,37[0,15 – 0,9]</b>
Уровень снижения ЧСС плода при децелерации, уд. /мин	75,7 ±22,0	78,5 ±19,2	0,54
Брадикардия ниже 100 уд. /мин	13 (16,3%)	2 (6,25%)	<b>&lt; 0,0001</b> <b>26[6 – 113]</b>
Число сокращений матки за 10 минут	5 (4 – 6,5)	4 (4 – 5)	<b>&lt; 0,001</b>
Тахисистолия	29 (36,3%)	28 (8,75%)	<b>&lt; 0,0001</b> <b>6,1[2,6 – 5,5]</b>

**Таблица 3.2.4.2 - Материнские факторы и срок беременности в группах ГИЭ.**

Параметр	ГИЭ I степени (n = 40)	ГИЭ II степени (n = 32)	ГИЭ III степени (n = 8)	p-value (тренд)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,86 ± 4,86	25,58 ± 2,58	29,19 ± 8,43	0,58
Возраст, лет	29,71 ± 5,01	31,39 ± 5,99	27,17 ± 5,67	0,36
Гестационный срок, недель	39,74 ± 1,10	38,78 ± 1,20	38,93 ± 1,21	0,16

**Таблица 3.2.4.3 - Особенности КТГ-кривой при ГИЭ**

Параметр	ГИЭ I степени (n = 40)	ГИЭ II степени (n = 32)	ГИЭ III степени (n = 8)	P-value
Нормальный тип*	8 (20%)	2 (6,25%)	0	0,11
Сомнительный тип*	12 (30%)	13 (40,6%)	0	0,083
Патологический тип*	23 (57,7%)	10 (31,25%)	8 (100%)	<b>0,001</b>
Базальный ритм, уд./мин	123,0 ± 39,9	143,4 ± 32,5	121,0 ± 57,2	0,92
Вариабельность, уд./мин	11,8 ± 5,7	12,4 ± 8,6	10,5 ± 4,8	0,71
Наличие акцелераций	6 (15%)	2 (6,25%)	0	0,29
Количество децелераций	10 (4 – 14,25)	7 (1,75 – 25,25)	45 (38 – 52)	<b>0,02</b>
Продолжительнос ть КТГ-кривой с децелерациями	36,1 ± 20,4	40,8 ± 24,9	59,0 ± 32,5	<b>0,05</b>

Ранние*	3 (7,5%)	1 (3,1%)	0	0,55
Поздние*	6 (15%)	10 (31,25%)	6 (75%)	<b>0,002</b>
Пролонгированные*	5 (12,5%)	6 (18,75%)	1(12,5%)	0,75
- Повторные*	9 (22%)	7(21,87%)	7 (87,5%)	<b>0,001</b>
- Неосложненные вариабельные (до 1 мин)*	3 (7,5%)	0	0	
- Осложненные вариабельные (более 1 мин)*	4 (10%)	1 (3,1%)	0	0,36
- Уровень снижения ЧСС плода при децелерации, уд. /мин,	75,5± 19,7	74,3± 23,7	80,0 ± 34,6	0,77
Брадикардия ( < 100 уд./мин)*	8 (20%)	2 (6,25%)	5 (62,5%)	<b>0,001</b>
Продолжительнос ть брадикардии, минут	22,6 ± 10,8	30	50,0±37,9	0,26
Число сокращений матки за 10 минут	5 (4 – 6,75)	5,5 (4,25 – 6,75)	5,5 (5 – 6,75)	0,66
Тахисистолия*	10 (25%)	4 (12,5%)	5 (62,5%)	<b>0,012</b>

\* приведенные данные используются как порядковые признаки; тест Кохрана-Армитажа.

При оценке кислотно-основного состояния (КОС) крови артерии пуповины (таблица 3.2.4.4) 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  $21,3 \pm 11,0$ ,  $p < 0,001$ ).

**Таблица 3.2.4.4 - Маркеры кислотно-основного состояния крови артерии пуповины**

Параметр	ГИЭ	Группа сравнения	p-value
pH	$6,966 \pm 0,242$	$7,269 \pm 0,074$	<b>&lt;0,001</b>
Лас, ммоль/л	$12,0 \pm 5,1$	$5,8 \pm 2,7$	<b>&lt;0,001</b>
BE, ммоль/л	$18,1 \pm 6,8$	$7,9 \pm 4,1$	<b>&lt;0,001</b>
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	$21,3 \pm 11,0$	$28,1 \pm 13$	<b>0,049</b>
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	$59,7 \pm 32,3$	$41,7 \pm 8,8$	<b>&lt;0,001</b>

Также были проанализированы отдаленные исходы последствий ГИЭ в возрасте 18 месяцев. Из 80 наблюдений доступными оказались 60 (75%). Из них ГИЭ 1 - 30, ГИЭ 2 - 22, ГИЭ 3 – 8 (таблица 3.2.4.5). 86,7% детей, перенесших ГИЭ 1 степени, не имели клинических определяемых последствий в возрасте 18 месяцев. 16 из 22 детей из группы ГИЭ II степени были здоровы в возрасте 18 месяцев. В группе детей, перенесших ГИЭ II или III степени, часто отмечались выраженные двигательные нарушения. 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 (таблица 3.2.4.5).

**Таблица 3.2.4.5 - Отдаленные исходы у новорожденных с ГИЭ**

ГИЭ	ГИЭ I ст n=30 (%)	ГИЭ II ст n=22 (%)	ГИЭ III ст n=8 (%)
Здоров	26(86,7)	16(72,7)	
Другие нарушения не при водящие к двигательным расстройствам	4(13,3)	4(18,2)	-
ДЦП	-	2(9,1)	6(75)
Умерло	-	-	2(25)

Как показал сравнительный анализ, уровень рН крови артерии пуповины был значимо ниже при ГИЭ II–III степени –  $6,861 \pm 0,309$ , чем при ГИЭ I степени –  $7,033 \pm 0,163$ ,  $p = 0,04$ . Уровень дефицита оснований (BE) был выше в группе ГИЭ II–III степени –  $21,7 \pm 6,7$ , чем в группе I степени –  $16,2 \pm 6,1$ ,  $p = 0,02$ . Уровни содержания лактата, парциальное давление кислорода и углекислого газа не были связаны со степенью тяжести ГИЭ (таблица 3.2.4.6).

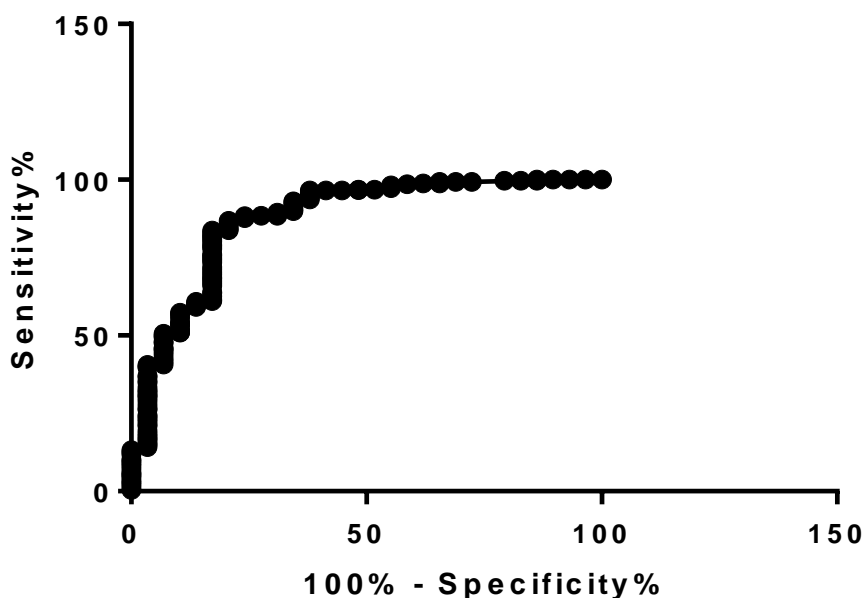
**Таблица 3.2.4.6 - Маркеры кислотно-основного состояния крови артерии пуповины в зависимости от тяжести ГИЭ.**

Параметр	ГИЭ I степени (n = 40)	ГИЭ II–III степени (n = 40)	p-value
рН	$7,033 \pm 0,163$	$6,861 \pm 0,309$	<b>0,04</b>
Лас, ммоль/л	$11,5 \pm 4,0$	$12,5 \pm 6,1$	0,69
BE, ммоль/л	$16,2 \pm 6,1$	$21,7 \pm 6,7$	<b>0,02</b>
рO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	$24,3 \pm 22,2$	$35,9 \pm 38,4$	0,36
рCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	$60,0 \pm 31,7$	$59,1 \pm 35,3$	0,95

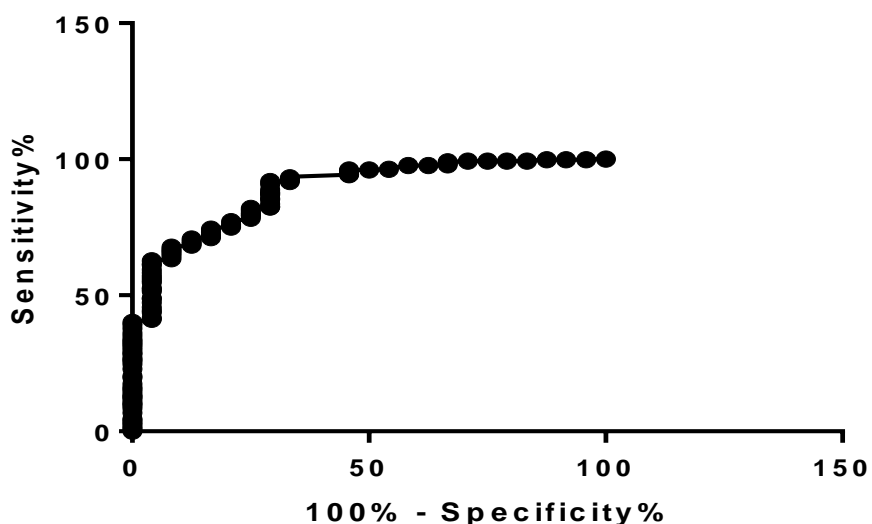


Учитывая благоприятные неврологические исходы для ГИЭ 1ст расчет чувствительности и специфичности проводился для ГИЭ 2 и 3 степени.

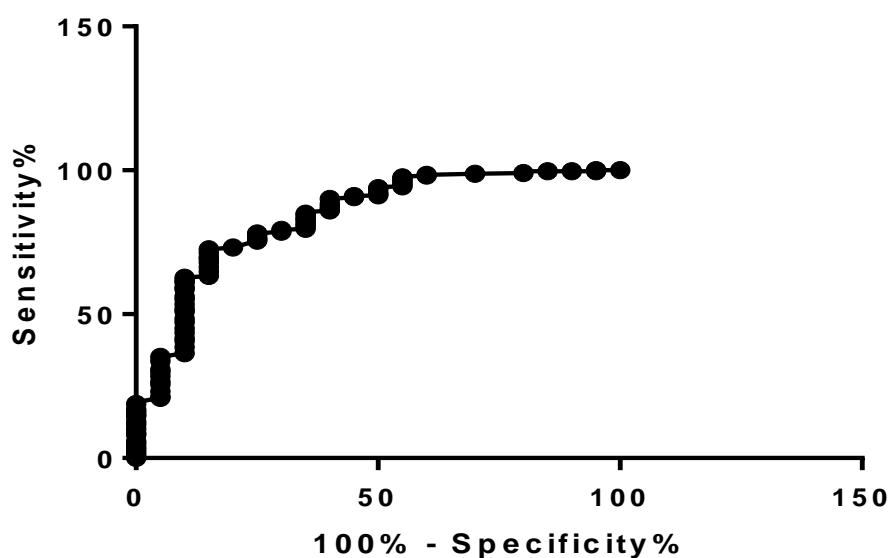
Для диагностики ГИЭ 2 и 3 степени предиктивным порогом отсечки является оценка по уровню рН <7,02 (рисунок 3.2.4.2). Площадь под ROC-кривой составила 87%, чувствительность модели – 94%, специфичность – 62%. ВЕ > 19,2 (рисунок 3.2.4.3). Площадь под ROC-кривой составила 84%, чувствительность модели – 97%, специфичность – 41,7%. Лактат >12,1 (рисунок 3.2.4.4). Площадь под ROC-кривой составила 84%, чувствительность модели – 93%, специфичность – 50%.



**Рисунок 3.2.4.2 - Чувствительность и специфичность ГИЭ 2 и 3 степени в зависимости от рН**



**Рисунок 3.2.4.3 - Чувствительность и специфичность ГИЭ 2 и 3 степени в зависимости от дефицита оснований**



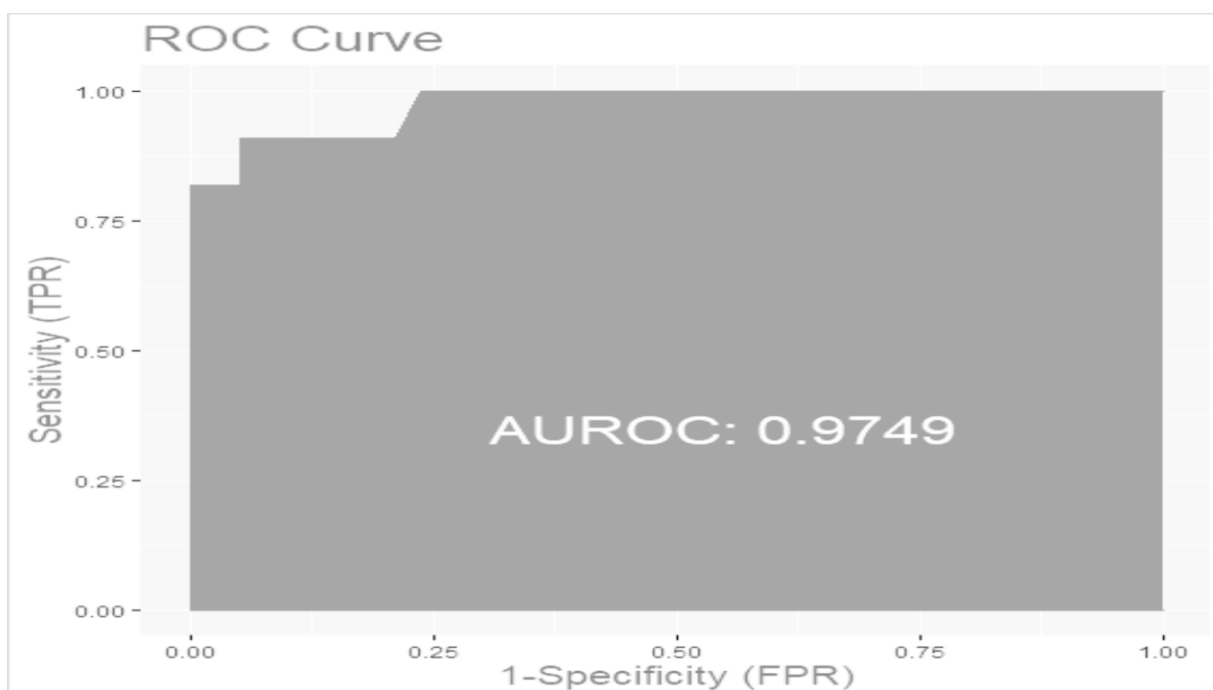
**Рисунок 3.2.4.4 - Чувствительность и специфичность ГИЭ 2 и 3 степени в зависимости от концентрации лактата**

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%



**Рисунок 3.2.4.5 - ROC анализ зависимость ГИЭ от рН и ВЕ**

Таким образом, имеется зависимость между параметрами КТГ кривой, особенностями КОС крови артерии пуповины новорожденного и развитием ГИЭ. Факторами риска развития ГИЭ являются: патологический тип КТГ, поздние повторные децелерации, брадикардия и тахисистолия. Подтверждена связь повреждения головного мозга новорожденного с метаболическим ацидозом и гипоксией. Клинические проявления энцефалопатии у новорожденного при нормальном или сомнительном типе КТГ-кривой в

родах, а также развитие ГИЭ (в том числе, тяжелой степени) при нормальном уровне рН крови артерии пуповины позволяют предположить наличие причин, не связанных с интранатальной гипоксией плода. Предикторами развития ГИЭ 2 и 3 степени гипоксического генеза являются рН <7,02, ВЕ >19,2, лактат >12,1 ммоль/л.

### 3.3. ОЦЕНКА ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РЕЗУЛЬТАТЕ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ С ПОМОЩЬЮ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Для прогнозирования неврологических нарушений у новорожденных оценивались маркеры повреждения ЦНС в пуповинной крови: S100, BENF, NSE, G-FAP. В основную группу вошли 90 наблюдений, в группе сравнения - 74.

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) в связи с чем он исключен из анализа.

При анализе взаимосвязи S100, BENF, NSE с развитием ацидоза у новорожденного статистически значимые значения получены у S100 (таблица 3.3.1), при  $p=0,0028$ .

**Таблица 3.3.1 - Взаимосвязь концентрации S100, NSE, BENF в сыворотке пуповинной крови с развитием гипоксии**

Белок	Основная группа	Группа сравнения	p-value
S100 (мкг/л)	2,28 (0,8 – 5,2)	0 (0 – 0,56)	<b>0,0028</b>
NSE (нг/мл)	11,8 (5,9 – 32,3)	9,9 (5,5 – 23,7)	0,4432
BENF(пг/мл)	190,3 (0 – 367,8)	186,0 (0 – 374,6)	0,9264

При анализе взаимосвязи S100, BENF, NSE с оценкой по шкале Апгар ниже 4 баллов на 1 минуте у новорожденного статистически значимые значения получены у S100  $p=0,0001$  и NSE при  $p=0,019$  (таблица 3.3.2).

**Таблица 3.3.2 - Взаимосвязь концентрации S100, NSE, BENF, BENF в сыворотке пуповинной крови с оценкой по шкале Апгар при рождении**

Белок	Апгар через 1 минуту после рождения < 4	Апгар через 1 минуту после рождения $\geq 4$	p-value
S100 (мкг/л)	1,7 (0,7 – 5,3)	0,005 (0 – 0,7)	<b>&lt;0,0001</b>
NSE (нг/мл)	31,5 (14,9 – 49,3)	10,1 (4,4 – 24,8)	<b>0,0193</b>
BENF(пг/мл)	451,3 (101,7 – 702,8)	163,5 (0 – 346,7)	0,1560

С целью изучения взаимосвязи уровня белков повреждения головного мозга с показателями 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 рН, в тоже время найдена прямая связь с ВЕ и лактатом. Кроме того, обнаружена обратная умеренная связь NSE с уровнем рН и прямая связь с ВЕ (таблица 3.3.3).

**Таблица 3.3.3 - Коэффициент корреляции белка S100, NSE, BENF в сыворотке пуповинной крови с уровнем рН, ВЕ, лактатом**

Белок	рН		ВЕ		Лактат	
	г	р	г	р	г	р
S100 (мкг/л)	-0,32	<b>0,003</b>	0,40	<b>0,002</b>	0,35	<b>0,048</b>
NSE (нг/мл)	-0,36	<b>0,01</b>	0,47	<b>0,02</b>	0,43	0,16
BENF(пг/мл)	-0,002	0,99	0,008	0,97	0,23	0,63

При анализе взаимосвязи показателей S100, NSE, BENF с оценкой состояния новорожденных по шкале Апгар через 1 и 5 минут после рождения обнаружена отрицательная умеренная связь (таблица 3.3.4), чем выше значения S100, NSE, BENF, тем ниже оценка по шкале Апгар.

**Таблица 3.3.4 - Коэффициент корреляции S100, NSE, BENF, BEGF с оценкой шкале Апгар на через 1 и 5 минут после рождения**

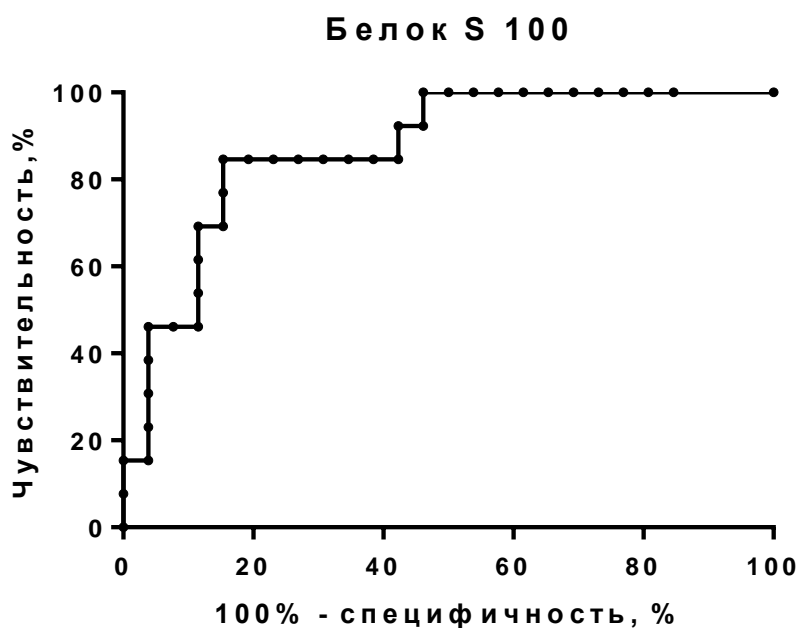
Белок	через 1 минуту после рождения		через 5 минут после рождения	
	г	р	г	р
S100 (мкг/л)	-0,30	<b>0,003</b>	-0,42	<b>&lt;0,0001</b>
NSE (нг/мл)	-0,33	<b>0,01</b>	-0,29	<b>0,04</b>
BENF (пг/мл)	-0,29	<b>0,049</b>	-0,34	<b>0,02</b>

Так же в основной группе была проанализирована концентрация S100, как наиболее информативного раннего маркера повреждения ЦНС (таблица 3.3.5). Было выявлено, что с увеличением концентрации белка S100 увеличивается степень тяжести ГИЭ.

**Таблица 3.3.5 - Взаимосвязь S100 в сыворотке пуповинной крови с ГИЭ различной степени**

Белок	ГИЭ I степени	ГИЭ II степени	ГИЭ III степени	p-value
S100 (мкг/л)	0,55 (0,32 – 1,4)	2 (1,3 – 5,2)	3 (2,1 – 32,2)	<b>0,0019</b>

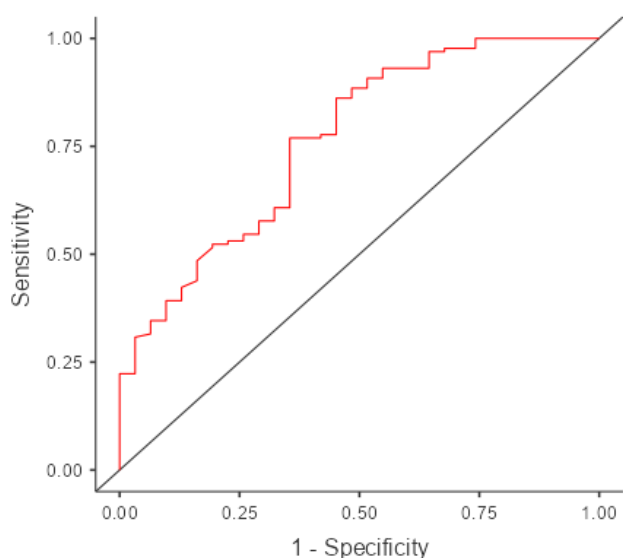
Учитывая значимый прогноз в неврологическом статусе ГИЭ 2 и 3 степени предиктивным порогом отсечки является уровень S100 >1,315. Площадь под ROC-кривой составила 87,0%, чувствительность модели – 84,6%, специфичность – 84,6%.



**Рисунок 3.3.1 - Чувствительность и специфичность ГИЭ 2 и 3 степени в зависимости концентрации белка S100**

**Модель прогнозирования ГИЭ 2,3 новорожденного**

$$P=1/(1+e^{-z}), \text{ где } z = 4,37-3,58*(S100)+2,27*(BENF)-1,21*(NSE)$$



**Рисунок 3.3.2 - ROC-кривая, описывающая прогнозирование ГИЭ 2,3 по данным S100, NSE, BENF**

Лучшее прогностическое значение показала комбинированная модель. Точность данной модели составила 84,5% при чувствительности 98,5%, специфичности 25,8%, площадь под кривой 0,764.

Маркерами тяжелой асфиксии, которая может реализоваться в ГИЭ, являются белки повреждения головного мозга S100 и NSE. Имеется обратная умеренная связь между уровнем белка S100 и концентрацией рН, в тоже время найдена прямая связь с ВЕ и лактатом. Кроме того, обнаружена обратная умеренная связь NSE с уровнем рН и прямая связь с ВЕ, также обнаружена отрицательная умеренная связь с оценкой по Шкале Апгар. Наиболее специфичным маркером повреждения ЦНС новорожденного является белок S100. Для диагностики ГИЭ 2 и 3 степени предиктивным порогом отсечки является уровень  $S100 > 1,315$ . Он чувствителен к изменению уровню рН, ВЕ и лактата в артерии пуповинной крови и является прогностически значимым к степени ГИЭ.



### 3.4. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА

Особый интерес представляет изучение состояния плаценты у пациенток с развившейся гипоксией плода в родах.

Проанализировано более 30 параметров пуповины и плаценты, связанных с риском развития гипоксии плода в родах (рисунок 3.4.1) (рисунок 3.4.2 А-К).

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),  $p=0,051$  (рисунок 5.2.2А-Д).

Морфологический комплекс, характерный преимущественно для паренхиматозной плацентарной недостаточности (наличие инфарктов различной степени давности (рисунок 3.4.2И), гематомы и кровоизлияния в межворсинчатое пространство, афункциональные зоны (рисунок 3.4.2Е) ворсинчатого дерева, выраженное увеличение количества синцитиальных почек (рисунок 3.4.2Е), очаги склерозированных ворсин), чаще встречался в основной группе ( $p=0,05$ ). Масса плаценты <10 перцентиля, напротив, в основной группе встречалась в 2,4 раза реже, чем в группе сравнения.

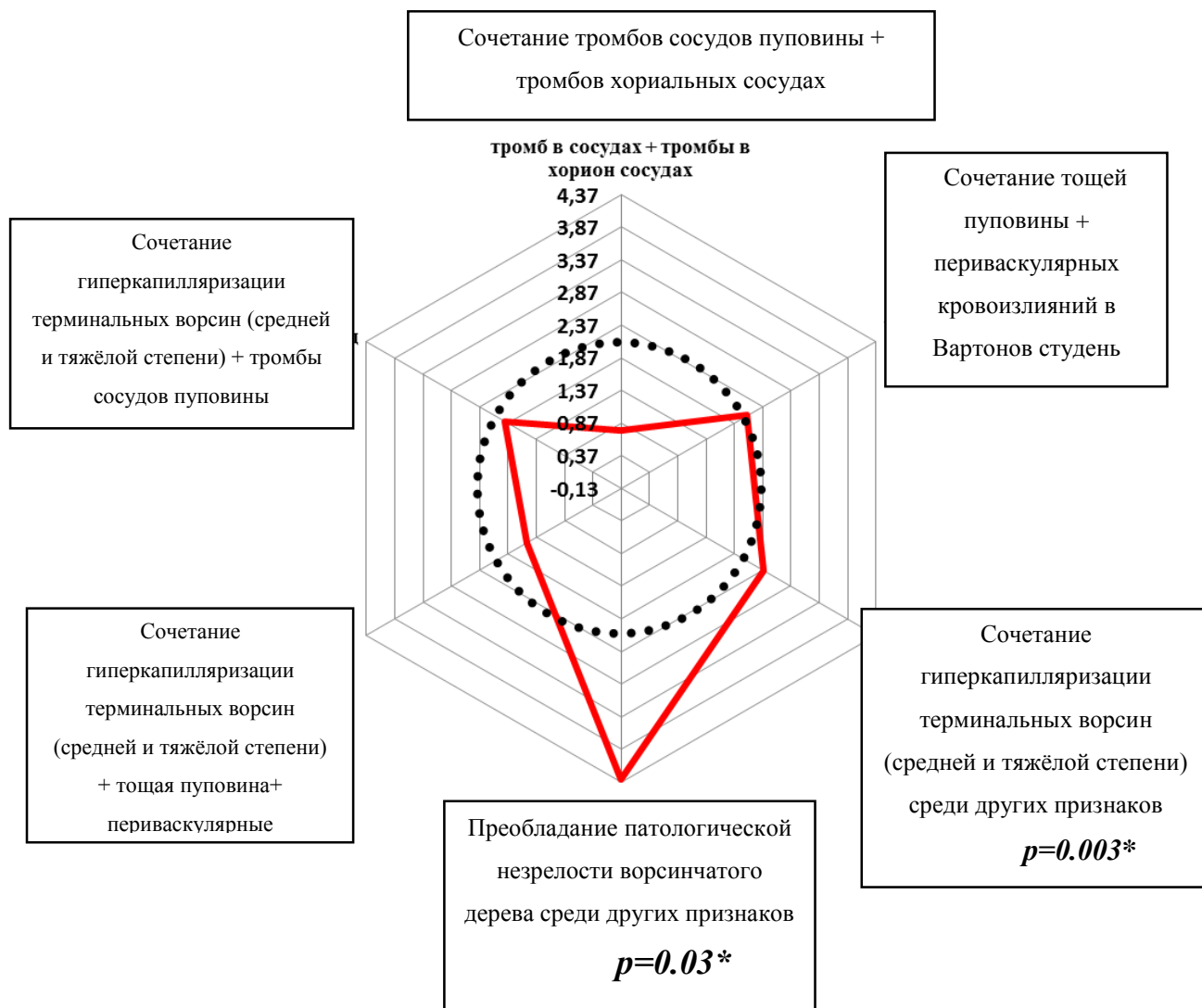
Кроме того, при анализе сочетанных изменений плаценты у пациенток основной группы были выявлены достоверные различия (рисунок 3.4.1), которые проявлялись преобладанием гиперкапилляризации терминальных ворсин (средней и тяжелой степени) или патологической незрелости ворсинчатого дерева над другими признаками плацентарной недостаточности.

**Таблица 3.4.1 - Анализ морфологических изменений плаценты при гипоксии**

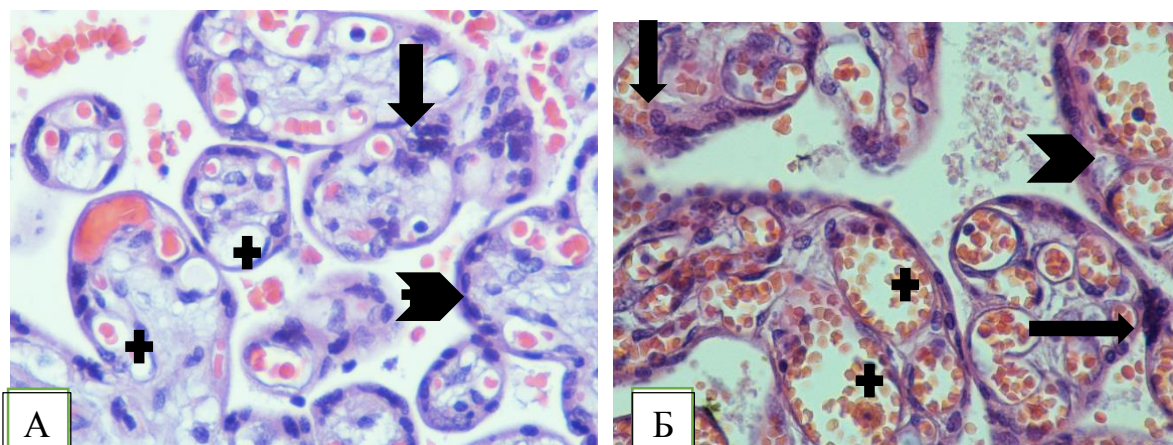
Данные	Основная группа рН<7,12 (n=35 )	Группа сравнения рН≥7,12 (n=27)	р
Масса плаценты	446,86±88,61	433,24±84,05	0,5599
Перцентили <10	7 (20%)	17 (62,96%)	<b>0,001</b>
Перцентили > 90	2 (5,71%)	1 (3,70%)	0,7173
<b>Ворсинчатое дерево плаценты</b>			
Отставание созревание ворсинчатого дерева) (12 баллов)	11 (31,4%)	9 (33,33%)	0,8734
Нормальное состояние ворсинчатого дерева) (21-22 балла)	6 (17,14%)	3 (11,11%)	0,5106
Преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов (гиперкапилляризация терминальных ворсин) лёгкой степени) (23 балла)	15 (42,85%)	12 (44,44%)	0,9004
Преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов (гиперкапилляризация	12 (34,28%)	7 (25,92%)	0,479

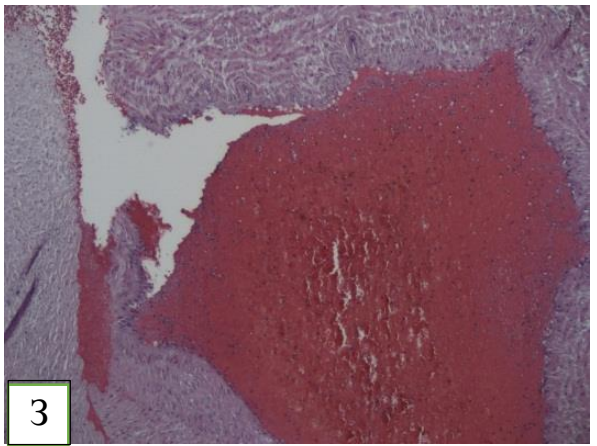
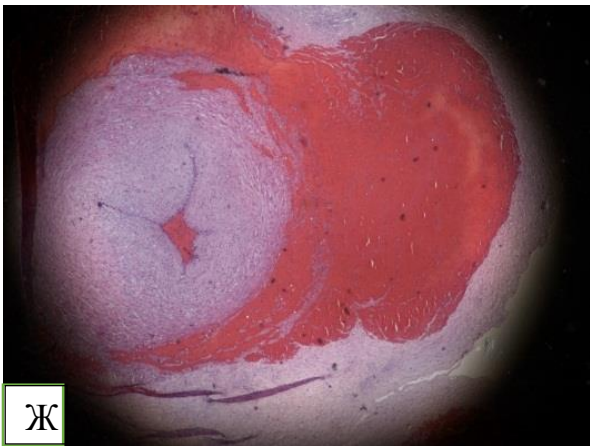
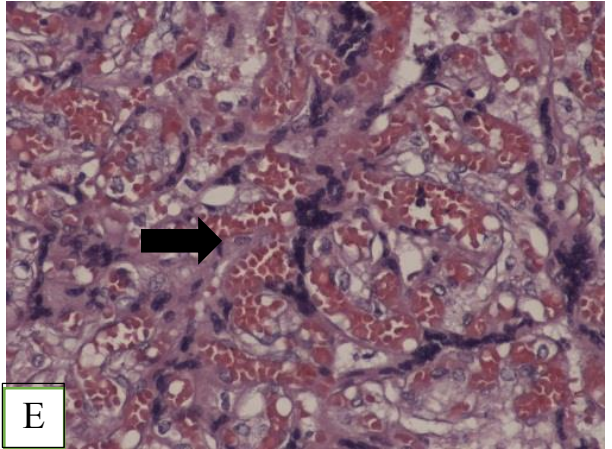
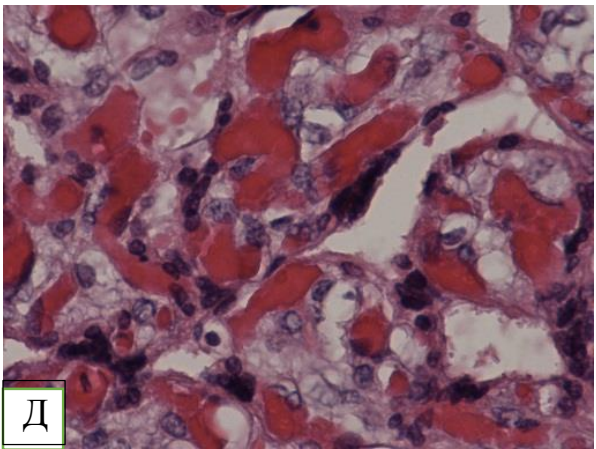
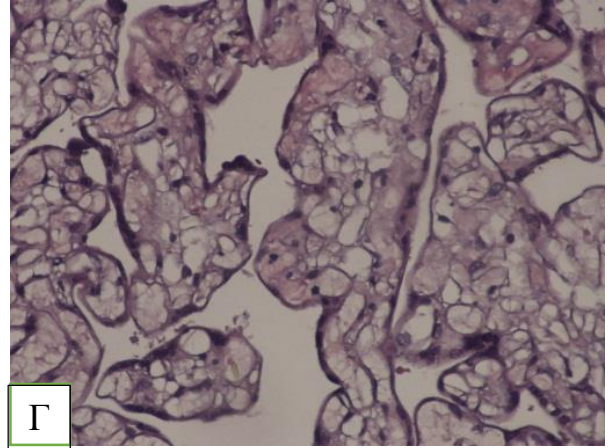
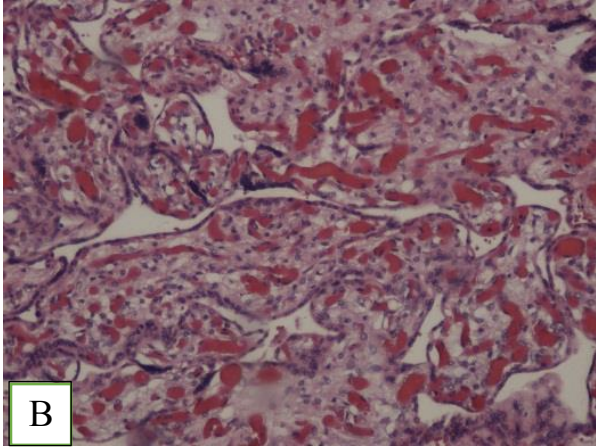
терминальных ворсин) умеренной степени (32 балла)			
Преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов тяжёлой степени (гиперкапилляризация терминальных ворсин) (33 балла)	11 (31,4%)	4 (14,81%)	0,130
Неразветвленный тип ангиогенеза ворсинчатого дерева умеренной степени (44 балла).	1 (2,85%)	0	0,5995
Неразветвленный тип ангиогенеза ворсинчатого дерева слабой степени (24 балла)	1 (2,85%)	2 (7,40%)	0,4264
Патологическая незрелость ворсинчатого дерева	4 (11,42%)	2 (7,40%)	0,6002
Фиброзирование стромы ворсин	10 (28,57%)	6 (22,22%)	0,5752
Плодный фибриноид ворсин повышен	6 (17,14%)	5 (18,51%)	0,8881
Инфаркты ворсинчатого дерева плаценты	4 (11,42%)	2 (7,40%)	0,6002
Афункциональные зоны ворсинчатого дерева плаценты	13 (37,14%)	6 (22,22%)	0,2234
Виллит	3 (8,57%)	3 (11,11%)	0,7378
Хорионамнионит	7 (20%)	2 (7,40%)	0,1911
Децидуит	4 (11,42%)	3 (11,11%)	0,9688

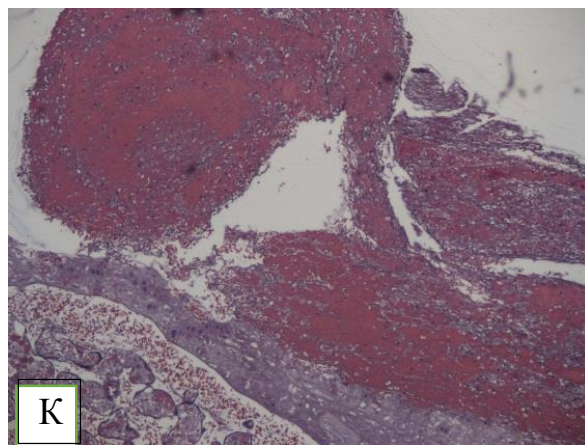
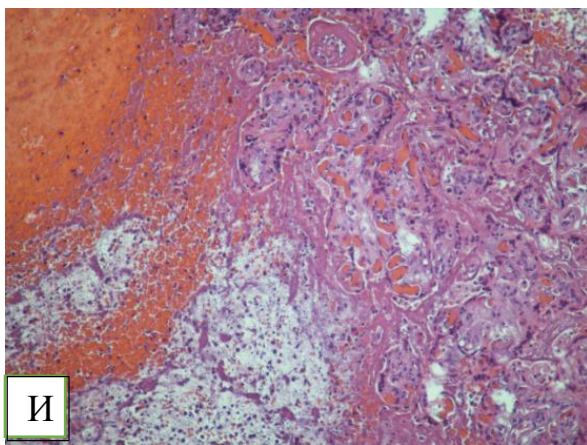
Длина пуповины	32,66±4,93	38,07±9,13	0,8188
Диаметр пуповины	1,27±0,34	1,30±0,31	0,5985
Индекс извитости пуповины ИИП	0,23±0,12	0,31±0,25	0,5310
Гипоизвитая пуповина	1 (2,85%)	5 (18,51%)	0,07
Гиперизвитая пуповина	1 (2,85%)	4 (14,81%)	0,1305
Особенности прикрепления (оболочечное, краевое) пуповины	2 (5,7%)	3(11,1%)	0,44
Тощая пуповина	10 (28,57%)	5 (18,51%)	0,3704
Формирование тромбов в сосудах пуповины	3 (8,57%)	1 (3,70%)	0,4561
Тромбы в хориальных сосудах	3 (8,57%)	7 (25,92%)	0,08
Периваскулярные кровоизлияния и гематомы пуповины	11 (31,42%)	5 (18,51%)	0,2651
Преждевременная отслойка плаценты (ретрохориальная гематома)	3 (8,57%)	6 (22,22%)	0,1483
Морфологические проявления паренхиматозной плацентарной недостаточности	9 (25,71%)	1 (3,70%)	<b>&lt;0,05</b>



**Рисунок 3.4.1 - Диаграмма. Анализ сочетанного поражения пуповины и ворсинчатого дерева плаценты**







**Рисунок 3.4.2 - Гистологические изменения ворсинчатого дерева при физиологическом течении беременности и при гипоксии**

Гистологические изменения ворсинчатого дерева при физиологическом течении беременности и при гипоксии (А-К).

А, Б – ворсинчатое дерево зрелой доношенной плаценты при неосложнённой беременности х400. Условные обозначения:

- ✚ - сосуды ворсинчатого дерева, содержащие пуповинную кровь
- - синцитиотрофобласт
- ➡ - синцитиальные почки

В, Г, Д – преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов, Вх100, Гх200, Дх400.

Е – афункциональные зоны ворсинчатого дерева (увеличение количества синцитиальных почек – признак Tenney-Parker (указано стрелками), х200.

Ж – периваскулярные кровоизлияния и гематомы Вартонова студня сдавливают сосуды пуповины по типу манжетки, которые способствуют замедлению кровотока в сосудах (отмечено звездочкой), Жх20.

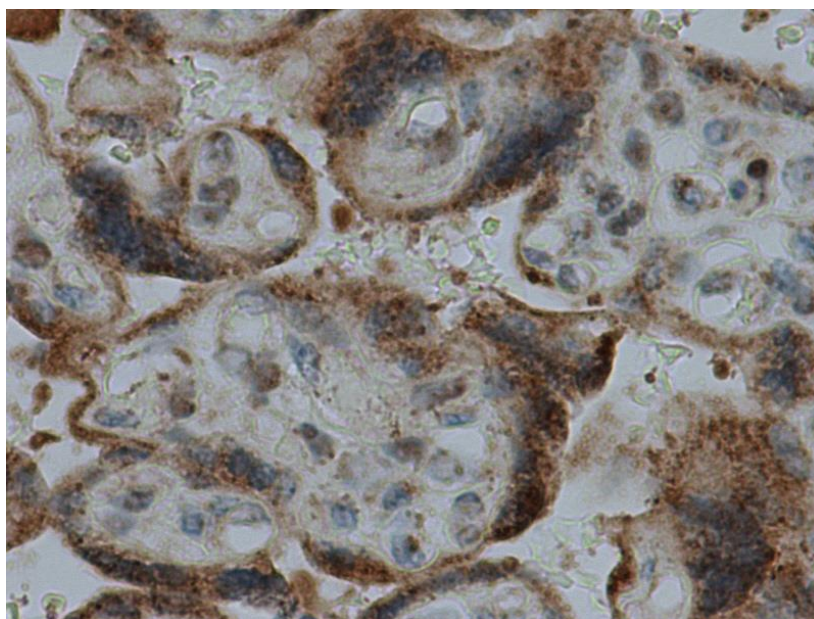
З – формирование пристеночного тромба в пупочной вене (отмечено звёздочкой), х40

И – инфаркты ворсинчатого дерева плаценты, х200.

К – ретрохориальная гематома (окраска гематоксилином и эозином),  
x40.

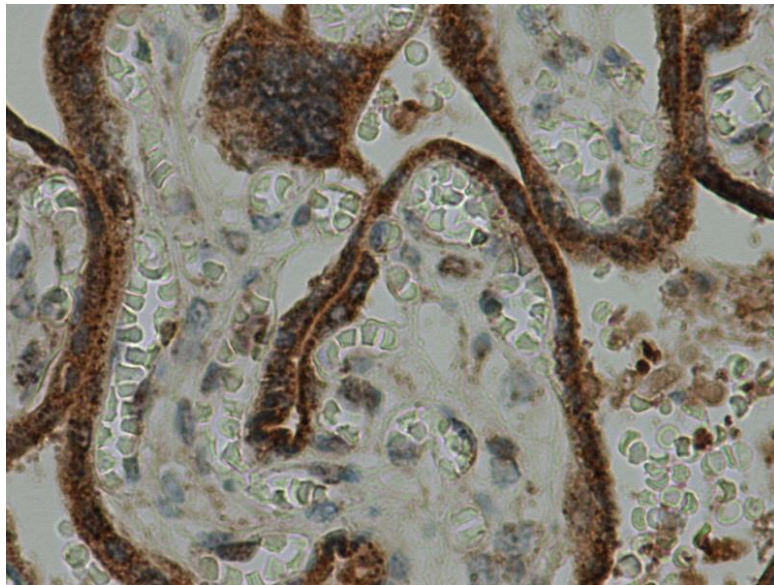
Учитывая результаты морфологического исследования, указывающие на особенности плаценты, в зависимости от развития гипоксии плода в родах, было проведено иммуногистохимическое исследование. Используемые моноклональные антитела для определения следующих маркеров: VEGF, CD 105, CD 34, HIF 2  $\alpha$ ,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

VEGF является основным регулятором ангиогенеза, который играет ключевую роль в компенсаторных процессах при гипоксии плода. 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.



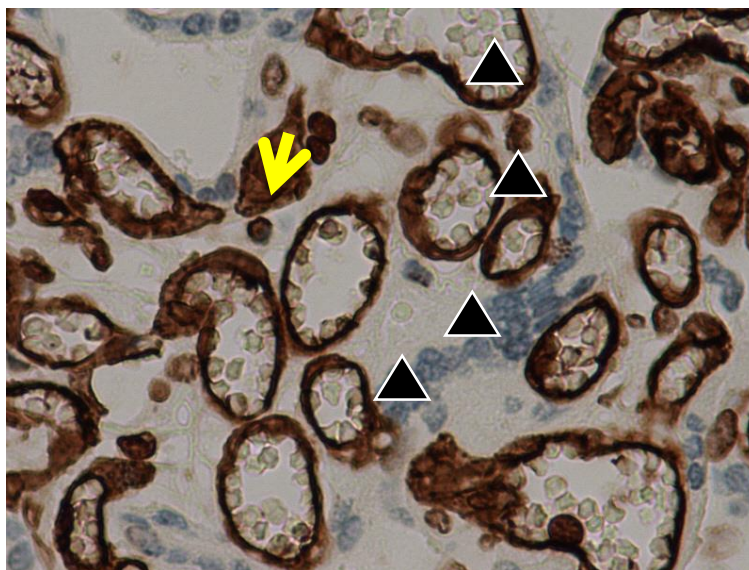
**Рисунок 3.4.3 - Иммуногистохимическое окрашивание с первичными антителами к VEGF при гипоксии (x400)**



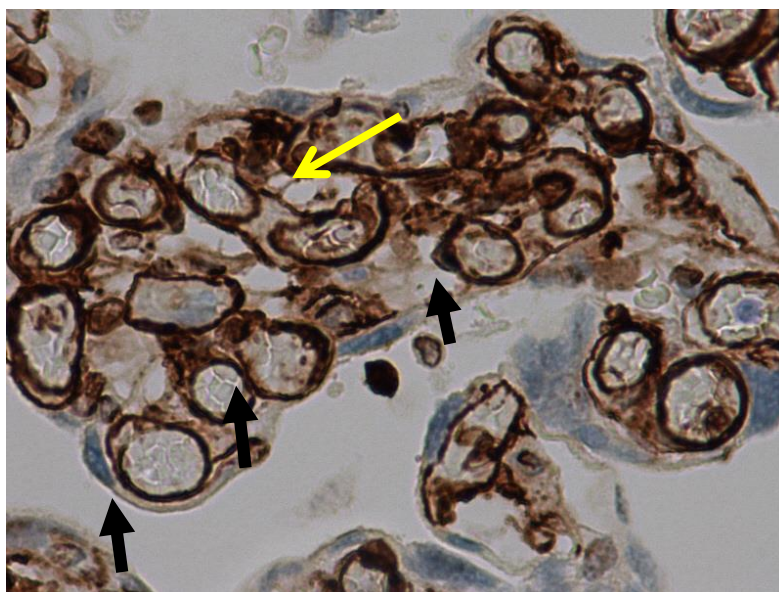


**Рисунок 3.4.4 - Иммуногистохимическое окрашивание с первичными антителами к VEGF в норме (x400)**

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.

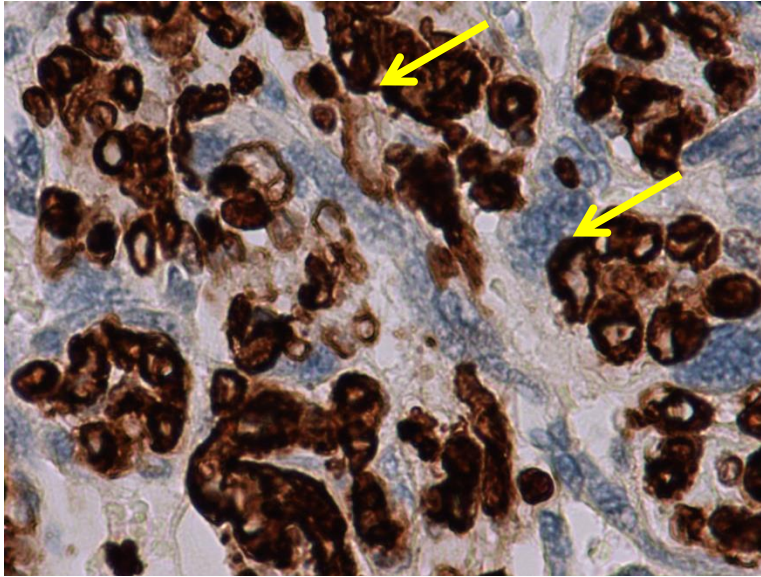


**Рисунок 3.4.5 - Иммуногистохимическое окрашивание с первичными антителами к CD 34. Продукты реакции выявлялись в виде коричневого окрашивания (отмечено стрелкой). По периметру ворсины определяется синцитиотрофобласт (негативное окрашивание) (отмечено треугольниками). Выявляется окрашивание в эндотелии сосудов. Нормально капилляризированное ворсинчатое дерево доношенного срока гестации (x400)**



**Рисунок 3.4.6 - Гипоксия умеренной степени (визуализируются окрашенные сосуды CD34+ в терминальной ворсине; ангиогенез с преобладанием ветвления сосудов, соответствует 2 баллам (отмечено желтой стрелкой стрелками))**

**Черными стрелками – гемато-плацентарный барьер, состоящий из трофобласта, базальной мембраны и эндотелия кровеносного сосуда, через который осуществляется газообмен.**

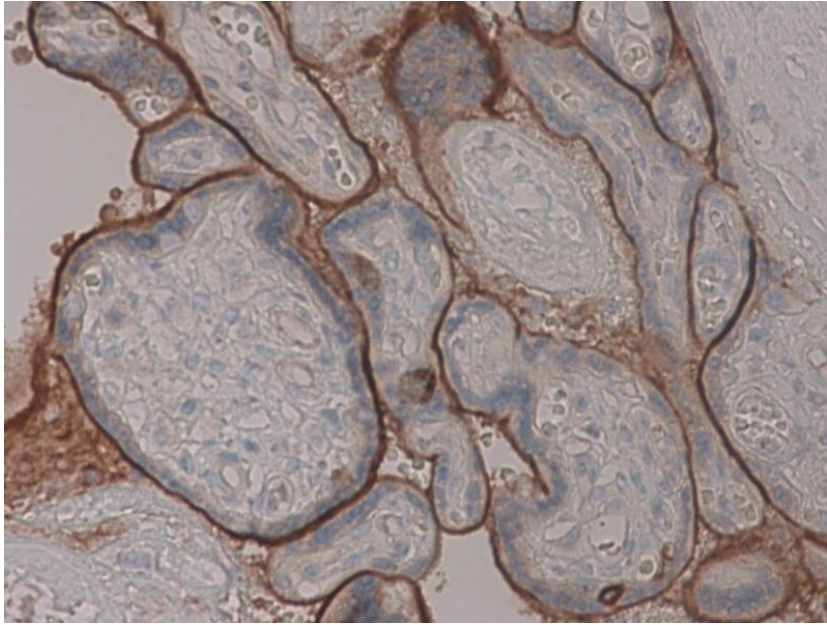


**Рисунок 3.4.7 - Гипоксия (тяжелой степени, ангиогенез с преобладанием сосудов соответствует 3 балла). Просвет части капилляров не определяется, в просвете капилляров имеют место «сладжи» и тромбы (отмечено стрелками)**

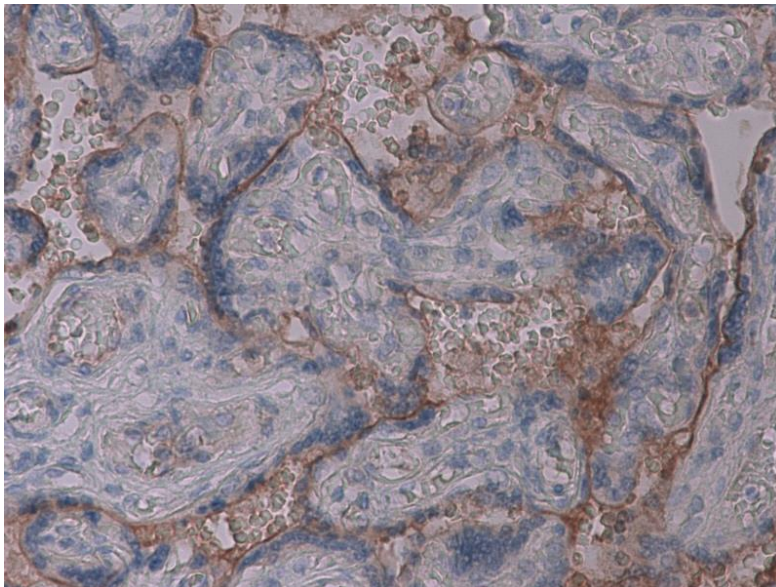
**В CD 34 (x400) окрашивает эндотелий кровеносных сосудов ворсин плаценты.**

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.

При гипоксии экспрессия была повышена (3 балла выраженное), особенно мембранное окрашивание цито- и синцитиотрофобласта, что указывает на компенсаторную реакцию при гипоксии для синтезирования проангиогенных факторов.



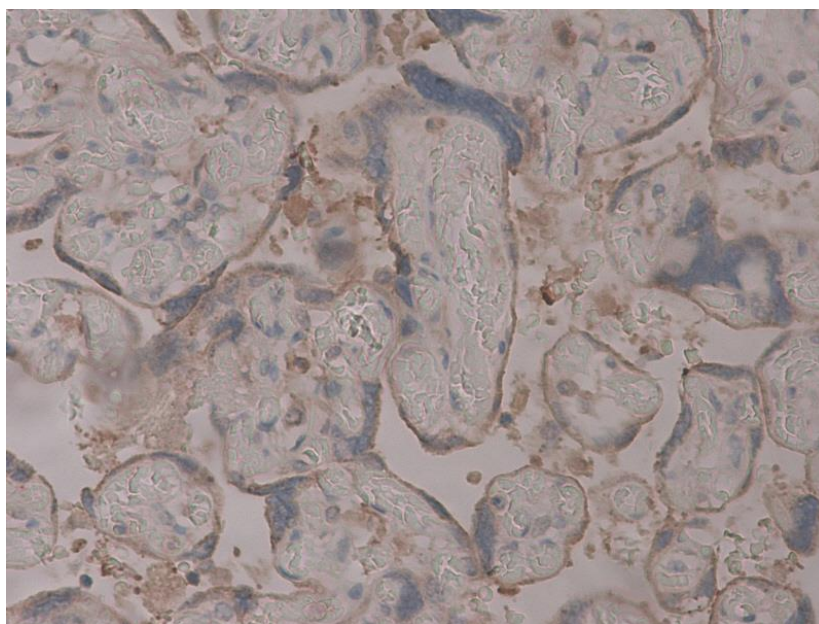
**Рисунок 3.4.8 - CD 105 (x400) в группе гипоксии окрашивает эндотелий кровеносных сосудов ворсин плаценты**



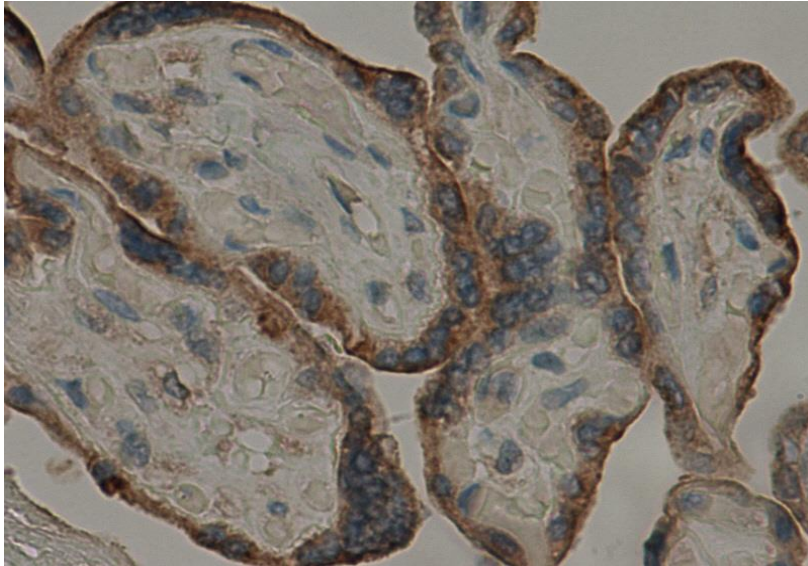
**Рисунок 3.4.9 - CD 105 (x400) в группе без гипоксии окрашивает эндотелий кровеносных сосудов ворсин плаценты**

HIF 2  $\alpha$  – классический маркер гипоксии, повышается для активации антиоксидантной защиты, мобилизации ресурсов клеток и тканей для компенсаторных реакций в условии дефицита кислорода. Так как плацента

развивается в условиях гипоксии, его экспрессия выражена слабо. Экспрессия HIF 2  $\alpha$  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. 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.

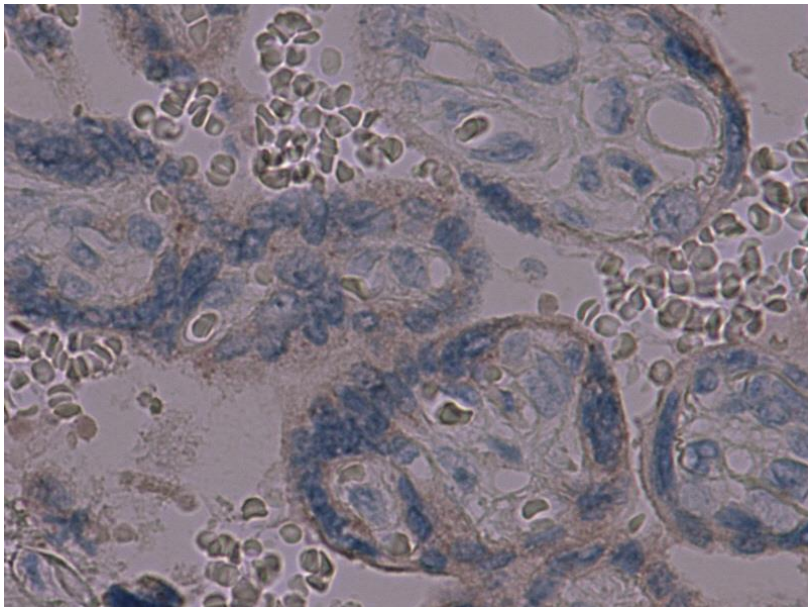


**Рисунок 3.4.10 - HIF 2  $\alpha$  (x400) в группе гипоксии окрашивает эндотелий кровеносных сосудов ворсин плаценты**

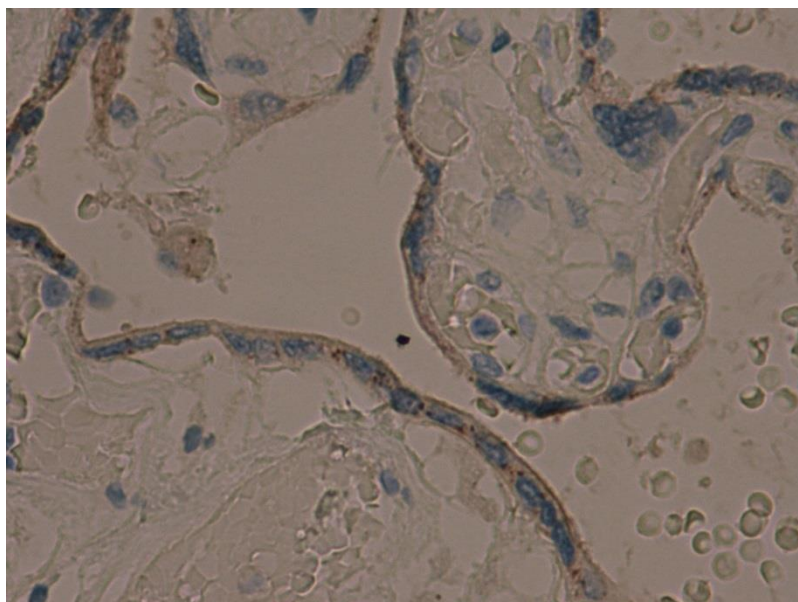


**Рисунок 3.4.11 - HIF 2  $\alpha$  (x400) в группе без гипоксии окрашивает эндотелий кровеносных сосудов ворсин плаценты**

e-NOS – маркер ангиогенеза и воспаления, окрашивает мембрану и телоциты трофобласта. 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, вследствие декомпенсации, отсутствовал.



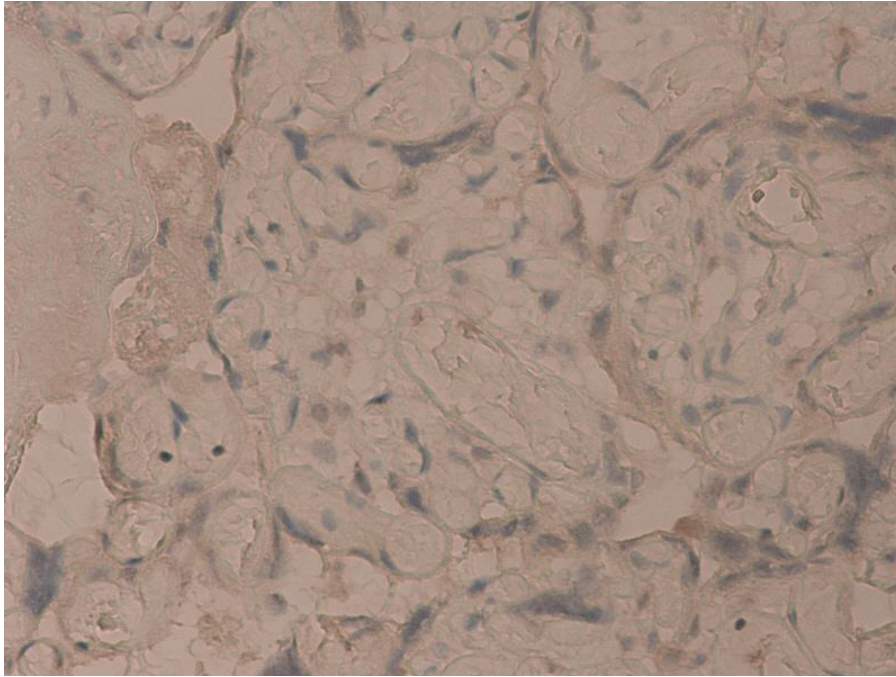
**Рисунок 3.4.12 - В группе гипоксии высокая экспрессия e-NOS, иммунопероксидазная реакция, x400**



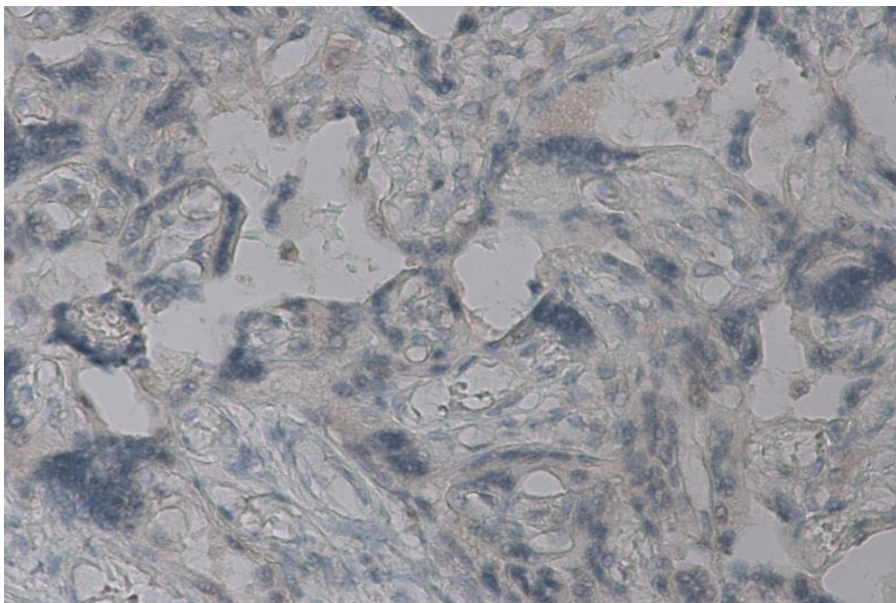
**Рисунок 3.4.13 - В группе без гипоксии низкая экспрессия e-NOS, иммунопероксидазная реакция, x400**

Otulin – резко повышается при гибели эмбриона и считается специфичным при неразвивающейся беременности. Определялся в цитоплазме и мембране макрофагов (Клеток Кащенко - Гофбауэра), мембрана и цитоплазма, цито- и синцитиотрофобласта ворсин плаценты, эндотелий сосудов ворсин, децидуальных клетках и вневорсинчатого цитотрофобласта, цитоплазме макрофагов (клетки Кащенко –Гофбауэра).

В плацентах группы без гипоксии плода Otulin окрашивал плаценту равномерно на 1 балл (трофобласт, цитоплазматическую мембрану, эндотелий, децидуальные клетки и не ворсинчатый цитотрофобласт). При гипоксии отмечалась неравномерность экспрессии (0-1 балл), при тяжелой гипоксии - потеря экспрессии, особенно выражено исчезновение и мембранного окрашивания, что указывает на нарушение пролиферации и регенерации клеток.



**Рисунок 3.4.14 - В группе гипоксии неравномерное окрашивание Otulina, иммунопероксидазная реакция, x400**



**Рисунок 3.4.15 - В группе без гипоксии равномерное окрашивание Otulina, иммунопероксидазная реакция, x400**



**Таблица 3.4.2 - Результаты распределения иммуногистохимических маркеров в исследуемых группах**

	Гипоксия в родах (n=35)	Без гипоксии в родах (n=27) в баллах	P	Примечание
VEGF	2,45± 0,16	1,09± 0,15	<b>0,0001</b>	Увеличение приводит к избыточному ангиогенезу, как компенсаторной реакции при гипоксии.
CD 34	2,6± 0,17	1,12± 0,14	<b>0,0001</b>	Увеличение указывает на формирование неполноценного микроциркуляторного русла.
CD 105	2,7± 0,12	1,34±0,16	<b>0,0001</b>	Увеличение указывает на компенсаторное повышение проницаемости гемато-плацентарного барьера при дефиците кислорода.
HIF 2 $\alpha$	1,9± 0,3	1,9± 0,1	0,9	Выраженное снижение указывает на декомпенсацию функции плаценты при тяжелой гипоксии. 3 балла - умеренная гипоксия

				1 балл - тяжелая гипоксия
e-NOS	1,18± 0,12	1,37± 0,47	0,7	Отсутствие указывает на снижение компенсаторной функции плаценты при тяжелой гипоксии.
Otulin	0,3± 0,14	1,02± 0,16	<b>0,0001</b>	Снижение или исчезновение экспрессии указывает на нарушение пролиферации и регенерации клеток.

Вышеперечисленные морфологические и иммуногистохимические особенности состояния плаценты указывают на то, что острая гипоксия плода в родах развивалась в тех наблюдениях, когда в течение беременности в системе мать-плацента-плод имела место хроническая кислородная недостаточность или воздействовал другой повреждающий фактор. В результате происходила перестройка ворсинчатого дерева, изменения ангиогенеза и развивалась субклиническая плацентарная недостаточность. Воздействие дополнительных триггерных факторов в родах (сократительная активность матки, сдавление пуповины и другие) вызывало декомпенсацию с развитием клинической картины острой гипоксии плода.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Острая гипоксия плода в родах является основной причиной развития ДЦП у новорожденных, следовательно, её последствия представляют актуальную проблему перинатальной медицины. В настоящее время уделяется большое внимание исследованию различных методов и способов улучшающих диагностику состояния плода в родах, так как с одной стороны имеется риск необоснованного оперативного родоразрешения при отсутствии страдания ребенка, а с другой повреждение структур головного мозга, с развитием ДЦП и инвалидизации, требующей значительных экономических затрат [277], [278], [279].

Использование кардиотокографического мониторинга в родах может приводить к увеличению оперативного родоразрешения при подозрении на дистресс, но при этом снижает частоту госпитализаций новорожденных в отделение реанимации.

Актуальной задачей является определение факторов риска развития гипоксии плода, поиск новых и совершенствование известных методов мониторингового наблюдения за состоянием плода, для оптимизации тактики родоразрешения с целью улучшения перинатальных исходов.

В соответствии с поставленной в работе целью и задачами, на основании проспективных данных проведено исследование течения беременности и родов у 720 беременных с доношенной одноплодной беременностью, головным предлежанием плода, отсутствием серьезных заболеваний и осложнений беременности у матери, аномалий развития и антенатальной хронической гипоксии у плода.

В ходе анализа годовых показателей частоты гипоксии плода в родах с 2013 по 2021, ее частота сохраняется на уровне 6,1-8,5%.

Одной из основных задач остается определение факторов риска развития интранатальной гипоксии. В связи с этим мы проанализировали данные анамнеза, особенности течения беременности и родов.

В доступной литературе нет единого мнения о возрастном факторе риска развития гипоксии. В нашей работе возраст обследованных женщин колебался от 18 до 47 лет. Большинство пациенток находилось в возрасте 30-34 лет, беременные в возрасте до 20 лет  $p < 0,0001$  угрожаемые по развитию гипоксии в родах, однако, по данным Parker Sarah-Jane, (2018) возраст старше 35 лет в 2,5 раза увеличивал риск развития ГИЭ [280].

Исследование индекса массы тела показало, что исходный вес до беременности в среднем был выше у женщин группы гипоксии плода. Ожирение (ИМТ более  $30,1 \text{ кг/м}^2$ ) встречалось в два раза чаще в группе с гипоксией плода в родах (25,8% против 11,2%). По данным Bryan S Richardson [281] у беременных с дефицитом массы тела, родивших маловесных детей, и беременных с избыточным весом/ожирением, родивших более крупных детей, были непропорционально большие плаценты, что указывает на компенсаторный и/или усиленный рост плаценты. Наличие повышенного ИМТ и крупной массы плода приводили к снижению  $pO_2$  в артерии пуповины, вероятно, из-за увеличения темпов роста плодов, также способствует развитию гестационного сахарного диабета и гипертензивных нарушений во время беременности.

При изучении частоты встречаемости соматических заболеваний в изучаемых группах не было выявлено статистических различий. В целом в обеих группах отмечалась высокая частота заболеваний пищеварительной (12,5% и 12,8%), мочевыделительной (16,7% и 15,6%), сердечно-сосудистой систем (33,3% и 31,5%) и органов зрения (32,5% и 29,7%). При анализе структуры и частоты гинекологических заболеваний обращает на себя внимание увеличение частоты патологии эндометрия (полипы, гиперплазия

эндометрия, хронический эндометрит) в основной группе. Наличие патологии эндометрия до наступления беременности, вероятно является причиной нарушенной инвазии трофобласта, что в дальнейшем приводит к формированию плаценты в условиях сниженной перфузии эндометрия и измененному ангиогенезу. С этим связаны такие осложнения беременности, как плацентарная недостаточности и задержка роста плода. В сравниваемых группах не было различий по частоте перво- и повторнородящих. Первые роды были у 94 (78,3%) группы гипоксии плода и 470 (78,3%) – группы контроля. Повторные роды имели место у 26 (21,7%) и 130 (21,7%), соответственно. По данным анализа течения беременности в основной группе чаще встречались ранний токсикоз, отеки беременных, анемия первой половины беременности, гестационный сахарный диабет. В. Castelijн и соавторы, проводя многофакторный анализ, установили ведущую роль сахарного диабета в развитии гипоксии плода [282], вероятно нарушение регуляции глюкозы имеет важное значение для оксигенации плода. При повышении артериального давления и последующем проведении преиндукции к родам, возрастала и частота гипоксии плода. Наличие ЗРП без признаков нарушения состояния плода, по данным инструментальных методов обследования, при развитии схваток приводило к увеличению частоты гипоксии, что по видимому связано с нарушением формирования плаценты и декомпенсацией ее в родах.

В связи с вышеизложенным имеется большое количество антенатальных и интранатальных факторов риска гипоксии плода в родах. Такие антенатальные факторы, как анемия и гестационный сахарный диабет являются частично модифицируемыми, что может быть использовано для снижения вероятности нарушения состояния плода в родах. Однако большинство антенатальных факторов (возраст, анамнестические факторы, инфекции) являются не модифицируемыми. Как показал статистический

анализ, в целом группу антенатальных факторов риска характеризует низкая специфичность, что ограничивает их использование на практике.

Интранатальные факторы (слабость родовой деятельности, родостимуляция окситоцином, маточная тахисистолия) являются модифицируемыми, что, в сочетании с квалифицированной оценкой кардиотокограммы, создает основу для их использования в прогнозировании и своевременной диагностике гипоксии плода.

Интранатальным фактором риска дистресса плода по данным КТГ, а также развития ацидоза у новорожденного было использование утеротоников в родах ( $p < 0,05$ ) и тахисистолия, что, по-видимому, способствовало нарушению перфузии плаценты в родах. Родостимуляция окситоцином провоцировала наибольшее количество изменений кардиотокографии, при которой повышалась вероятность поздних децелераций, повторных децелераций, тахи- и брадикардии у плода, а также тахисистолии.

При анализе показаний к родоразрешению, острая гипоксия плода являлась наиболее частым показанием к оперативному родоразрешению в основной группе - 44,6%, однако в данной группе в 55,4% гипоксия не была своевременно диагностирована интранатально, что привело к рождению детей с метаболическим ацидозом. При длительном течении патологического типа КТГ способ оперативного родоразрешения (вакуум экстракция плода или КС) не влиял на исход у новорожденных.

КТГ в родах позволяет косвенно оценить сатурацию кислородом плода. Нормальный тип КТГ указывает на отсутствие снижения оксигенации плода в родах. Персистирующий патологический тип кривой – на двенадцатикратный риск гипоксии и развитие метаболического ацидоза, что приводит к повреждению структур головного мозга и развитию ГИЭ у новорожденного. В зависимости от характера течения и продолжительности гипоксии плода (острая, подострая, нарастающая) имеется взаимосвязь между данными КТГ и

формой повреждения головного мозга по данным МРТ. При постепенном снижении кровотока головного мозга происходит перераспределение крови от коры полушарий и водопровода головного мозга к стволовым структурам, мозжечку и базальным ганглиям (зонам с высоким метаболизмом), однако при остром течении гипоксии компенсаторного перераспределения кровотока не происходит, что приводит к повреждению ткани головного мозга. Причинами неврологического дефицита у новорожденных при нормальном типе КТГ в родах могут быть обменные нарушения, инфекционный процесс или гипотензия у плода вследствие компрессии сосудов пуповины [14], [283].

Специфичность метода КТГ является недостаточно высокой и по данным Кохрановского исследования непрерывный электронный мониторинг сердцебиения плода в родах не имеет преимуществ перед аускультацией в снижении частоты ДЦП и перинатальной смертности, однако приводит к увеличению частоты оперативного родоразрешения [284]. Однако отмечено снижение частоты неонатальных судорог и госпитализации новорожденных в ОРИТН, что отражает более благоприятный показатель здоровья. При правильной интерпретация параметров КТГ возможно снижение частоты неоправданного оперативного вмешательства без риска пропустить прогрессирующую гипоксию. Несмотря на внедрение классификации ФИГО (2015), остается дискуссионным значение изменений сердечного ритма в прогнозировании ГИЭ при помощи кардиотокографической кривой (акцелерации, базальный ритм, вариабельность, децелерации) [33].

Анализ перинатальных исходов показал, что тахисистолия, поздние повторные децелерации и брадикардия сочетаются с высокой вероятностью низкой оценки по шкале Апгар и неонатальных судорог. В то же время риск мекониальной аспирации отмечен только при поздних децелерациях. Шансы развития гипоксически-ишемической энцефалопатии возрастали более чем в

три раза при тахисистолии, однако в целом ее связь с патологическим характером кардиотокографических проявлений была слабой.

Единственным материнским фактором, по данным М. Martinez-Biarge и соавт. (2013), ассоциированным с развитием ГИЭ, был срок беременности [285]. В нашем исследовании не было выявлено связи большинства антропометрических и демографических материнских факторов с риском развития гипоксии. Однако в сроке беременности до 38 недель и 41 неделя и более и при родостимуляции окситоцином шансы формирования патологического типа кардиотокограммы возрастали, соответственно, в 19,4; 3,4 и 16,7 раза. В группе новорожденных с ГИЭ оценка по шкале Апгар была ожидаемо ниже, чем у детей без ГИЭ, что подтверждает роль ишемии в развитии ГИЭ [286].

По данным нашего исследования фактором, увеличивающим риск развития ГИЭ, являются поздние децелерации. Единственным признаком на КТГ-кривой, по мнению Е.М. Graham и соавт. (2014), указывающим на развитие ГИЭ, является наличие поздних децелераций на протяжении интервала более 30 минут, что совпадает с нашими результатами. В то же время взаимосвязь между типом КТГ-кривой и степенью тяжестью ГИЭ не обнаружена. Возможно, это обусловлено относительно небольшим числом наблюдений в подгруппах, поскольку наличие децелераций обязательно учитывается при интерпретации данных КТГ [287].

По данным S.B. Ater и соавт. (2014) отмечается необходимость тщательного анализа маточных сокращений при оценке и интерпретации КТГ-кривой [288]. Уменьшение времени между схватками (менее 60 секунд)-тахисистолия, и гипертонус матки (более 20-25 мм рт. ст. вне схватки) являются независимыми предикторами развития ГИЭ [288], в том числе - на фоне применения окситоцина в родах [289]. В нашем исследовании показано, что тахисистолия встречается в группе ГИЭ в 8 раз чаще.



По данным нашей работы наличие брадикардии значительно увеличивало риск развития ГИЭ. Однако тип КТГ не ассоциирован со степенью ГИЭ. При дополнительном анализе КТГ-кривой мы обнаружили, что абсолютное количество децелераций (с преобладанием поздних) и продолжительность кривой с регистрацией децелераций повышает степень ГИЭ. При этом в группе с ГИЭ в 12,5% всех наблюдений тип КТГ-кривой являлся нормальным, сомнительный тип ещё в 31,25% случаев, что, вероятно, указывает на развитие ГИЭ по причине не связанной с интранатальной гипоксией плода.

В современном акушерстве благодаря широкому применению для диагностики состояния плода кардиотокографии и доплерометрии, улучшилась выявляемость группы риска по развитию гипоксии. Использование интранатальной ультразвуковой диагностики для визуализации положения плода и вставления головки, помогает в выборе тактики при родоразрешении.

Учитывая, что верно выбранная тактика при родоразрешении, влияет на неонатальный исход, при отклонении от нормального течения родов необходимо проводить ультразвуковой мониторинг положения плода. Ошибки определения положения предлежащей части плода негативно отражаются на тактике ведения родов, и могут приводить к неблагоприятным перинатальным исходам [103, 290]. Традиционным методом определения вида, позиции и уровня положения головки плода относительно плоскостей таза женщины является бимануальное влагалищное исследование. Тем не менее, данный метод является субъективным и недостаточно точным и зависит от опыта врача. Частота ошибки определения прохождения головкой плоскости узкой части полости малого таза может достигать 30-40%. Напротив, использование ультразвуковой диагностики в родах повышает точность определения положения головки плода и в зависимости от

ориентиров отношении её к тазу матери. Ультразвуковая диагностика в родах помогает отслеживать прогресс в родах не только при нормальном течении, но и при их затруднении, когда следует применять медицинское и/или оперативное вмешательство. Так как во время опускания головки плода имеется зависимость между ориентирами предлежащей части и структурами материнского таза, ультразвуковую диагностику целесообразно проводить в каждом периоде родов для динамической оценки. Использование УЗИ во время родов является дополнительным инструментом диагностики осложнений и выбора тактики ведения родов [115, 291, 292]. Тем не менее, на сегодняшний день не имеется однозначного мнения о том, когда проводить исследование, какие параметры необходимо оценивать, не определены показания для проведения исследования [293].

УЗИ в родах более точно позволяет определить положение головки плода относительно плоскостей таза матери. Нормальное течение родов характеризуется прогрессивным увеличением угла прогрессии, дистанции продвижения, уменьшением дистанции до промежности и дистанцией до внутренней поверхности лонного сочленения.

ISUOG (международное общество ультразвука в акушерстве и гинекологии) относит к основным ультразвуковым параметрам угол прогрессии и дистанцию до промежности, к дополнительным – расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения и дистанцию продвижения. Однако в литературе недостаточно данных, чтобы сравнить данные показатели с точки зрения предикции исхода родов.

Основной ультразвуковой показатель для оценки движения головки плода по родовым путям должен обладать следующими свойствами: простота измерения, связь с положением головки, исходом родов и воспроизводимостью. Применение УЗИ в родах направлено не только на уточнение позиции и положения головки плода, но должно помочь врачу в

принятии решения о дальнейшей тактике родоразрешения. Дальнейшие исследования необходимы для определения оптимального ультразвукового показателя или их комбинации для каждой клинической ситуации.

Согласно данным Tutschek и соавт., в течении родов угол прогрессии изменяется от  $84^{\circ}$  (положение головки «-3») до  $170^{\circ}$  (положение головки «+5») [294]. В нашей работе АоР составил от  $98,8$  до  $122,7^{\circ}$ . Однако в нашей работе последнее измерение проводили при уровне положения головки «+3», что объясняет различие в максимальных значениях угла прогрессии. Уменьшение угла прогрессии в латентную фазу меньше  $86,9 \pm 18,5^{\circ}$ , в активную  $101,0 \pm 8,5^{\circ}$ , во втором  $112,6 \pm 11,7^{\circ}$  является фактором риска кесарева сечения. По мнению ISUOG, определение угла прогрессии является точным и воспроизводимым методом определения положения головки плода в родах (уровень доказательности 2+) [293].

Дистанция продвижения (PD – progression distance) является дополнительным параметром оценки, нормативные значения которой в латентную фазу первого периода родов составили  $1,6 \pm 0,8$  см, в активную фазу –  $2,1 \pm 0,9$  см, во втором периоде родов –  $3,8 \pm 1,50$  см. По нашим данным PD в латентную фазу менее  $1,4 \pm 0,7$  см, в активную  $1,5 \pm 0,8$  см, во втором  $2,7 \pm 1,5$  см является фактором риска кесарева сечения. ISUOG рекомендует рутинно использовать вместо дистанции продвижения угол прогрессии, поскольку последний более прост в измерении и в большей степени отражает биомеханизм продвижения головки по родовым путям [293]. По данным Kazuaki Nishimura (2016) признаками дистocieлии родов, когда родоразрешение проводилось путем КС, АоР  $< 120^{\circ}$  и PD  $< 35$  мм [295].

Расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения отнесено ISUOG к дополнительным методам оценки положения головки плода. Чем меньше HSD, тем ниже располагается подлежащая часть. Увеличение расстояния в латентную фазу  $6,9 \pm 1,5$  см, в активную  $6,0 \pm 1,0$  см, во втором

периоде родов до  $4,9 \pm 1,3$  см является фактором риска кесарева сечения. Тем не менее, расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения является простым и воспроизводимым ультразвуковым параметром и коррелирует с положением головки плода (уровень доказательности 2+) [293, 296].

Расстояние до промежности косвенно соотносится с положением головки плода и отражает расстояние, которое предстоит пройти головке плода по родовому каналу [297]. По нашим данным НРД значительно уменьшается с течением родов, что позволяет рассматривать этот показатель как один из критериев продвижения и опускания головки плода. Фактором риска оперативного родоразрешения является увеличение в латентную фазу до  $4,7 \pm 0,8$  см, в активную  $4,2 \pm 0,8$  см, во втором  $3,0 \pm 1,1$  см. По данным Andrea Dall'Asta (2019) НРД является одним из тех параметров, которые коррелируют с спонтанным родоразрешением [298]. По сути, расстояние до промежности отражает расстояние, которое предстоит пройти головке плода по родовому каналу. Уменьшение НРД в родах коррелирует с опусканием головки плода, однако при заднем виде затылочного предлежания эта дистанция будет иметь другие значения [299].

Спонтанные роды связаны с передним видом затылочного предлежания (90% против 53,2%,  $p < 0,0001$ ), уменьшением дистанции между головкой плода и промежностью и внутренней поверхностью лонного сочленения ( $33,2 \pm 7,8$  мм против  $40,1 \pm 9,5$  мм,  $p = 0,001$  и  $13,1 \pm 4,6$  мм против  $19,5 \pm 8,4$  мм,  $p < 0,001$ , соответственно), и более широким углом прогрессии ( $153,3^\circ \pm 19,8^\circ$  против  $141,8^\circ \pm 25,7^\circ$ ,  $p = 0,02$ ) [298].

Увеличение продолжительности второго периода родов повышает частоту влагалищных операций и увеличивает риск неблагоприятных исходов для матери и плода [300]. Поэтому возможность прогнозирования времени до их завершения имеет важное клиническое значение.

Следует обратить внимание, что все четыре изученных показателя проявили значимую динамику при переходе от активной фазы I периода родов ко II периоду родов, что закономерно отражает механизм родов. При этом только угол прогрессии и дистанция продвижения изменялись от латентной к активной фазе I периода. Обращает внимание, что динамика изменения дистанции продвижения была наиболее значимой (более 100% от исходного значения).

Одним из наиболее сложных вопросов для определения тактики дальнейшего ведения родов является прогнозирование их течения, которое опирается на временные рамки. В широкой клинической практике обычно используют усредненный подход, основанный на средней скорости раскрытия шейки матки. Однако оценка скорости раскрытия шейки матки является недостаточно объективным показателем, указывающим на временные рамки завершения родов. Также на точность результата влияет степень сглаженности шейки матки, толщина ее стенок. В связи с этим представляет интерес поиск объективных критериев продвижения головки в связи с продолжительностью родов.

Полученные нами результаты показали, что с этой целью можно использовать два из четырех показателей: дистанцию продвижения и расстояние до промежности, которые показали умеренную связь продолжительностью родов. Однако при уровне положения головки плода ниже +2, в работе N. Yonetani (2017) показана взаимосвязь между  $AoP \geq 160^\circ$  у первородящих и у повторнородящих  $AoP \geq 150^\circ$  со временем родоразрешения [301].

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. Начиная с активной фазы, позволяет выявить отклонения от

нормального течения, которые продолжают сохраняться во втором периоде родов и служат предикторами для оперативного родоразрешения.

Оценка состава крови из предлежащей части плода, по данным Jorgensen и Weber [132], снижает частоту оперативного родоразрешения по сравнению с группой, где используется только регистрация КТГ [33].

Учитывая биохимические особенности лактата, как конечного продукта анаэробного гликолиза, его концентрацию можно измерить в крови при заборе из предлежащей части. Лактат является одним из основных маркеров гипоксического процесса [302], и увеличение его уровня имеет прямую связь со снижением рН [126]. Измерение концентрации лактата и рН, взятых из предлежащей части плода, по данным Westgren (1998), были сопоставимы в прогнозировании способа родоразрешения и перинатального исхода, однако для анализа уровня лактата требовалось меньше времени и объема забираемой крови [303]. При изменении типа КТГ в родах измерение концентрации лактата в крови из предлежащей части плода поможет верифицировать диагноз гипоксии.

При оценке концентрации лактата, измеренного различными портативными устройствами, полученные результаты отличаются в абсолютных значениях. Например, нормативные значения для лактата в родах, определенные с помощью Lactate Pro™, были следующими: норма < 4,2 ммоль/л, преацидоз 4,2–4,8 ммоль/л, и ацидоз  $\geq 4,9$  ммоль/л., однако при смене поколения прибора Lactate Pro2™ < 6,4 ммоль/л, преацидоз 6,4–7,3 ммоль/л, и ацидоз > 7,3 ммоль/л [304]. Изменение полученных нормативных значений связано с изменением производителем формулы расчёта уровня лактата и особенностями портативных устройств. Для поиска нормативных критериев каждого портативного лактометра необходимо проводить предварительное исследование. В нашем стационаре для анализа концентрации лактата крови взятой из предлежащей части плода используется прибор Lactat Scout, так как

другие приборы не были зарегистрированы на территории РФ на момент начала исследования, нами был проведен поиск и верификация нормативных значений данного лактометра для диагностики дистресса плода в родах.

Несмотря на прямую корреляцию уровня лактата, полученного из подлежащей части, с уровнем рН и лактата артерии пуповины, существуют трудности понимания увеличения его уровня в родах [305]. Учитывая, что концентрация лактата является не только маркером гипоксии [139], но и маркером родового стресса или внутриутробной инфекции. Возможно с этим связана достаточно высокая частота ложноположительных результатов в нашем исследовании – 56,7% при пороге отсечки 4,9 ммоль/л. Поэтому важным критерием при отборе пациентов для исследования концентрации лактата является правильно определенный тип КТГ. В случае нормальной кривой забор лактата категорически не рекомендуется, так как высокие значения скорее всего будут указывать на родовый стресс, чем на ацидоз. Также нормативы данной методики зависят от типа используемого прибора [306], только стандартизированный и апробированный прибор показывает достоверные результаты. Важно понимать какой уровень лактата берется за порог развития гипоксии в родах.

Для снижения числа ложноположительных результатов для прибора Lactat Scout, по данным нашего исследования необходимо изменить точки отсечки с 4,9 ммоль/л на 5,9 ммоль/л, что улучшает достоверность полученных результатов и снижает риск оперативного родоразрешения на 22,8%, без ухудшения диагностики интранатальной гипоксии.

Оценка состояния новорожденного в родильном зале имеет важное значение как для определения тактики и объема оказания помощи, так и прогноза развития осложнений неонатальной адаптации. У новорожденных, у которых в родах развилась асфиксия, наряду с клинической оценкой по шкале

Апгар, наиболее частым вспомогательным методом оценки является анализ газов крови для определения КОС [157].

В первые минуты после родов у здоровых новорожденных средние значения рН крови артерии пуповины составляют 7,18-7,38. При нормальном значении рН пуповинной крови исключается причинно-следственная связь между течением родов и последующим развитием ГИЭ у новорожденного. Интернациональной группой по исследованию ДЦП в 1999 году были разработаны критерии метаболического ацидоза по результатам данных артериальной пуповинной крови сразу после рождения ребенка, которые имеют прогностическое значение в развитии последующей неврологической патологии. Критерии неблагоприятного прогноза у новорожденных были приняты в практику национальных медицинских сообществ:  $\text{pH} < 7,00$  и дефицит оснований (BE)  $\geq 12$  ммоль/л [159, 165, 173]. Однако в некоторых исследованиях нижний уровень рН, который используется для диагностики метаболического ацидоза, это 7,05 [307–311].

Ряд факторов оказывают влияние на значения КОС пуповинной крови плода, такие как повышенный уровень катехоламинов, гипервентиляция пациентки в родах, применение глюкокортикоидов и бета-миметиков во время беременности, продолжительность родов и особенность их течения [165, 312–315], [316]. Однако неясно, как оказывает влияние способ родоразрешения на КОС крови плода. Решение данного вопроса представляет практический и научный интерес.

Определение концентрации лактата и рН в пуповинной крови имеет высокую прогностическую значимость в отношении развития таких неонатальных осложнений, как: метаболические нарушения, транзиторное тахипноэ новорожденных, ГИЭ [317], [318].

По артериям пуповины плода к плаценте течет венозная кровь, бедная кислородом и богатая продуктами метаболизма, где насыщается кислородом



и питательными веществами и отдает углекислый газ. Затем по вене пуповины плода возвращается артериальная кровь. В исследовании Fine-Goulden M.R (2014) показано, что уровень лактата артериальной крови ниже, чем венозной и капиллярной крови [319], [320]. Araujo O.R (2007) и соавторы указывают на то, что данные отличия не являются клинически значимыми. Другая группа не выявила различий в уровне лактата, определённого из разных источников забора крови для анализа [321, 322].

В разных исследованиях способ забора пуповинной крови может отличаться. Методика забора крови для анализа подробно описана в одних исследованиях [323], но в других работах отсутствует даже указание на источник (артерия или вена пуповины) [324, 325]. Учитывая эти данные, интерпретация исследований разных научных групп может быть затруднительна.

Эталоном измерения уровня ацидоза в родах является оценка КОС крови артерии пуповины плода [307]. Учитывая данные о значении КОС пуповинной крови, как прогностическом факторе неврологического дефицита у новорожденных, в данной работе был впервые проведен анализ показателей, направленный на поиск нормативных значений у здоровых детей с отсутствием осложнений в раннем неонатальном периоде, в зависимости от способа родоразрешения.

При самопроизвольных неосложненных родах уровень рН у здоровых плодов был достоверно ниже, а ВЕ и Iac – выше, чем при КС, проведенным до начала родовой деятельности. Уровни парциального давления кислорода и углекислого газа не различались. Данные особенности КОС крови артерии пуповины указывают на преобладание изменений метаболического характера у новорожденных, испытавших родовой стресс, что обусловлено активацией анаэробных обменных процессов, причиной которой является преходящая гипоксемия, вследствие изменения маточно-плацентарного кровообращения

во время маточных сокращений [321]. При этом для всех новорожденных, испытавших родовой стресс, характерно снижение уровня рН и повышение ВЕ, обусловленное родовыми схватками, независимо от способа родоразрешения.

Уровень лактата после самопроизвольных родов выше такового не только после кесарева сечения, проведенного без РД, но и кесарева сечения в родах. Данный анализ подтверждает предположение о повышении концентрации лактата в крови плода во втором периоде родов [326]. Увеличение содержания лактата обусловлено более высокой интенсивностью родовых схваток, сопровождающихся увеличением эпизодов транзиторной гипоксемии, а также выраженными изменениями в плацентарном кровообращении во время потуг.

В ряде работ указывается нижняя граница рН артериальной крови пуповины у здоровых новорожденных, её оценивают как 7,15 или 7,20 [311, 327]. В нашей работе пятый перцентиль рН после неосложненных самопроизвольных родов составил 7,12, а после кесарева сечения без РД и в родах, 7,17 и 7,22, соответственно.

При самопроизвольных родах в нашем исследовании средний уровень  $\text{lac}$  в артериальной пуповинной крови составил 5,4 ммоль/л, дефицит оснований – 7,4 ммоль/л, что совпадает с данными Chou (1998), где уровень допустимых значений для  $\text{lac}$  составлял <6 ммоль/л, дефицит оснований < 8 [163].

Однако у новорожденных при неосложненных родах, включенных в данное исследование, в трех наблюдениях определены низкие значения рН (рН = 7,003; ВЕ = -12 ммоль/л;  $\text{lac}$  = 7 ммоль/л;  $\text{pCO}_2$  = 74,57 мм рт. ст.;  $\text{pO}_2$  = 58 мм рт. ст.), высокие значения ВЕ (рН = 7,087; ВЕ = 18 ммоль/л;  $\text{lac}$  = 12,7 ммоль/л;  $\text{pCO}_2$  = 42,7 мм рт. ст.;  $\text{pO}_2$  = 25,8 мм рт. ст.) и  $\text{lac}$  (рН = 7,051; ВЕ = 15 ммоль/л;  $\text{lac}$  = 13,4 ммоль/л). В этой группе в течение раннего

неонатального периода не было выявлено существенных особенностей по сравнению с другими детьми, у которых значения КОС пуповинной крови укладывалось в интервале 5-95 перцентиль. Данные наблюдения указывают о наличии широких компенсаторных возможностей у доношенных детей, даже при интранатальном развитии метаболического ацидоза. Однако при наблюдении за другими новорожденными, с осложненным течением беременности и родов, подтверждают тезис, что в большинстве случаев высокая концентрация лактата и выраженный дефицит оснований в артериальной крови пуповины ассоциированы с нарушением ранней неонатальной адаптации и высокой частотой неврологических осложнений.

Полученные нами данные показали статистически значимые различия кислотно-основного состояния артериальной пуповинной крови после родов и кесарева сечения. Также у здоровых новорожденных может быть широкий интервал колебаний pH, BE,  $\text{Iac}$  в пуповинной крови, как после самопроизвольных родов, так и КС. У отдельных новорожденных встречается несоответствие между нормальными кардиотокографическими данными накануне рождения, удовлетворительным состоянием после родов и изменениями КОС в артериальной пуповинной крови, свидетельствующим о метаболическом ацидозе, что обусловлено быстрым развитием острой гипоксии, а с другой – компенсаторными резервами для ликвидации ее причины после родоразрешения

В настоящее время много уделяется внимания поиску оптимальных маркеров повреждения структур головного мозга новорожденных при гипоксии. В современной литературе имеются данные о взаимосвязи содержания лактата с уровнем pH и дефицита оснований в крови из артерии пуповины, а также о причинах его повышения, одной из которых может быть гипоксия плода в родах [328–331]. Согласно систематическому обзору Allanson E.R. et al. (2017), концентрация лактата крови, взятой из пуповины

коррелирует с рН, дефицитом оснований и оценкой по шкале Апгар через 5 минут после рождения. Авторы показали, что уровень лактата позволяет предсказать неблагоприятный неврологический исход новорожденного с чувствительностью 69,7% (95% ДИ = 23,8 – 94,4%) и специфичностью 93% (95% ДИ = 86,8 – 96,3%) [331]. В исследовании Einikyte R. et al. (2017), определение концентрации лактата и рН имеют равное значение для предикции риска ранних неонатальных осложнений [330].

Тем не менее, изучение взаимосвязи уровня лактата с развитием метаболического ацидоза остается недостаточно изученной. Также невозможно исключить влияние разных факторов на его уровень. Так в ряде работ показана положительная корреляционная взаимосвязь концентрации глюкозы, отражающей процессы плодового глюконеогенеза, и уровня лактата пуповинной крови, и отрицательная корреляция концентрации глюкозы и уровней рН и рСО<sub>2</sub>. Остается невыясненным значение увеличения концентрации лактата в переходных и патологических состояниях в периоде новорожденности, а также прогнозировании его течения.

По данным ряда авторов, средний уровень лактата в норме составляет от 2,6 до 4,2 ммоль/л, при этом пороговая величина для диагностики гипоксии находится в коридоре от 3,2 до 7,0 ммоль/л [162], [332]. Данные отличия во многом обусловлены использованием разных методов его определения. В большинстве работ уровень лактата оценивали портативными электрохимическими лактометрами, тогда как в нашей работе применен более точный – газовый анализатор, который является «золотым стандартом» оценки газового состава крови.

Концентрация лактата в крови из артерии пуповины при нормальном рН и ВЕ составил в среднем 4,3(1,3-6,3) ммоль/л, при гипоксии– 12,4(7,1-15) ммоль/л. ROC-анализ показал, что при его значении более 8,5 ммоль/л, с чувствительностью 88% и специфичностью 83% вероятно рождение ребенка с

признаками гипоксии. В данном исследовании оценена взаимосвязь уровня лактата в крови артерии пуповины новорожденных с неонатальными исходами У детей, родившихся с нормальными значениями рН и высоким уровнем лактата ( $>8,5$  ммоль/л), в 70,6% зарегистрированы осложнения раннего неонатального периода не связанные с ацидозом в родах. Эти данные демонстрируют роль высокой концентрации лактата не только в диагностике гипоксии плода, но и в прогнозировании других осложнений перинатального периода. В то же время, часть новорожденных (29,4%), имеющих высокие концентрации лактата и нормальные значения рН, впоследствии не проявили клинической картины каких-либо заболеваний, что подтверждает теорию «родового стресса», объясняющую увеличение уровня лактата при нормальных родах [326], [333].

Повышенная концентрация лактата в крови из артерии пуповины у новорожденных с низкими значениями рН в сочетании с выраженным дефицитом оснований, повышением уровня  $pCO_2$  и снижением уровня  $pO_2$  закономерно отражает метаболический ацидоз новорожденного. В то же время, повышенная концентрация лактата в артериальной пуповинной крови при отсутствии других признаков метаболического ацидоза позволяет отнести новорожденных в группу риска развития осложнений в раннем неонатальном периоде (70,6% наблюдений).

Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия является основной причиной неврологических нарушений у новорожденных. Частота встречаемости ГИЭ колеблется от 1 до 8 на 1000 новорожденных в развитых странах и возрастает до 26 на 1000 новорожденных – в развивающихся [334].

Учитывая, что рождение детей с низкой оценкой по шкале Апгар является основной причиной ГИЭ, её следует делить на группы новорождённых, родившихся с явлениями гипоксии и без нее [335]. Термин «низкая оценка по шкале Апгар» обозначает оценку по шкале Апгар 5 и менее

балла через 1 и 5 минут после рождения. Диагноз «тяжелая асфиксия при рождении» ставится на основании совокупности признаков: внутриутробного нарушения состояния плода; низкой оценке по шкале Апгар (менее 5 баллов) через 5 минут после рождения;  $pH < 7,0$  или ВЕ более 16 ммоль/л в пуповинной крови; наличия полиорганной недостаточности в остром периоде; наличия неврологических нарушений у ребенка с момента рождения.

Дети, родившиеся в состоянии тяжелой асфиксии, являются группой высокого риска по развитию органофункционального поражения головного мозга. В зависимости от степени ГИЭ, её делят на три степени.

Наиболее популярная классификация ГИЭ [286, 334], [336] была предложена в 1976 г. Н.В. Sarnat и М.С. Sarnat:

I степень (легкая) - сохраненное сознание, отсутствие судорог, мидриаз, повышенная возбудимость, тахикардия, гиперрефлексия, регресс симптоматики к концу первых суток.

II степень (среднетяжелая) - угнетение сознания до летаргического, миоз, гипотония, гиперрефлексия, судороги, брадикардия, снижение безусловных рефлексов (Моро, сосательный рефлекс и др.).

III степень (тяжелая) - нарушение сознания до степени ступор, кома; снижение сухожильных рефлексов, миоз с плохой фотореакцией, отсутствие безусловных рефлексов, гипотония, потребность в респираторной поддержке.

При анализе исхода родов новорожденных с диагнозом ГИЭ в возрасте 18 месяцев установлено, что 86,7% детей, перенесших ГИЭ 1 степени и 72,7% ГИЭ 2, не имели клинических определяемых последствий. Напротив, в группе детей, перенесших ГИЭ II или III степени, из группы ГИЭ II диагноз ДЦП поставлен 9,1%, а при ГИЭ 3 - 75% детей, с летальностью 25% в данной группе.

Для прогнозирования последствий гипоксической травмы изучается широкая панель биомаркеров, однако достоверный метод прогнозирования всё ещё не разработан. Основными методами инструментальной диагностики

являются электроэнцефалография, нейросонография и магнитно-резонансная томография структур головного мозга, однако использование данных методик для оценки риска и прогнозирования отдаленных последствий гипоксической травмы головного мозга у детей ограничено, в связи с недостаточным объемом накопленных научных данных [337].

Единственным методом, влияющим на отдаленные исходы и позволяющим снизить влияние гипоксии головного мозга, является терапевтическая гипотермия, однако, по данным систематического обзора Douglas-Escobar M. et al. (2015), применение терапевтической гипотермии приводит к снижению отдаленных неврологических последствий ГИЭ только у одного новорожденного из восьми [286]. Несмотря на современные достижения в области диагностики и лечения ГИЭ, основные усилия должны быть направлены на предикцию ГИЭ с целью её профилактики.

Оценка КОС крови пуповины плода является эталоном измерения уровня ацидоза в родах [14]. В нашем исследовании был проведен анализ параметров КОС, направленный на поиск значений, соответствующих развитию ГИЭ у новорожденных.

Большое внимание уделяется поиску маркеров развития ГИЭ и предикторов степени её тяжести [201, 338]. Развития ГИЭ коррелировало со всеми показателями КОС крови артерии пуповины новорожденного (рН, лактат, ВЕ, рО<sub>2</sub>, рСО<sub>2</sub>). Но со степенью ГИЭ ассоциированы только уровень рН и дефицит оснований. Прогностически значимыми параметрами КОС крови артерии пуповины после рождения являются рН и ВЕ, что согласуется с современными данными [339].

В работе Yatham S.S. et al. (2019) описаны причины повреждения головного мозга негипоксического характера (воспалительные и метаболические), в таких случаях кривая КТГ, оценка по шкале Апгар и КОС пуповинной крови будут не информативны относительно прогноза состояния

новорожденного [14]. Кроме того, в работе Пановой М.С. и Панченко А.С. (2017) выявлена корреляционная связь между фетоплацентарной недостаточностью, хронической внутриутробной гипоксией плода и возникновением ГИЭ. При анализе соматической и инфекционной патологии матерей статистически значимым оказалось наличие во время беременности заболеваний мочевыделительной системы и острой респираторной вирусной инфекции. Более 50% детей с ГИЭ были рождены путем операции кесарева сечения, что указывает на продолжительность течения ацидоза до родоразрешения. У каждого 4-го ребенка с ГИЭ регистрируется сопутствующая патология дыхательной системы, причиной которой могут быть последствия централизации кровообращения при гипоксии плода [340].

При постепенно развивающейся гипоксии в родах и начальных признаках декомпенсации плода меняется обмен веществ на анаэробный гликолиз и развивается метаболический ацидоз, что приводит к периферическому вазоспазму для усиления кровоснабжения наиболее важных органов. При продолжающейся гипоксии плода и декомпенсации механизмов, вследствие прогрессирования ацидоза, активация NO-синтазы ведет к периферическому расширению сосудов – снижается кровоток в средней мозговой артерии плода, затем вследствие снижения перфузии происходит гипоксическо-ишемическое повреждение структур головного мозга [13]. Однако при возникновении сдавления сосудов пуповины в родах, в результате снижения артериального давления у плода, повреждение структур головного мозга происходит без значительных изменений КОС [14].

В мета-анализе, проведенном Malin G.L. в 2010 году, была продемонстрирована связь между низким рН крови артерии пуповины и такими состояниями, как ГИЭ и ДЦП [341]. Помимо фактора гипоксии, в развитии ГИЭ значимую роль имеют метаболические нарушения. Это наглядно видно при проведении анализа КОС пуповинной крови



новорожденных. В нашем исследовании установлено, что ГИЭ связан не только с низким рН, но и с другими нарушениями КОС крови артерии пуповины: с дефицитом оснований, повышением концентрации лактата, парциального давления углекислого газа. Из всех вышеперечисленных параметров только уровень рН и дефицит оснований был ассоциирован со степенью ГИЭ, что свидетельствует о преобладании метаболического компонента в развитии ГИЭ 3 степени.

Следовательно, имеется взаимосвязь между параметрами КТГ кривой и особенностями КОС крови артерии пуповины новорожденного, ассоциированные с развитием ГИЭ. Факторами риска развития ГИЭ являются: патологический тип КТГ, поздние повторные децелерации, брадикардия и тахисистолия. Подтверждена связь повреждения головного мозга новорожденного с метаболическим ацидозом и гипоксией. Клинические проявления энцефалопатии у новорожденного при нормальном или сомнительном типе КТГ-кривой в родах, а также развитие ГИЭ (в том числе, тяжелой степени) при нормальном уровне рН крови артерии пуповины позволяют предположить наличие причин, не связанных с интранатальной гипоксией плода. Предикторами развития ГИЭ 2 и 3 степени гипоксического генеза являются рН <7,02, ВЕ >19,2, лактат >12,1 ммоль/л.

С помощью маркеров повреждения ЦНС возможна оценка прогноза неврологического дефицита. S100B является кальций связывающим белком, находящимся в астроглиальных и шванновских клетках. Увеличение его количества происходит при гипоксии, травме, внутричерепном кровоизлиянии и инсульте [342]. NSE - гликолитический фермент находится в цитоплазме нейронов [343]. NSE секретируется из повреждённых аксонов NSE для поддержания гомеостаза [344]. При анализе взаимосвязи S100, BENF, NSE с развитием тяжелой асфиксией при рождении у новорожденного статистически значимые значения получены у S100  $p=0,0001$  и NSE при

$p=0,019$ . Уровень NSE, полученный из пуповинной крови, менее чувствительный, чем белка S100 [345]. Сниженная чувствительность NSE, определенной из пуповинной крови, была показана в работе Thornberg E. (1995), однако её уровень, определённый в цереброспинальной жидкости новорожденного, указывающий на повреждение нейронов, имел более значимое прогностическое значение [346]. По данным нашего исследования при анализе взаимосвязи S100, BENF, NSE с развитием ацидоза ( $pH < 7,12$ ) у новорожденного статистически значимые значения получены у S100, при  $p=0,0028$ . В работе Nagdyman N. также была подтверждена взаимосвязь между концентрацией S100 со степенью тяжести ГИЭ и неврологическим дефицитом [347], однако концентрация S100 в пуповинной крови не зависит от наличия ЗВР у плода, но повышается в материнской [348]. По данным El Shimi M.S. (2014) BENF значительно увеличивается [349], а NSE снижается на 5 сутки жизни после перенесенной гипоксии. Увеличение концентрации BENF может быть связано с его нейропротективным действием, так как при черепно-мозговой травме происходит его возрастание в церебро-спинальной жидкости [350]. По данным нашего исследования уровень BENF увеличивается при низкой оценке по шкале Апгар, что имеет защитное значение для структур головного мозга. Концентрация BENF зависит от степени тяжести ГИЭ, при тяжелой степени ГИЭ уровень маркера выше, чем при средней. По данным Imam S. (2009) высокие концентрации BENF в 1 сутки могут указывать на высокий риск летальности [351].

По данным Martins R.O. (2006) только 28% новорождённых с ГИЭ имеют признаки гипоксии в родах [352]. Учитывая встречаемость ГИЭ в группе как с нормальными значениями КОС из артерии пуповины, так в основной группе, была проанализирована концентрация S100, как наиболее информативного раннего маркера повреждения ЦНС. Было выявлено, что вне зависимости от уровня pH, при увеличении концентрации S100 увеличивается

степень тяжести ГИЭ, это может иметь важное клиническое значение в диагностике поражения ЦНС. По данным Massaro N. уровни сывороточного S100 и NSE у новорожденных связаны с неонатальной энцефалопатией с неврологическим дефицитом в 15 месяцев, вне зависимости от причины [353].

С целью изучения взаимосвязи показателей КОС пуповинной крови с концентрацией белков повреждения головного мозга был проведен линейный регрессионный анализ с оценкой отличий коэффициента корреляции. Полученные данные показали, что имеется обратная умеренная связь между уровнем S100 и концентрацией рН, в то же время найдена прямая связь с ВЕ и лактатом. Кроме того, обнаружена обратная умеренная связь NSE с уровнем рН и прямая связь с ВЕ. При анализе взаимосвязи показателей S100, NSE, BENF с оценкой состояния новорожденных по шкале Апгар через 1 и 5 минут после рождения обнаружена отрицательная умеренная связь. При заборе пуповинной крови для анализа концентрации биомаркеров S100, BENF, NSE со специфичностью 0,258; чувствительностью 0,985 возможно прогнозировать риск ГИЭ 2 и 3 степени.

Маркерами тяжелой асфиксии (оценка по шкале Апгар 0-3 балла через 1 минуту после рождения) являются белки повреждения головного мозга S100 и NSE. Имеется обратная умеренная связь между уровнем белка S100 и концентрацией рН, в то же время найдена прямая связь с ВЕ и лактатом. Кроме того, обнаружена обратная умеренная связь NSE с уровнем рН и прямая связь с ВЕ, также обнаружена отрицательная умеренная связь с оценкой по Шкале Апгар. Наиболее специфичным маркером повреждения ЦНС новорожденного является белок S100. Для диагностики ГИЭ 2 и 3 степени предиктивным порогом отсечки является оценка по уровню  $S100 > 1,315$ . Он чувствителен к изменению уровню рН, ВЕ и лактата в артерии пуповинной крови и является прогностически значимым к степени ГИЭ.

Развитие гипоксии плода в родах происходит при нарушении баланса в системе мать-плацента-плод. Считается, что более 75% случаев перинатальной смертности связано с гипоксией плода, асфиксией новорожденного и внутричерепной травмой гипоксического генеза, обусловленной патологией плаценты и пуповины. Однако изолированные повреждения пуповины или ворсинчатого дерева с умеренным снижением фето-плацентарного кровотока обычно компенсируются и не оказывают выраженного влияния на плод. В то же время даже незначительное снижение кровотока на фоне сниженных компенсаторных возможностей системы мать-плацента-плод приводит к гипоксии плода.

В нашем исследовании проведена оценка более 30 параметров пуповины и плаценты.

Длина пуповины в норме составляет 45 – 60 см, а ее диаметр 1-2 см [354]. Нормальное количество витков (2-2,5 витка на 10 см) амортизирует воздействия на пуповину [355], [356]. Относительная (вследствие обвития частей тела плода) и абсолютная короткость пуповины (менее 35 см) ограничивает движение плода и способствует механическому повреждению ее сосудов. Чрезмерно длинная пуповина (более 70 см), нередко ассоциирована с формированием истинных узлов пуповины, а также обвитием вокруг шеи и тела плода и, следовательно, ее относительным укорочением. Пуповинные сосуды окружены желеобразным веществом (вартонов студень), который не только их фиксирует, но и предохраняет от травм и сдавления, поэтому снижение количества вартонова студня, является фактором риска. Считается, что при толщине пуповины менее 1 см её можно считать тощей [357].

Другими пуповинными факторами, которые могут опосредовать развитие гипоксии плода, являются аномальное прикрепление пуповины (краевое, оболочечное прикрепление пуповины, предлежание сосудов пуповины (*vasa praevia*), расщеплённое прикрепление (*insetro furcata*), наличие

перекрута и перетяжек пуповины, аневризматические расширения сосудов пуповины, ложные узлы (связанные с образованием узлов и петель сосудов пуповины и истинные узлы пуповины, гематома пуповины пороки развития, в том числе, единственная артерия пуповины).

Одна из важных причин нарушения кровотока по пуповине – формирование тромбов, сладжей в сосудах пуповины и хориона – плодовая тромботическая васкулопатия [358]. Кроме механических факторов, причиной образования тромбов является нарушение реологических свойств крови с замедлением кровотока по сосудам, а также нарушения в системе свёртывания крови, возможно при наличии мутаций генов, ответственных за развитие тромбофилий. Однако первичная тромботическая васкулопатия как причина нарушения кровотока по пуповине встречаются реже, чем вторичная – на фоне структурных изменений или механических повреждений [359].

Несмотря на то, что вышеперечисленные факторы, которые были отмечены в обеих группах, нам не удалось выявить статистической связи с развитием гипоксии плода. Данный результат свидетельствует о том, что особенности состояния пуповины, которые могут предрасполагать к развитию гипоксии плода, встречаются достаточно часто. Однако при этом реализация кислородной недостаточности зависит от степени выраженности патологических изменений пуповины и в значительной степени компенсируется защитными механизмами плаценты (высокая скорость обмена кислородом и восстановления кровотока) и плода (перестройка гемодинамики, высокий уровень фетального гемоглобина).

При доношенном сроке беременности после отделения плодных оболочек и пуповины масса плаценты в среднем составляет 470 гр. Размеры плацентарного диска составляют в среднем 22x22x1,5-2,5 см [276]. По данным нашего исследования масса плаценты не коррелировала с состоянием плода и уровнем рН. Напротив, в группе сравнения в 2,4 раза чаще встречалась масса

плаценты менее 10 перцентиля. Несмотря на выявленные различия в массе плаценты, морфологические изменения, которые могут быть квалифицированы как плацентарная недостаточность, значительно чаще были выявлены в группе острой гипоксии плода в родах. Полученные нами результаты указывают на то, что масса плаценты не находится в прямо пропорциональной зависимости со степенью кислородного обеспечения. Возможно, что более высокая масса плаценты в группе женщин с гипоксией плода отражает ее компенсаторные изменения в ответ на частичную морфофункциональную неполноценность, которую компенсируют процессы гипертрофии.

При оценке по шкале зрелости ворсинчатого дерева нормальное состояние составляет 22 балла – терминальные ворсины (через которые осуществляется основной газообмен) преобладают над зрелыми промежуточными ворсинами [276]. К компенсаторным механизмам, имеющих морфологические проявления, относят гиперкапилляризацию терминальных ворсин (разветвленный ангиогенез), увеличение количества синцитио-капиллярных мембран, а также увеличение количества синцитиальных почеч (признак Tenney-Parker). Гиперкапилляризация терминальных ворсин является компенсаторным механизмом при гипоксии, что связывают с повышением ангиогенных факторов, в т.ч. VEGF, способствующих росту новых сосудов.

При наличии гиперкапилляризации терминальных ворсин выраженной степени (32-33 балла по шкале) [276] происходит перестройка ангиогенеза, диаметр капилляра уменьшается, что обуславливает замедление микроциркуляции и фето-плацентарного кровотока, ввиду этого агрегация тромбоцитов в просвете капилляров повышается, образуются микротромбы, усиление этих процессов приводит к очаговому фиброзу стромы ворсин, и изменения, которые первоначально были направлены на компенсацию

негативного влияния гипоксии, способствуют постепенному переходу в стадию декомпенсации. В нашем исследовании в основной группе умеренная и тяжелая степень гиперкапилляризация терминальных мембран встречалась значительно чаще.

При плацентарном факторе развития гипоксии плода в родах, в следствии дефицита кислорода, происходит перестройка микроциркуляторного русла с формированием сильно разветвленных капиллярных сетей [227]. В нашем исследовании максимальные значения VEGF (3 балла) получены в группе при развитии гипоксии плода, усиление его экспрессии имеет компенсаторный механизм для улучшения проницаемости и диффузии кислорода через базальную мембрану.

Так как гемато-плацентарный барьер является единственным физическим барьером между кровью плода и матери, в нем фетоплацентарные капилляры остаются не связанными, но функциональными [265]. Нарушения в капиллярах плаценты вызывают гипоксию плода не только из-за структурной, но также из-за функциональной незрелости фетоплацентарного барьера [267]. При патологии плаценты в капиллярных структурах плацентарного барьера наблюдается доминирующая популяция незрелых эндотелиальных клеток CD15 + / CD31 + / CD34 +. В нашем исследовании увеличивалась экспрессия CD 34, который активно окрашивает эндотелий сосудов, с формированием мелких разветвленных сетей по типу прекапилляров, функциональность которых нарушена с возникновением «сладж» синдрома. Повышение экспрессии CD 105, также отмечалось в мембране трофобласта и некоторых сосудов, что указывает на компенсаторную реакцию при гипоксии, для синтезирования проангиогенных факторов.

HIF-1 играет важную роль в клеточном ответе у млекопитающих и индуцирует транскрипцию более 60 генов, включая VEGF и эритропоэтин,

участвующих в ангиогенезе и эритропоэзе, способствующих адаптации клеток и тканей в условиях гипоксии, а так же к увеличению доставки кислорода в эту зону [360]. При нормальной оксигенации HIF1 $\alpha$  быстро разрушается посредством VHL-опосредованного пути убиквитин-протеазы; однако при гипоксии предотвращается деградация белков HIF1A, и уровни HIF1A накапливаются, чтобы связываться с HIF1B для осуществления регуляции транскрипционных ролей генов-мишеней [361]. Для плаценты HIF 2  $\alpha$  не является специфичным маркером, т.к. развитие плаценты происходит в условиях гипоксии, поэтому и при физиологической беременности экспрессия маркера в структурных элементах плаценты, особенно в синцитиотрофобласте, достаточно высокая. При тяжелой гипоксии происходит значительное снижение окрашивания вплоть до полной потери (особенно это касается мембранного окрашивания), маркера, что свидетельствует о сбое регуляции и переходе в состояние декомпенсации.

При умеренной гипоксии плода экспрессия e-NOS увеличивалась до 3 баллов, трофобласт терял гранулы, они поступали в материнскую кровь, препятствовали тромбообразованию и сужению просвета сосудов. Однако при выраженном метаболическом ацидозе, вследствие нарушения баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией, он исчезал, следовательно, функция плаценты истощалась, и у плода возникал выраженный ацидоз. e-NOS играет важную роль в сужении сосудов. Степень экспрессии e-NOS зависит от материнской сатурации и повышается при дефиците кислорода, что, вероятно, является адаптивной реакцией, приводящей к изменениям в сосудах плаценты [274].

Физиологическая роль Otulin в иммунной системе остается неизученной, однако мутации с потерей функции Otulina приводят к ранней эмбриональной летальности у мышей из-за нарушения передачи сигналов и нарушения ангиогенеза [268]. В группе без гипоксии плода плацента

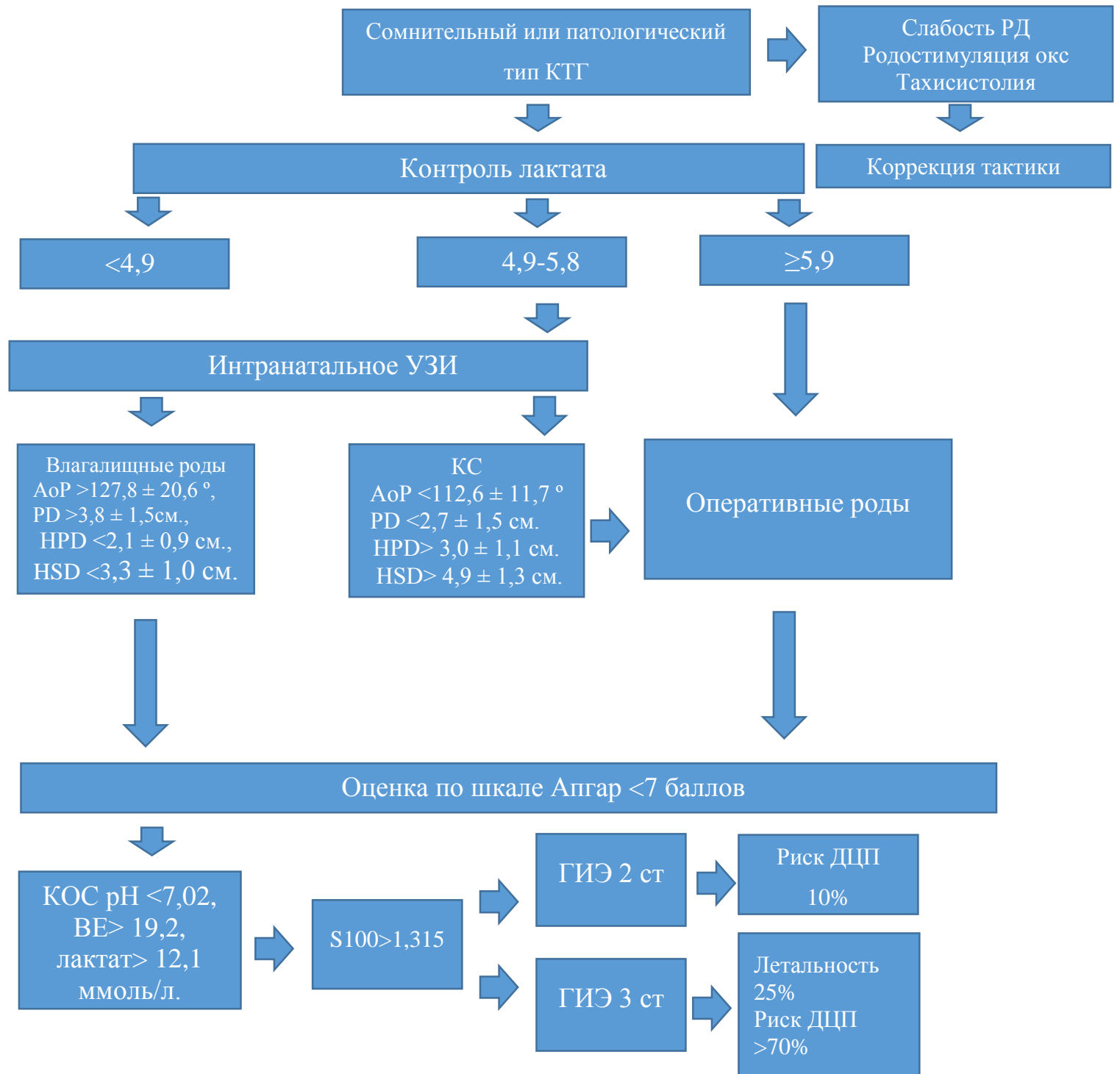


равномерно окрашивалась на 1 балл (трофобласт, цитоплазматическую мембрану, эндотелий, децидуальные клетки и неворсинчатый цитотрофобласт). Однако при развитии гипоксии отмечалось неравномерное окрашивание ткани плаценты (0-1 балл) вплоть до потери окрашивания, что указывает на нарушение пролиферации и регенерации клеток.

Вышеперечисленные морфологические и иммуногистохимические особенности состояния плаценты указывают на то, что острая гипоксия плода в родах развивалась в тех наблюдениях, когда в течение беременности в системе мать-плацента-плод имела место хроническая кислородная недостаточность или воздействовал другой повреждающий фактор. В результате происходила перестройка ворсинчатого дерева, изменения ангиогенеза и развивалась субклиническая плацентарная недостаточность. Воздействие дополнительных триггерных факторов в родах (сократительная активность матки, сдавление пуповины и другие) вызывало декомпенсацию с развитием клинической картины острой гипоксии плода.

Таким образом, оценка факторов риска, параметров КТГ, концентрации лактата из подлежащей части плода, прогнозирование и выбор метода родоразрешения при проведении УЗИ в родах, измерение КОС пуповинной крови и маркеров повреждения ЦНС позволяет улучшить исходы родов, а морфологическое и иммуногистохимическое исследование плаценты установить причинно-следственную связь между исходом родов и плацентарными нарушениями.

## Алгоритм оценки состояния плода в родах



## 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 pH, 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  $pH < 7,02$ ; 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 37недель-37недель 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 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
- АоР - Угол прогрессии
- FIGO - всемирная федерация акушеров-гинекологов
- PD -Дистанция прогрессии
- PGF - плацентарный фактор роста
- НIF 1 а - фактор, индуцирующий гипоксию
- HPD - Расстояние до промежности
- HSD - Расстояние до внутренней поверхности лонного сочленения
- RCOG - Королевский колледж акушерства и гинекологии

Slac - концентрация лактата измеренная прибором lactat Scout

ISUOG - Международное сообщество ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии

G-FAP - глиальный фибриллярный кислый белок

BENF - 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 синтетаза



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савельева Г.М. Акушерство // Под ред. Г.М. Савельевой: М.: Медицина. 2000. 481–490 p.
2. Blair E., Stanley F.J. Cerebral palsy in low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol.* 1988; 30(4):550–2.
3. Федорова М.В. Диагностика и лечение внутриутробной гипоксии плода / М. В. Федорова. – М.: 1982. 208 p.
4. Kingdom J.C., Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta.* 1997; 18(8):613–21; discussion 623-6.
5. Burton G.J., Reshetnikova O.S., Milovanov A.P., Teleshova O. V. Stereological evaluation of vascular adaptations in human placental villi to differing forms of hypoxic stress. *Placenta.* 1996; 17(1):49–55.
6. А. В. Михайлов [и Др.], Клиническое руководство по асфиксии плода и новорожденного / Под ред. А. В. Михайлова Р.Т.-Сп.. П. Асфиксия плода /. 2001. 33–100 p.
7. Kumar M. [etAl.]. Epidural analgesia in labour and neonatal respiratory distress: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017; 99(2):116–9.
8. Caliskan E., Cakiroglu Y., Corakci A., Ozeren S. Reduction in caesarean delivery with fetal heart rate monitoring and intermittent pulse oximetry after induction of labour with misoprostol. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(5):445–51.
9. Simpson K.R., James D.C. Effects of oxytocin-induced uterine hyperstimulation during labor on fetal oxygen status and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(1):34.e1-5.
10. Mota-Rojas D., Martínez-Burnes J., Trujillo M.E., López A., Rosales A.M., Ramírez R., et al. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin. *Anim Reprod Sci.* 2005; 86(1–2):131–41.

11. Nam N.H., Sukon P. Risk factors associated with stillbirth of piglets born from oxytocin-assisted parturitions. *Vet world*. 2020; 13(10):2172–7.
12. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г. Гипоксические перинатальные повреждения центральной нервной системы и пути ее снижения. *Рос вестн перинатол и педиатрии*. 1995; :19–23.
13. Yıldız E.P., Ekici B., Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17(5):449–59.
14. Yatham S.S., Whelehan V., Archer A., Chandrachan E. Types of intrapartum hypoxia on the cardiotocograph (CTG): do they have any relationship with the type of brain injury in the MRI scan in term babies? *J Obstet Gynaecol*. 2019; :1–6.
15. Wray S., Alruwaili M., Prendergast C. HYPOXIA AND REPRODUCTIVE HEALTH: Hypoxia and labour. *Reproduction*. 2021; 161(1):F67–80.
16. Furukawa A., Neilson D., Hamilton E. Cumulative deceleration area: a simplified predictor of metabolic acidemia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34(19):3104–11.
17. Nelson K.B., Dambrosia J.M., Ting T.Y., Grether J.K. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med*. 1996; 334(10):613–8.
18. Ashwal E., Shinar S., Aviram A., Orbach S., Yogev Y., Hirsch L. A novel modality for intrapartum fetal heart rate monitoring. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(6):889–95.
19. Nadjafizadeh M. [Normal childbirth: Physiologic labor support and medical procedures. Guidelines of the French National Authority for Health (HAS) with the collaboration of the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) and the French College of Midwives. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2020; 48(12):907–16.

20. Grivell R.M., Alfirevic Z., Gyte G.M.L., Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane database Syst Rev.* 2015; (9):CD007863.
21. Ghi T., Chandrachan E., Fieni S., Dall'Asta A., Galli L., Ferretti A., et al. Correlation between umbilical vein-to-artery delta pH and type of intrapartum hypoxia in a cohort of acidemic neonates: A retrospective analysis of CTG findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 231:25–9.
22. Демидов В.Н., Воронкова М.А., Вахтеркина К.Г., Демидов А.В. Новые диагностические возможности антенатального фетального монитора отечественного производства. *Акушерство и гинекология.* 2018; (8):143–50.
23. Еремина О.В., Долгушина Н.В., Баев О.Р. Клинико-экономическая эффективность прямой электрокардиографии с ST-анализом в оценке состояния плода. *Акушерство и гинекология.* 2016; (4):49–55.
24. Вихарева О.Н., Баев О.Р., Михайлов А.В., Кан Н.Е., Клименченко Н.И., Тетруашвили Н.К., et al. Применение кардиотокографии в родах. Клинический протокол. *Акушерство и гинекология.* 2015; 4.
25. Neilson J.P. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; .
26. East C.E., Kane S.C., Davey M.-A., Kamlin C.O., Brennecke S.P., Flamingo Study Group. Protocol for a randomised controlled trial of fetal scalp blood lactate measurement to reduce caesarean sections during labour: the Flamingo trial [ACTRN12611000172909]. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15:285.
27. Cagninelli G., Dall'asta A., DI Pasquo E., Morganelli G., Degennaro V.A., Fieni S., et al. STAN: a reappraisal of its clinical usefulness. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021; 73(1):34–44.
28. van den Heuvel J.F., Groenhof T.K., Veerbeek J.H., van Solinge W.W., Lely A.T., Franx A., et al. eHealth as the Next-Generation Perinatal Care: An

- Overview of the Literature. *J Med Internet Res.* 2018; 20(6):e202.
29. Kisilevsky B.S., Brown C.A. Comparison of fetal and maternal heart rate measures using electrocardiographic and cardiotocographic methods. *Infant Behav Dev.* 2016; 42:142–51.
  30. Knupp R.J., Andrews W.W., Tita A.T.N. The future of electronic fetal monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020; 67:44–52.
  31. Macones G.A., Hankins G.D. V, Spong C.Y., Hauth J., Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *J Obstet Gynecol neonatal Nurs JOGNN.* 2008; 37(5):510–5.
  32. NICE. Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical guideline. 2017; .
  33. Ayres-de-Campos D., Spong C.Y., Chandrachud E., FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 131(1):13–24.
  34. Цидвинцева Л.Н. Определение информативности автоматизированной КТГ в оценке состояния плода во время родов: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.01. 2007; :27.
  35. Reinhard J., Hayes-Gill B.R., Yi Q., Hatzmann H., Schiermeier S. Comparison of non-invasive fetal electrocardiogram to Doppler cardiotocogram during the 1st stage of labor. *J Perinat Med.* 2010; 38(2):179–85.
  36. Po' G., Olivieri C., Rose C.H., Saccone G., McCurdy R., Berghella V. Intraoperative fetal heart monitoring for non-obstetric surgery: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 238:12–9.
  37. Thakor A.S., Giussani D.A. Effects of acute acidemia on the fetal cardiovascular defense to acute hypoxemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp*

- Physiol. 2009; 296(1):R90-9.
38. Boudet S., Houzé de l'Aulnoit A., Demailly R., Peyrodie L., Beuscart R., Houzé de l'Aulnoit D. Fetal heart rate baseline computation with a weighted median filter. *Comput Biol Med.* 2019; 114:103468.
  39. Sharpe E.E., Arendt K.W. Epidural Labor Analgesia and Maternal Fever. *Clin Obstet Gynecol.* 2017; 60(2):365–74.
  40. Neilson J.P., West H.M., Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane database Syst Rev.* 2014; (2):CD004352.
  41. Mann D.G., Nassr A.A., Whitehead W.E., Espinoza J., Belfort M.A., Shamshirsaz A.A. Fetal bradycardia associated with maternal hypothermia after fetoscopic repair of neural tube defect. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(3):411–2.
  42. Tarvonen M., Sainio S., Hämäläinen E., Hiilesmaa V., Andersson S., Teramo K. Saltatory Pattern of Fetal Heart Rate during Labor Is a Sign of Fetal Hypoxia. *Neonatology.* 2020; 117(1):111–7.
  43. Yang M., Stout M.J., López J.D., Colvin R., Macones G.A., Cahill A.G. Association of Fetal Heart Rate Baseline Change and Neonatal Outcomes. *Am J Perinatol.* 2017; 34(9):879–86.
  44. Weissbach T., Heusler I., Ovadia M., David L., Daykan Y., Schreiber F., et al. The temporal effect of Category II fetal monitoring on neonatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 229:8–14.
  45. Gyllencreutz E., Varli I.H., Lindqvist P.G., Holzmann M. Variable deceleration features and intrapartum fetal acidemia - The role of deceleration area. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 267:192–7.
  46. Jansson L.M., Velez M., McConnell K., Spencer N., Tuten M., Jones H.E., et al. Maternal buprenorphine treatment and fetal neurobehavioral development. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216(5):529.e1-529.e8.
  47. O'Brien-Abel N. Clinical Implications of Fetal Heart Rate Interpretation

- Based on Underlying Physiology. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 45(2):82–91.
48. Michaeli J., Srebnik N., Zilberstein Z., Rotem R., Bin-Nun A., Grisaru-Granovsky S. Intrapartum fetal monitoring and perinatal risk factors of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 303(2):409–17.
  49. Krebs H.B., Petres R.E., Dunn L.J., Smith P.J. Intrapartum fetal heart rate monitoring. VI. Prognostic significance of accelerations. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 142(3):297–305.
  50. Jia Y.-J., Chen X., Cui H.-Y., Whelehan V., Archer A., Chandraharan E. Physiological CTG interpretation: the significance of baseline fetal heart rate changes after the onset of decelerations and associated perinatal outcomes. *J Matern Neonatal Med.* 2021; 34(14):2349–54.
  51. Brocklehurst P., Field D., Greene K., Juszczak E., Kenyon S., Linsell L., et al. Computerised interpretation of the fetal heart rate during labour: a randomised controlled trial (INFANT). *Health Technol Assess.* 2018; 22(9):1–186.
  52. Costa-Santos C., Bernardes J. A letter to the editor regarding the article “Impaired validity of the new FIGO and Swedish CTG classification templates to identify fetal acidosis in the first stage of labor”. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; :1–2.
  53. Urdal J., Engan K., Eftestøl T., Haaland S.H., Kamala B., Mdoe P., et al. Fetal heart rate development during labour. *Biomed Eng Online.* 2021; 20(1):26.
  54. Melchior J., Bernard N. Incidence and Pattern of Fetal Heart Rate Alterations During Labor. In: *Fetal Heart Rate Monitoring.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1985. p. 73–81.
  55. Barnes J., Cypher R., Gauthier D. *Fetal Heart Monitoring Principles and Practices.* 4th ed. Lyndon A, Ali LU, editors. IA: Kendall Hunt Pub Co; 2009. 335 p.

56. Holzmann M., Wretler S., Cnattingius S., Nordström L. Cardiotocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia. *J Perinat Med.* 2015; 43(4):473–9.
57. Tournier A., Beacom M., Westgate J.A., Bennet L., Garabedian C., Ugwumadu A., et al. Physiological control of fetal heart rate variability during labour: implications and controversies. *J Physiol.* 2022; 600(3):431–50.
58. The Effect of Combined Spinal-Epidural Versus Epidural Analgesia in Laboring Women on Nonreassuring Fetal Heart Rate Tracings: Systematic Review and Meta-analysis: Erratum. *Anesth Analg.* 2018; 126(1):372.
59. Takano Y., Furukawa S., Ohashi M., Michikata K., Sameshima H., Ikenoue T. Fetal heart rate patterns related to neonatal brain damage and neonatal death in placental abruption. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39(1):61–6.
60. Cahill A.G., Roehl K.A., Odibo A.O., Macones G.A. Association and prediction of neonatal acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(3):206.e1--8.
61. Strasser S.M., Kwee A., Visser G.H.A. Spontaneous tachysystole as sign of serious perinatal conditions. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(7):736–41.
62. Morgan J.A., Hankins M.E., Wang Y., Hutchinson D., Sams H.L., Voltz J.H., et al. Prolonged Fetal Heart Rate Decelerations in Labor: Can We Reduce Unplanned Primary Cesarean Sections in This Group? *Adv Ther.* 2020; 37(10):4325–35.
63. Spong C.Y., Rasul C., Collea J. V, Eglinton G.S., Ghidini A. Characterization and prognostic significance of variable decelerations in the second stage of labor. *Am J Perinatol.* 1998; 15(6):369–74.
64. Hutchison J., Mahdy H., Hutchison J. Stages of Labor [Internet]. *StatPearls.* 2022.
65. Nakao M., Okumura A., Hasegawa J., Toyokawa S., Ichizuka K., Kanayama

- N., et al. Fetal heart rate pattern in term or near-term cerebral palsy: a nationwide cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(6):907.e1-907.e13.
66. Ekengård F., Cardell M., Herbst A. Impaired validity of the new FIGO and Swedish CTG classification templates to identify fetal acidosis in the first stage of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; :1–8.
67. Garabedian C., De Jonckheere J., Butruille L., Deruelle P., Storme L., Houfflin-Debauge V. Understanding fetal physiology and second line monitoring during labor. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017; 46(2):113–7.
68. Chandraharan E., editor. *Handbook of CTG Interpretation.* Cambridge University Press; 2017.
69. Troiano N.H. Physiologic and Hemodynamic Changes During Pregnancy. *AACN Adv Crit Care.* 2018; 29(3):273–83.
70. Martin A. [Fetal heart rate during labour: definitions and interpretation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2008; 37 Suppl 1:S34--45.
71. Chandraharan E., Arulkumaran S. Prevention of birth asphyxia: responding appropriately to cardiotocograph (CTG) traces. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007; 21(4):609–24.
72. Leathersich S.J., Vogel J.P., Tran T.S., Hofmeyr G.J. Acute tocolysis for uterine tachysystole or suspected fetal distress. *Cochrane database Syst Rev.* 2018; 7:CD009770.
73. Morano D., Scutiero G., Iannone P., Nencini G., Mantovani E., Farina A., et al. Correlation between umbilical arterial pH values and fetal vertebral artery Doppler waveforms at the beginning of the second stage of labor: a pilot prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(18):3068–73.
74. Dall’asta A., Ghi T., Mappa I., Maqina P., Frusca T., Rizzo G. Intrapartum Doppler ultrasound: where are we now? *Minerva Obstet Gynecol.* 2021; 73(1):94–102.
75. Dall’Asta A., Kumar S. Prelabor and intrapartum Doppler ultrasound to predict



- fetal compromise. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021; 3(6):100479.
76. Carvalho Neto R.H., Viana Junior A.B., Moron A.F., Araujo Júnior E., Carvalho F.H.C., Feitosa H.N. Assessment of the angle of progression and distance perineum-head in the prediction of type of delivery and duration of labor using intrapartum ultrasonography. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34(14):2340–8.
  77. Sherer D.M., Miodovnik M., Bradley K.S., Langer O. Intrapartum fetal head position I: comparison between transvaginal digital examination and transabdominal ultrasound assessment during the active stage of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19(3):258–63.
  78. Sherer D.M., Miodovnik M., Bradley K.S., Langer O. Intrapartum fetal head position II: comparison between transvaginal digital examination and transabdominal ultrasound assessment during the second stage of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19(3):264–8.
  79. Ghi T., Bellussi F., Azzarone C., Krsmanovic J., Franchi L., Youssef A., et al. The “occiput-spine angle”: a new sonographic index of fetal head deflexion during the first stage of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(1):84.e1--7.
  80. Ghi T., Farina A., Pedrazzi A., Rizzo N., Pelusi G., Pilu G. Diagnosis of station and rotation of the fetal head in the second stage of labor with intrapartum translabial ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33(3):331–6.
  81. Gizzo S., Andrisani A., Noventa M., Burul G., Di Gangi S., Anis O., et al. Intrapartum ultrasound assessment of fetal spine position. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:783598.
  82. Blasi I., D’Amico R., Fenu V., Volpe A., Fuchs I., Henrich W., et al. Sonographic assessment of fetal spine and head position during the first and second stages of labor for the diagnosis of persistent occiput posterior position: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 35(2):210–5.
  83. Akmal S., Tsoi E., Howard R., Osei E., Nicolaides K.H. Investigation of

- occiput posterior delivery by intrapartum sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(4):425–8.
84. Barba M., Bernasconi D.P., Manodoro S., Frigerio M. Risk factors for obstetric anal sphincter injury recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021; .
  85. Levin G., Elami-Suzin M., Elchalal U., Ezra Y., Mankuta D., Lewkowicz A., et al. Subsequent Pregnancy Outcomes After Failed Vacuum-Assisted Delivery. *Obstet Gynecol.* 2019; 134(6):1245–51.
  86. Badawi N., Kurinczuk J.J., Keogh J.M., Alessandri L.M., O’Sullivan F., Burton P.R., et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ.* 1998; 317(7172):1554–8.
  87. Kahrs B.H., Usman S., Ghi T., Youssef A., Torkildsen E.A., Lindtjörn E., et al. Sonographic prediction of outcome of vacuum deliveries: a multicenter, prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(1):69.e1-69.e10.
  88. Bellussi F., Ghi T., Youssef A., Cataneo I., Salsi G., Simonazzi G., et al. Intrapartum Ultrasound to Differentiate Flexion and Deflexion in Occipitoposterior Rotation. *Fetal Diagn Ther.* 2017; 42(4):249–56.
  89. Malvasi A., Giacci F., Gustapane S., Sparic R., Barbera A., Tinelli A. Intrapartum sonographic signs: new diagnostic tools in malposition and malrotation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(15):2408–13.
  90. Makajeva J., Ashraf M. Delivery, Face And Brow Presentation [Internet]. *StatPearls.* 2022.
  91. Pilliod R.A., Caughey A.B. Fetal Malpresentation and Malposition: Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017; 44(4):631–43.
  92. Ghi T., Maroni E., Youssef A., Cariello L., Salsi G., Arcangeli T., et al. Intrapartum three-dimensional ultrasonographic imaging of face presentations: report of two cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(1):117–8.
  93. Ghi T., Dall’Asta A., Kiener A., Volpe N., Suprani A., Frusca T. Intrapartum

- diagnosis of posterior asynclitism using two-dimensional transperineal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49(6):803–4.
94. Malvasi A., Stark M., Ghi T., Farine D., Guido M., Tinelli A. Intrapartum sonography for fetal head asynclitism and transverse position: sonographic signs and comparison of diagnostic performance between transvaginal and digital examination. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(5):508–12.
  95. Ghi T., Youssef A., Pilu G., Malvasi A., Ragusa A. Intrapartum sonographic imaging of fetal head asynclitism. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39(2):238–40.
  96. Malvasi A., Tinelli A. Intrapartum sonography asynclitism diagnosis by transperineal ultrasonography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; :1–2.
  97. Malvasi A., Barbera A., Ghi T., Tinelli A. Lateral asynclitism: introduction of a new terminology associated to specific fetal position of the fetal head diagnosed by ultrasound in the second stage of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(15):1839–41.
  98. Ghi T., Bellussi F., Pilu G. Sonographic diagnosis of lateral asynclitism: a new subtype of fetal head malposition as a main determinant of early labor arrest. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45(2):229–31.
  99. Bellussi F., Ghi T., Youssef A., Salsi G., Giorgetta F., Parma D., et al. The use of intrapartum ultrasound to diagnose malpositions and cephalic malpresentations. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(6):633–41.
  100. Ramirez Zegarra R., di Pasquo E., Dall’Asta A., Minopoli M., Armano G., Fieni S., et al. Impact of ultrasound guided training in the diagnosis of the fetal head position during labor: A prospective observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 256:308–13.
  101. Malvasi A., Montanari Vergallo G., Tinelli A., Marinelli E. “Can the intrapartum ultrasonography reduce the legal liability in distocic labor and delivery?” *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; :1–2.

102. Popowski T., Porcher R., Fort J., Javoise S., Rozenberg P. Influence of ultrasound determination of fetal head position on mode of delivery: a pragmatic randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46(5):520–5.
103. Dupuis O., Silveira R., Zentner A., Dittmar A., Gaucherand P., Cucherat M., et al. Birth simulator: Reliability of transvaginal assessment of fetal head station as defined by the American College of Obstetricians and Gynecologists classification. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(3):868–74.
104. Мифтахутдинова Д.К., Терегулова Л.Е., Хасанов А.А. Ультразвуковое исследование в родах. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2014; (3):81–2.
105. Мифтахутдинова Д.К., Терегулова Л.Е., Галимова И.Р. Протокол ультразвукового исследования в родах. *Практическая медицина.* 2015; 4–1(89):143–6.
106. Bibbo C., Rouse C.E., Cantonwine D.E., Little S.E., McElrath T.F., Robinson J.N. Angle of Progression on Ultrasound in the Second Stage of Labor and Spontaneous Vaginal Delivery. *Am J Perinatol.* 2018; 35(4):413–20.
107. Barbera A.F., Imani F., Becker T., Lezotte D.C., Hobbins J.C. Anatomic relationship between the pubic symphysis and ischial spines and its clinical significance in the assessment of fetal head engagement and station during labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33(3):320–5.
108. Kalache K.D., Dückelmann A.M., Michaelis S.A.M., Lange J., Cichon G., Dudenhausen J.W. Transperineal ultrasound imaging in prolonged second stage of labor with occipitoanterior presenting fetuses: how well does the ‘angle of progression’ predict the mode of delivery?’ *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33(3):326–30.
109. Калачев В.Н., Захаренкова Т.Н. Интрапаритальная ультразвуковая диагностика при выборе тактики ведения затянувшегося второго периода родов. *Репродуктивное здоровье восточная европа.* 2017; 7(3):342–50.

110. Мифтахутдинова Д.К., Терегулова Л.Е., Галимова И.Р., Губайдуллина С.В. Значение угла прогрессии для оценки продвижения головки плода во втором периоде родов при трансперинеальном ультразвуковом исследовании. *Практическая медицина*. 2013; 2(69):108–11.
111. Rizzo G., Mattioli C., Mappa I., Bitsadze V., Khizroeva J., Makatsariya A., et al. Antepartum ultrasound prediction of failed vacuum-assisted operative delivery: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34(20):3323–9.
112. Gilboa Y., Kivilevitch Z., Spira M., Kedem A., Katorza E., Moran O., et al. Head progression distance in prolonged second stage of labor: relationship with mode of delivery and fetal head station. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(4):436–41.
113. Henrich W., Dudenhausen J., Fuchs I., Kämena A., Tutschek B. Intrapartum translabial ultrasound (ITU): sonographic landmarks and correlation with successful vacuum extraction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 28(6):753–60.
114. Sainz J.A., Fernández-Palacín A., Borrero C., Aquise A., Ramos Z., García-Mejido J.A. Intra and interobserver variability of intrapartum transperineal ultrasound measurements with contraction and pushing. *J Obstet Gynaecol*. 2018; 38(3):333–8.
115. Tutschek B., Torkildsen E.A., Eggebø T.M. Comparison between ultrasound parameters and clinical examination to assess fetal head station in labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(4):425–9.
116. Kasbaoui S., Séverac F., Aïssi G., Gaudineau A., Lecointre L., Akladios C., et al. Predicting the difficulty of operative vaginal delivery by ultrasound measurement of fetal head station. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216(5):507.e1–507.e9.
117. Ghi T., Maroni E., Youssef A., Morselli-Labate A.M., Paccapelo A.,

- Montaguti E., et al. Sonographic pattern of fetal head descent: Relationship with duration of active second stage of labor and occiput position at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44(1):82–9.
118. Eggebø T.M., Hjartardottir H. Descent of the presenting part assessed with ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; .
119. Ghi T., Youssef A., Maroni E., Pilu G., Rizzo N. Head Rotation in Labor and Intrapartum Sonography Diagnosis with 2D and 3D. In: *Intrapartum Ultrasonography for Labor Management.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 101–8.
120. Carvalho Neto R.H., Viana Junior A.B., Moron A.F., Araujo Júnior E., Carvalho F.H.C., Feitosa H.N. Pubic Arch Angle Measurement by Transperineal Ultrasonography: A Prospective Cross-Sectional Study. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020; 42(4):181–7.
121. Pattison N., McCowan L. WITHDRAWN. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane database Syst Rev.* 2010; (1):CD001068.
122. Carbonne B., Nguyen A. [Fetal scalp blood sampling for pH and lactate measurement during labour]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2008; 37 Suppl 1:S65--71.
123. Poole D.C., Rossiter H.B., Brooks G.A., Gladden L.B. The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *J Physiol.* 2021; 599(3):737–67.
124. Nicolaides K.H., Economides D.L., Soothill P.W. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(4):996–1001.
125. Bailey E.J., Frolova A.I., López J.D., Raghuraman N., Macones G.A., Cahill A.G. Mild Neonatal Acidemia is Associated with Neonatal Morbidity at Term. *Am J Perinatol.* 2021; 38(S 01):e155–61.
126. Wiberg-Itzel E., Lipponer C., Norman M., Herbst A., Prebensen D., Hansson A., et al. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of

- intrapartum fetal distress: randomised controlled multicentre trial. *BMJ*. 2008; 336(7656):1284–7.
127. Brooks G.A. What does glycolysis make and why is it important? *J Appl Physiol*. 2010; 108(6):1450–1.
  128. Ogik V., Muyingo M., Musooko M., Nankunda J. Umbilical artery lactate levels and associated maternal and newborn characteristics at Mulago National Referral Hospital: a cross-sectional observational study. *BMJ Open*. 2021; 11(8):e043827.
  129. Dain C., Roze J.-C., Olivier M., Bossard M., Praud M., Flamant C. Neurodevelopmental outcome at 24 months of healthy infants at birth with an umbilical artery blood pH  $\leq 7$  and/or hyperlactacidemia  $\geq 7$  mmol/L. *Birth*. 2021; 48(2):178–85.
  130. Nordström L., Ingemarsson I., Persson B., Shimojo N., Westgren M. Lactate in fetal scalp blood and umbilical artery blood measured during normal labor with a test strip method. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994; 73(3):250–4.
  131. Martin A., Gaillard M., Miot S., Riethmuller D., Schaal J.P. [Lactate measurements and acid-base balance in cord blood]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003; 32(8 Pt 1):713–9.
  132. Jørgensen J.S., Weber T. Fetal scalp blood sampling in labor--a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014; 93(6):548–55.
  133. Westerhuis M.E.M.H., Visser G.H.A., Moons K.G.M., van Beek E., Benders M.J., Bijvoet S.M., et al. Cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram compared with cardiotocography only for intrapartum monitoring: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010; 115(6):1173–80.
  134. Nordström L. Fetal scalp blood measurements during labour-lactate or pH? *Clin Biochem*. 2011; 44(7):456–7.
  135. East C.E., Leader L.R., Sheehan P., Henshall N.E., Colditz P.B., Lau R.

- Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane database Syst Rev.* 2015; (5):CD006174.
136. Ramanah R., Martin A., Clement M.-C., Maillet R., Riethmuller D. Fetal scalp lactate microsampling for non-reassuring fetal status during labor: a prospective observational study. *Fetal Diagn Ther.* 2010; 27(1):14–9.
  137. Kruger K., Hallberg B., Blennow M., Kublickas M., Westgren M. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181(5 Pt 1):1072–8.
  138. Prouhèze A., Girault A., Barrois M., Lepercq J., Goffinet F., Le Ray C. Fetal scalp blood sampling: Do pH and lactates provide the same information? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021; 50(4):101964.
  139. Tuffnell D., Haw W.L., Wilkinson K. How long does a fetal scalp blood sample take? *BJOG.* 2006; 113(3):332–4.
  140. Saling E. Fetal scalp blood analysis. *J Perinat Med.* 1981; 9(4):165–77.
  141. East C.E., Begg L., Colditz P.B., Lau R. Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labour. *Cochrane database Syst Rev.* 2014; 10(10).
  142. East C.E., Davey M.-A., Kamlin C.O.F., Davis P.G., Sheehan P.M., Kane S.C., et al. The addition of fetal scalp blood lactate measurement as an adjunct to cardiotocography to reduce caesarean sections during labour: The Flamingo randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021; 61(5):684–92.
  143. Hilal Z., Mrkvicka J., Rezniczek G.A., Dogan A., Tempfer C.B. Accuracy of intrapartum fetal blood gas analysis by scalp sampling: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(49):e8839.
  144. O'Brien Y.M., Murphy D.J. The reliability of foetal blood sampling as a test of foetal acidosis in labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 167(2):142–5.
  145. Bretscher J., Saling E. pH values in the human fetus during labor. *Am J Obstet*



- Gynecol. 1967; 97(7):906–11.
146. Odendaal H. Factors influencing the pH value of foetal scalp blood with special reference to caput succedaneum. *S Afr Med J.* 1974; 48(2):59–62.
  147. Lösch A., Kainz C., Kohlberger P., Heinze G., Hefler L., Lahodny J., et al. Influence on fetal blood pH when adding amniotic fluid: an in vitro model. *BJOG.* 2003; 110(5):453–6.
  148. Pospiech K., Czajkowski K. Amniotic fluid lactate level as a diagnostic tool for prolonged labour. *J mother child.* 2020; 24(3):3–7.
  149. Holzmann M., Wretler S., Cnattingius S., Nordström L. Neonatal outcome and delivery mode in labors with repetitive fetal scalp blood sampling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 184:97–102.
  150. Heinis A.M.F., Dinnissen J., Spaanderman M.E.A., Lotgering F.K., Gunnewiek J.M.T.K. Comparison of two point-of-care testing (POCT) devices for fetal lactate during labor. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 50(1):89–93.
  151. Birgisdottir B.T., Holzmann M., Varli I.H., Graner S., Saltvedt S., Nordström L. Reference values for Lactate Pro 2™ in fetal blood sampling during labor: a cross-sectional study. *J Perinat Med.* 2017; 45(3).
  152. Медведев М.В., Юдина Е.В. Задержка внутриутробного развития плода // М. В. Медведев, Е. В. Юдина. –М: Видар,. 1998. 219 p.
  153. Медведев М.В., Стрижаков А.Н., Агеева И.М. О патогенезе децелераций в антенатальном периоде. *Акушерство и гинекология.* 1991; :18–23.
  154. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. 1995. 260–278 p.
  155. Dubiel M., Gunnarsson G.O., Gudmundsson S. Blood redistribution in the fetal brain during chronic hypoxia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20(2):117–21.
  156. Ross M.G. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn cerebral palsy: medical legal implications. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(4):348–

53.

157. Hankins G.D. V, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol.* 2003; 102(3):628–36.
158. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ.* 1999; 319(7216):1054–9.
159. Goodwin T.M., Belai I., Hernandez P., Durand M., Paul R.H. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167(6):1506–12.
160. Torres Yordán N.C., Lewis A.G., McElrath T.F., Tolan N. V, Greenberg J.A. Point-of-care assessment of combined umbilical arterial and venous lactate: A potential screening test for neonatal acidosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021; .
161. Eisenberg M.S., Cummins R.O., Ho M.T. *Code blue: cardiac arrest and resuscitation.* Philadelphia: Saunders; 1987. 146 p.
162. Westgren M., Divon M., Horal M., Ingemarsson I., Kublickas M., Shimojo N., et al. Routine measurements of umbilical artery lactate levels in the prediction of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173(5):1416–22.
163. Chou Y.H., Tsou Yau K.I., Wang P.J. Clinical application of the measurement of cord plasma lactate and pyruvate in the assessment of high-risk neonates. *Acta Paediatr.* 1998; 87(7):764–8.
164. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(5):1319–22.
165. Ferreira C.S., Melo Â., Fachada A.H., Solheiro H., Nogueira Martins N. Umbilical Cord Blood Gas Analysis, Obstetric Performance and Perinatal Outcome. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018; 40(12):740–8.
166. Waugh J., Johnson A., Farkas A. Analysis of cord blood gas at delivery:

- questionnaire study of practice in the United Kingdom. *BMJ*. 2001; 323(7315):727.
167. Chen Y., Liu W., Gong X., Cheng Q. Comparison of Effects of General Anesthesia and Combined Spinal/Epidural Anesthesia for Cesarean Delivery on Umbilical Cord Blood Gas Values: A Double-Blind, Randomized, Controlled Study. *Med Sci Monit*. 2019; 25:5272–9.
  168. Westgate J., Garibaldi J.M., Greene K.R. Umbilical cord blood gas analysis at delivery: a time for quality data. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994; 101(12):1054–63.
  169. Nodwell A., Carmichael L., Ross M., Richardson B. Placental compared with umbilical cord blood to assess fetal blood gas and acid-base status. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(1):129–38.
  170. Perlman S., Goldman R.D., Maatuk H., Ron E., Shinwell E., Blickstein I. Is the sampling site along the umbilical artery significant? *Gynecol Obstet Invest*. 2002; 54(3):172–5.
  171. Strickland D.M., Gilstrap L.C., Hauth J.C., Widmer K. Umbilical cord pH and PCO<sub>2</sub>: effect of interval from delivery to determination. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 148(2):191–4.
  172. Duerbeck N.B., Chaffin D.G., Seeds J.W. A practical approach to umbilical artery pH and blood gas determinations. *Obstet Gynecol*. 1992; 79(6):959–62.
  173. Chauhan S.P., Cowan B.D., Meydrech E.F., Magann E.F., Morrison J.C., Martin J.N. Determination of fetal acidemia at birth from a remote umbilical arterial blood gas analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170(6):1705–9; discussion 1709-12.
  174. Armstrong L., Stenson B. Effect of delayed sampling on umbilical cord arterial and venous lactate and blood gases in clamped and unclamped vessels. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91(5):F342--5.
  175. Sato I., Saling E. Changes of pH-values during storage of fetal blood samples.

- J Perinat Med. 1975; 3(3):211–4.
176. Manor M., Blickstein I., Hazan Y., Flidel-Rimon O., Hagay Z.J. Postpartum determination of umbilical artery blood gases: effect of time and temperature. *Clin Chem*. 1998; 44(3):681–3.
  177. Sykes G.S., Molloy P.M. Effect of delays in collection or analysis on the results of umbilical cord blood measurements. *Br J Obs Gynaecol*. 1984; (91):989–92.
  178. Xu J., Chen W., Yao J. [Effects of brain necroptosis and cytokines expression array on brain injury in rats with cardiac arrest]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020; 32(4):483–7.
  179. Wang K.K., Yang Z., Zhu T., Shi Y., Rubenstein R., Tyndall J.A., et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018; 18(2):165–80.
  180. Risso F.M., Sannia A., Gazzolo D. Preterm and term newborn: primary investigations. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25 Suppl 1:70–2.
  181. Hellström-Westas L., Rosén I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11(6):503–11.
  182. Kochanek P.M., Berger R.P., Bayir H., Wagner A.K., Jenkins L.W., Clark R.S.B. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making. *Curr Opin Crit Care*. 2008; 14(2):135–41.
  183. Risso F.M., Serpero L.D., Zimmermann L.J.I., Gavilanes A.W.D., Frulio R., Michetti F., et al. Perinatal asphyxia: kidney failure does not affect S100B urine concentrations. *Clin Chim Acta*. 2012; 413(1–2):150–3.
  184. Bersani I., Pluchinotta F., Dotta A., Savarese I., Campi F., Auriti C., et al. Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(4):471–86.
  185. Koo J., Byun Y. Current status of PET-imaging probes of  $\beta$ -amyloid plaques.

- Arch Pharm Res. 2013; 36(10):1178–84.
186. Apple F.S., Wu A.H.B., Jaffe A.S., Panteghini M., Christenson R.H., NACB Committee, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biomarkers of heart failure. *Clin Biochem.* 2008; 41(4–5):222–6.
  187. Davenport M.H., Meah V.L., Ruchat S.-M., Davies G.A., Skow R.J., Barrowman N., et al. Impact of prenatal exercise on neonatal and childhood outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018; 52(21):1386–96.
  188. Gazzolo D., Di Iorio R., Marinoni E., Masetti P., Serra G., Giovannini L., et al. S100B protein is increased in asphyxiated term infants developing intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med.* 2002; 30(6):1356–60.
  189. Wu K.-J., Wang W., Wang H.-M.D., Leung C.-H., Ma D.-L. Interfering with S100B-effector protein interactions for cancer therapy. *Drug Discov Today.* 2020; 25(9):1754–61.
  190. Langeh U., Singh S. Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2021; 19(2):265–77.
  191. Santotoribio J.D., Cañavate-Solano C., Quintero-Prado R., González-Macías C., Soto-Pazos E., Vilar-Sanchez Á., et al. Neuroapoptosis in newborns with respiratory acidosis at birth. *Clin Biochem.* 2019; 74:69–72.
  192. Zaigham M., Lundberg F., Olofsson P. Protein S100B in umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns. *Early Hum Dev.* 2017; 112:48–53.
  193. Michetti F., D’Ambrosi N., Toesca A., Puglisi M.A., Serrano A., Marchese E., et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem.* 2019; 148(2):168–87.

194. Gazzolo D., Frigiola A., Bashir M., Iskander I., Mufeed H., Aboulgar H., et al. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *PLoS One*. 2009; 4(2):e4298.
195. Su X., Huang L., Xiao D., Qu Y., Mu D. Research Progress on the Role and Mechanism of Action of Activin A in Brain Injury. *Front Neurosci*. 2018; 12:697.
196. Metallinou D., Karampas G., Lazarou E., Iacovidou N., Pervanidou P., Lykeridou K., et al. Serum Activin A as Brain Injury Biomarker in the First Three Days of Life. A Prospective Case-Control Longitudinal Study in Human Premature Neonates. *Brain Sci*. 2021; 11(9).
197. Sannia A., Zimmermann L.J.I., Gavilanes A.W.D., Vles H.J., Calevo M.G., Florio P., et al. Elevated Activin A urine levels are predictors of intraventricular haemorrhage in preterm newborns. *Acta Paediatr*. 2013; 102(10):e449-54.
198. Bellissima V., Ververs T.F.F., Visser G.H.A., Gazzolo D. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Curr Med Chem*. 2012; 19(27):4554–61.
199. Roudebush C., Catala-Valentin A., Andl T., Le Bras G.F., Andl C.D. Activin A-mediated epithelial de-differentiation contributes to injury repair in an in vitro gastrointestinal reflux model. *Cytokine*. 2019; 123:154782.
200. Merfeld-Clauss S., Lu H., Wu X., March K.L., Traktuev D.O. Hypoxia-induced activin A diminishes endothelial cell vasculogenic activity. *J Cell Mol Med*. 2018; 22(1):173–84.
201. Chalak L.F., Sánchez P.J., Adams-Huet B., Laptook A.R., Heyne R.J., Rosenfeld C.R. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr*. 2014; 164(3):468--74.e1.
202. Florio P., Reis F.M., Severi F.M., Luisi S., Imperatore A., Palumbo M.A., et al. Umbilical cord serum activin A levels are increased in pre-eclampsia with

- impaired blood flow in the uteroplacental and fetal circulation. *Placenta*. 27(4–5):432–7.
203. Florio P., Frigiola A., Battista R., Abdalla A.E.H., Gazzolo D., Galleri L., et al. Activin A in asphyxiated full-term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2010; 2:36–42.
204. Li F.-J., Zheng S.-R., Wang D.-M. Adrenomedullin: an important participant in neurological diseases. *Neural Regen Res*. 2020; 15(7):1199–207.
205. Julián-Villaverde F.J., Ochoa-Callejero L., Siles E., Martínez-Lara E., Martínez A. Adrenomedullin Is a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Acute Intracerebral Hemorrhage. *Curr Issues Mol Biol*. 2021; 43(1):324–34.
206. Florio P., Abella R., Marinoni E., Di Iorio R., Letizia C., Meli M., et al. Adrenomedullin blood concentrations in infants subjected to cardiopulmonary bypass: correlation with monitoring parameters and prediction of poor neurological outcome. *Clin Chem*. 2008; 54(1):202–6.
207. Mercier E., Tardif P.-A., Cameron P.A., Émond M., Moore L., Mitra B., et al. Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj*. 2018; 32(1):29–40.
208. Massaro A.N., Wu Y.W., Bammler T.K., Comstock B., Mathur A., McKinstry R.C., et al. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*. 2018; 194:67-75.e1.
209. Ding W., Liu R., Shan R. Effect of gangliosides combined with mouse NGF on the expression of serum HIF-1 $\alpha$ , NSE, and sICAM-1 levels in neonates with HIE. *Am J Transl Res*. 2021; 13(9):10570–7.
210. León-Lozano M.-Z., Arnaez J., Valls A., Arca G., Agut T., Alarcón A., et al. Cerebrospinal fluid levels of neuron-specific enolase predict the severity of brain damage in newborns with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *PLoS One*. 2020; 15(6):e0234082.

211. Roka A., Kelen D., Halasz J., Beko G., Azzopardi D., Szabo M. Serum S100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia. *Acta Paediatr.* 2012; 101(3):319–23.
212. Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019; 124(7):1094–112.
213. Perrone S., Tataranno M.L., Stazzoni G., Del Vecchio A., Buonocore G. Oxidative injury in neonatal erythrocytes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(Suppl 5):104–8.
214. Graham E.M., Everett A.D., Delpech J.-C., Northington F.J. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy: state of the art. *Curr Opin Pediatr.* 2018; 30(2):199–203.
215. Metallinou D., Karampas G., Nyktari G., Iacovidou N., Lykeridou K., Rizos D. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker of brain injury in premature neonates. *Bosn J basic Med Sci.* 2022; 22(1):46–53.
216. Nakasone R., Ashina M., Abe S., Tanimura K., Van Rostenberghe H., Fujioka K. The Role of Heme Oxygenase-1 Promoter Polymorphisms in Perinatal Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(7).
217. Wang P., Zhao M., Chen Z., Wu G., Fujino M., Zhang C., et al. Hydrogen Gas Attenuates Hypoxic-Ischemic Brain Injury via Regulation of the MAPK/HO-1/PGC-1 $\alpha$  Pathway in Neonatal Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020:6978784.
218. Li Volti G., Galvano F., Frigiola A., Guccione S., Di Giacomo C., Forte S., et al. Potential immunoregulatory role of heme oxygenase-1 in human milk: a combined biochemical and molecular modeling approach. *J Nutr Biochem.* 2010; 21(9):865–71.
219. Saliminejad K., Khorram Khorshid H.R., Soleymani Fard S., Ghaffari S.H. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis



- methods. *J Cell Physiol.* 2019; 234(5):5451–65.
220. Wu Y., Li Q., Zhang R., Dai X., Chen W., Xing D. Circulating microRNAs: Biomarkers of disease. *Clin Chim Acta.* 2021; 516:46–54.
221. Looney A.-M., Walsh B.H., Moloney G., Grenham S., Fagan A., O’Keeffe G.W., et al. Downregulation of Umbilical Cord Blood Levels of miR-374a in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2015; 167(2):269--273.e2.
222. Whitehead C., Teh W.T., Walker S.P., Leung C., Mendis S., Larmour L., et al. Quantifying circulating hypoxia-induced RNA transcripts in maternal blood to determine in utero fetal hypoxic status. *BMC Med.* 2013; 11(1):256.
223. Sannia A., Risso F.M., Zimmermann L.J.I., Gavilanes A.W.D., Vles H.J., Gazzolo D. S100B urine concentrations in late preterm infants are gestational age and gender dependent. *Clin Chim Acta.* 2013; 417:31–4.
224. Strzalko B., Karowicz-Bilinska A., Wyka K., Krajewski P., Kesiak M., Kociszewska-Najman B. Serum S100B Protein Concentrations in SGA/FGFR newborns. *Ginekol Pol.* 2021; .
225. O’Sullivan M.P., Denihan N., Sikora K., Finder M., Ahearne C., Clarke G., et al. Activin A and Acvr2b mRNA from Umbilical Cord Blood Are Not Reliable Markers of Mild or Moderate Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neuropediatrics.* 2021; 52(4):261–7.
226. Atzori L., Antonucci R., Barberini L., Locci E., Marincola F.C., Scano P., et al. 1H NMR-based metabolomic analysis of urine from preterm and term neonates. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011; 3:1005–12.
227. Colson A., Sonveaux P., Debiève F., Sferruzzi-Perri A.N. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Hum Reprod Update.* 2021; 27(3):531–69.
228. Krebsa C., Longob L.D., Leiser R. Term ovine placental vasculature: Comparison of sea level and high altitude conditions by corrosion cast and

- histomorphometry. *Placenta*. 1997; 18(1):43–51.
229. Jaiman S., Romero R., Pacora P., Jung E., Bhatti G., Yeo L., et al. Disorders of placental villous maturation in fetal death. *J Perinat Med*. 2020; .
230. Pacora P., Romero R., Jaiman S., Erez O., Bhatti G., Panaitescu B., et al. Mechanisms of death in structurally normal stillbirths. *J Perinat Med*. 2019; 47(2):222–40.
231. Umapathy A., Chamley L.W., James J.L. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis*. 2020; 23(2):105–17.
232. Broere-Brown Z.A., Schalekamp-Timmermans S., Jaddoe V.W. V, Steegers E.A.P. Fetal Growth and Placental Growth Factor Umbilical Cord Blood Levels. *Fetal Diagn Ther*. 2018; 43(1):26–33.
233. Teicher B.A. TGF $\beta$ -Directed Therapeutics: 2020. *Pharmacol Ther*. 2021; 217:107666.
234. Mitsui T., Tani K., Maki J., Eguchi T., Tamada S., Eto E., et al. Upregulation of Angiogenic Factors via Protein Kinase C and Hypoxia-induced Factor-1 $\alpha$  Pathways under High-glucose Conditions in the Placenta. *Acta Med Okayama*. 2018; 72(4):359–67.
235. Caniggia I., Grisaru-Gravnosky S., Kuliszewsky M., Post M., Lye S.J. Inhibition of TGF-beta 3 restores the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies. *J Clin Invest*. 1999; 103(12):1641–50.
236. Vander Ark A., Cao J., Li X. TGF- $\beta$  receptors: In and beyond TGF- $\beta$  signaling. *Cell Signal*. 2018; 52:112–20.
237. Li Y., Yan J., Chang H.-M., Chen Z.-J., Leung P.C.K. Roles of TGF- $\beta$  Superfamily Proteins in Extravillous Trophoblast Invasion. *Trends Endocrinol Metab*. 2021; 32(3):170–89.
238. Spinillo A., Gardella B., Adamo L., Muscettola G., Fiandrino G., Cesari S.

- Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98(12):1585–94.
239. Smith G.C.S. Universal screening for foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 49:16–28.
240. Fugelseth D., Kiserud T., Liestol K., Langslet A., Lindemann R. Ductus venosus blood velocity in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1999; 81(1):F35–9.
241. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Hadar E., Divakar H., et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 145 Suppl:1–33.
242. Ahmed A., Dunk C., Ahmad S., Khaliq A. Regulation of Placental Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Placenta Growth Factor (PlGF) and Soluble Flt-1 by Oxygen— A Review. *Placenta.* 2000; 21:S16–24.
243. Zhao H., Kalish F.S., Wong R.J., Stevenson D.K. Hypoxia regulates placental angiogenesis via alternatively activated macrophages. *Am J Reprod Immunol.* 2018; 80(3):e12989.
244. Macara L., Kingdom J., Kaufman P. Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery doppler waveforms. *Placenta.* 1996; 17(1):37–48.
245. Karsdorp V.H.M., Dirks B.K., van der Linden J.C., van Vugt J.M.G., Baak J.P.A., van Geijn H.P. Placenta morphology and absent or reversed end diastolic flow velocities in the umbilical artery: a clinical and morphometrical study. *Placenta.* 1996; 17(7):393–9.
246. Khaliq A., Foreman D., Ahmed A., Weich H., Gregor Z., McLeod D., et al. Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Lab Invest.* 1998; 78(1):109–16.
247. Jaskiewicz M., Moszynska A., Serocki M., Króliczewski J., Bartoszewska S.,

- Collawn J.F., et al. Hypoxia-inducible factor (HIF)-3a2 serves as an endothelial cell fate executor during chronic hypoxia. *EXCLI J.* 2022; 21:454–69.
248. Epstein A.C.R., Gleadle J.M., McNeill L.A., Hewitson K.S., O'Rourke J., Mole D.R., et al. *C. elegans* EGL-9 and Mammalian Homologs Define a Family of Dioxygenases that Regulate HIF by Prolyl Hydroxylation. *Cell.* 2001; 107(1):43–54.
249. Masson N., Willam C., Maxwell P.H., Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor- $\alpha$  chains activated by prolyl hydroxylation. *EMBO J.* 2001; 20(18):5197–206.
250. Jaakkola P., Mole D.R., Tian Y.-M., Wilson M.I., Gielbert J., Gaskell S.J., et al. Targeting of HIF- $\alpha$  to the von Hippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O<sub>2</sub>-Regulated Prolyl Hydroxylation. *Science* (80- ). 2001; 292(5516):468–72.
251. Malkov M.I., Lee C.T., Taylor C.T. Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines. *Cells.* 2021; 10(9).
252. Mahon P.C. FIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1 $\alpha$  and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev.* 2001; 15(20):2675–86.
253. Caniggia I., Mostachfi H., Winter J., Gassmann M., Lye S.J., Kuliszewski M., et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGF $\beta$ 3. *J Clin Invest.* 2000; 105(5):577–87.
254. Rajakumar A., Conrad K.P. Expression, Ontogeny, and Regulation of Hypoxia-Inducible Transcription Factors in the Human Placental. *Biol Reprod.* 2000; 63(2):559–69.
255. Caniggia I., Grisaru-Gravnosky S., Kuliszewsky M., Post M., Lye S.J. Inhibition of TGF- $\beta$ 3 restores the invasive capability of extravillous

- trophoblasts in preeclamptic pregnancies. *J Clin Invest.* 1999; 103(12):1641–50.
256. Chu X., Gu Y., Sheng W., Sun J., Morgan J.A., Lewis D.F., et al. Downregulation of miR-126-3p expression contributes to increased inflammatory response in placental trophoblasts in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2021; 144:103281.
257. Zamudio S. High-altitude hypoxia and preeclampsia. *Front Biosci.* 2007; 12(8–12):2967.
258. Li Y.-X., Long D.-L., Liu J., Qiu D., Wang J., Cheng X., et al. Gestational diabetes mellitus in women increased the risk of neonatal infection via inflammation and autophagy in the placenta. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(40):e22152.
259. Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(23).
260. Norelli M., Camisa B., Barbiera G., Falcone L., Purevdorj A., Genua M., et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med.* 2018; 24(6):739–48.
261. Torretta S., Scagliola A., Ricci L., Mainini F., Di Marco S., Cuccovillo I., et al. D-mannose suppresses macrophage IL-1 $\beta$  production. *Nat Commun.* 2020; 11(1):6343.
262. Peltier M.R., Gurzenda E.M., Murthy A., Chawala K., Lerner V., Kharode I., et al. Can Oxygen Tension Contribute to an Abnormal Placental Cytokine Milieu? *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66(4):279–85.
263. Rinehart B.K., Terrone D.A., Lagoo-Deenadayalan S., Barber W.H., Hale E.A., Martin J.N., et al. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181(4):915–20.

264. Pollheimer J., Vondra S., Baltayeva J., Beristain A.G., Knöfler M. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. *Front Immunol.* 2018; 9:2597.
265. Sankar K.D., Bhanu P.S., Kiran S., Ramakrishna B.A., Shanthi V. Vasculosyncytial membrane in relation to syncytial knots complicates the placenta in preeclampsia: a histomorphometrical study. *Anat Cell Biol.* 2012; 45(2):86.
266. Stallmach T. Rescue by birth: defective placental maturation and late fetal mortality. *Obstet Gynecol.* 2001; 97(4):505–9.
267. Seidmann L., Kamyshanskiy Y., Martin S.Z., Fruth A., Roth W. Immaturity for gestational age of microvasculature and placental barrier in term placentas with high weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 215:134–40.
268. Rivkin E., Almeida S.M., Ceccarelli D.F., Juang Y.-C., MacLean T.A., Srikumar T., et al. The linear ubiquitin-specific deubiquitinase gumbly regulates angiogenesis. *Nature.* 2013; 498(7454):318–24.
269. Damgaard R.B., Walker J.A., Marco-Casanova P., Morgan N. V., Titheradge H.L., Elliott P.R., et al. The Deubiquitinase OTULIN Is an Essential Negative Regulator of Inflammation and Autoimmunity. *Cell.* 2016; 166(5):1215-1230.e20.
270. Parray A., Ma Y., Alam M., Akhtar N., Salam A., Mir F., et al. An increase in AMPK/e-NOS signaling and attenuation of MMP-9 may contribute to remote ischemic preconditioning associated neuroprotection in rat model of focal ischemia. *Brain Res.* 2020; 1740:146860.
271. Oe Y., Miyazaki M., Takahashi N. Coagulation, Protease-Activated Receptors, and Diabetic Kidney Disease: Lessons from eNOS-Deficient Mice. *Tohoku J Exp Med.* 2021; 255(1):1–8.
272. Lee C.N., Chang S.W., Cho N.H., Cho S.H. Nitrous oxide synthase expression in placenta of preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 1997; 12(6):532.

273. Kawanishi H., Ohashi K., Ogawa H., Otaka N., Takikawa T., Fang L., et al. A novel selective PPAR $\alpha$  modulator, pemafibrate promotes ischemia-induced revascularization through the eNOS-dependent mechanisms. *PLoS One*. 2020; 15(6):e0235362.
274. Venkata Surekha M., Singh S., Sarada K., Sailaja G., Balakrishna N., Srinivas M., et al. Study on the Effect of Severity of Maternal Iron Deficiency Anemia on Regulators of Angiogenesis in Placenta. *Fetal Pediatr Pathol*. 2019; 38(5):361–75.
275. Barbera A.F., Pombar X., Peruginoj G., Lezotte D.C., Hobbins J.C. A new method to assess fetal head descent in labor with transperineal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33(3):313–9.
276. Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N. *Pathology of the human placenta*. 2006. 1080 p.
277. Савельева Г., Шалина Р., Сичинава Л., Панина О., Курцер М. *Акушерство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
278. Leigh S., Granby P., Turner M., Wieteska S., Haycox A., Collins B. The incidence and implications of cerebral palsy following potentially avoidable obstetric complications: a preliminary burden of disease study. *BJOG*. 2014; 121(13):1720–8.
279. Wittenberg E., Saada A., Prosser L.A. How illness affects family members: a qualitative interview survey. *Patient*. 2013; 6(4):257–68.
280. Parker S.-J., Kuzniewicz M., Niki H., Wu Y.W. Antenatal and Intrapartum Risk Factors for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in a US Birth Cohort. *J Pediatr*. 2018; 203:163–9.
281. Richardson B.S., Ruttinger S., Brown H.K., Regnault T.R.H., de Vrijer B. Maternal body mass index impacts fetal-placental size at birth and umbilical cord oxygen values with implications for regulatory mechanisms. *Early Hum Dev*. 2017; 112:42–7.

282. Castelijns B., Hollander K., Hensbergen J., IJzerman R., Valkenburg-van den Berg A., Twisk J., et al. Peripartum fetal distress in diabetic women: a retrospective case-cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18(1):228.
283. Lundgren C., Brudin L., Wanby A.-S., Blomberg M. Ante- and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(12):1595–601.
284. Alfirevic Z., Devane D., Gyte G.M., Cuthbert A. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane database Syst Rev*. 2017; 2:CD006066.
285. Martinez-Biarge M., Diez-Sebastian J., Wusthoff C.J., Mercuri E., Cowan F.M. Antepartum and Intrapartum Factors Preceding Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics*. 2013; 132(4):e952--e959.
286. Douglas-Escobar M., Weiss M.D. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(4):397–403.
287. Graham E.M., Adami R.R., McKenney S.L., Jennings J.M., Burd I., Witter F.R. Diagnostic accuracy of fetal heart rate monitoring in the identification of neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(3):507–13.
288. Ater S.B., Murray M.L., Hunter J. V. Diagnostic accuracy of fetal heart rate monitoring in the identification of neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(6):1211.
289. Maggi C., Mazzoni G., Gerosa V., Fratelli N., Prefumo F., Sartori E., et al. Labor induction with misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019; 98(10):1268–73.
290. Dupuis O., Ruimark S., Corinne D., Simone T., André D., René-Charles R. Fetal head position during the second stage of labor: comparison of digital vaginal examination and transabdominal ultrasonographic examination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 123(2):193–7.
291. Bultez T., Quibel T., Bouhanna P., Popowski T., Resche-Rigon M., Rozenberg



- P. Angle of fetal head progression measured using transperineal ultrasound as a predictive factor of vacuum extraction failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48(1):86–91.
292. Sainz J.A., Borrero C., Aquisé A., Serrano R., Gutiérrez L., Fernández-Palacín A. Utility of intrapartum transperineal ultrasound to predict cases of failure in vacuum extraction attempt and need of cesarean section to complete delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(8):1348–52.
293. Ghi T., Eggebø T., Lees C., Kalache K., Rozenberg P., Youssef A., et al. ISUOG Practice Guidelines: intrapartum ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(1):128–39.
294. Tutschek B., Braun T., Chantraine F., Henrich W. A study of progress of labour using intrapartum translabial ultrasound, assessing head station, direction, and angle of descent. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2011; 118(1):62–9.
295. Nishimura K., Yoshimura K., Kubo T., Hachisuga T. Objective diagnosis of arrested labor on transperineal ultrasound. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016; 42(7):803–9.
296. Youssef A., Maroni E., Ragusa A., De Musso F., Salsi G., Iammarino M.T., et al. Fetal head-symphysis distance: a simple and reliable ultrasound index of fetal head station in labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(4):419–24.
297. Kahrs B.H., Eggebø T.M. Intrapartum ultrasound in women with prolonged first stage of labor. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021; 3(6S):100427.
298. Dall’Asta A., Angeli L., Masturzo B., Volpe N., Schera G.B.L., Di Pasquo E., et al. Prediction of spontaneous vaginal delivery in nulliparous women with a prolonged second stage of labor: the value of intrapartum ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(6):642.e1-642.e13.
299. Hadad S., Oberman M., Ben-Arie A., Sacaggiu M., Vaisbuch E., Levy R. Intrapartum ultrasound at the initiation of the active second stage of labor

- predicts spontaneous vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021; 3(1):100249.
300. Pergialiotis V., Bellos I., Antsaklis A., Papapanagiotou A., Loutradis D., Daskalakis G. Maternal and neonatal outcomes following a prolonged second stage of labor: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 252:62–9.
301. Yonetani N., Yamamoto R., Murata M., Nakajima E., Taguchi T., Ishii K., et al. Prediction of time to delivery by transperineal ultrasound in second stage of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49(2):246–51.
302. Engidawork E., Chen Y., Dell’Anna E., Goiny M., Lubec G., Ungerstedt U., et al. Effect of perinatal asphyxia on systemic and intracerebral pH and glycolysis metabolism in the rat. *Exp Neurol*. 1997; 145(2 Pt 1):390–6.
303. Westgren M., Kruger K., Ek S., Grunevald C., Kublickas M., Naka K., et al. Lactate compared with pH analysis at fetal scalp blood sampling: a prospective randomised study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105(1):29–33.
304. Iorizzo L., Klausen T.W., Wiberg-Itzel E., Ovin F., Wiberg N. Use of Lactate Pro™2 for measurement of fetal scalp blood lactate during labor - proposing new cutoffs for normality, preacidemia and acidemia: a cross-sectional study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(11):1762–8.
305. Martí Gamboa S., Pascual Mancho J., Rodrigo Rodríguez M., Ruiz Sada J., Castán Mateo S. pH, base deficit or lactate. Which is better for predicting neonatal morbidity? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30(19):2367–71.
306. Gaertner V.D., Bassler D., Zimmermann R., Fontijn J.R. Reference Values for Umbilical Artery Lactate by Mode of Delivery and Gestational Age: A Retrospective Observational Study. *Neonatology*. 2021; 118(5):609–16.
307. Belfort M.A., Saade G.R., Thom E., Blackwell S.C., Reddy U.M., Thorp J.M., et al. A Randomized Trial of Intrapartum Fetal ECG ST-Segment Analysis. *N Engl J Med*. 2015; 373(7):632–41.

308. Bernardes T.P., Broekhuijsen K., Koopmans C.M., Boers K.E., van Wyk L., Tajik P., et al. Caesarean section rates and adverse neonatal outcomes after induction of labour versus expectant management in women with an unripe cervix: a secondary analysis of the HYPITAT and DIGITAT trials. *BJOG*. 2016; 123(9):1501–8.
309. Bullens L.M., Smith J.S., Truijens S.E.M., van der Hout-van der Jagt M.B., van Runnard Heimel P.J., Oei S.G. Maternal hemoglobin level and its relation to fetal distress, mode of delivery, and short-term neonatal outcome: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; :1–7.
310. Hulsenboom A.D.J., Verdurmen K.M.J., Vullings R., van der Hout–van der Jagt M.B., Kwee A., van Laar J.O.E.H., et al. Relative versus absolute rises in T/QRS ratio by ST analysis of fetal electrocardiograms in labour: A case-control pilot study. Pueyo E, editor. *PLoS One*. 2019; 14(3):e0214357.
311. Maisonneuve E., Audibert F., Guilbaud L., Lathelize J., Jousse M., Pierre F., et al. Risk factors for severe neonatal acidosis. *Obstet Gynecol*. 2011; 118(4):818–23.
312. Tomimatsu T., Kakigano A., Mimura K., Kanayama T., Koyama S., Fujita S., et al. Maternal hyperventilation during labor revisited: its effects on fetal oxygenation. *Reprod Sci*. 2012; 19(11):1169–74.
313. Elbay A., Celik U., Celik B., Ozer O.F., Kilic G., Akkan J.C.U., et al. Intraocular pressure in infants and its association with hormonal changes with vaginal birth versus cesarean section. *Int Ophthalmol*. 2016; 36(6):855–60.
314. Limesand S.W., Rozance P.J. Fetal adaptations in insulin secretion result from high catecholamines during placental insufficiency. *J Physiol*. 2017; 595(15):5103–13.
315. Landau R., Liu S.-K., Blouin J.-L., Smiley R.M., Ngan Kee W.D. The effect of maternal and fetal  $\beta$ 2-adrenoceptor and nitric oxide synthase genotype on vasopressor requirement and fetal acid-base status during spinal anesthesia for

- cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2011; 112(6):1432–7.
316. Brooks S., Friedes B.D., Northington F., Graham E., Tekes A., Burton V.J., et al. Serum brain injury biomarkers are gestationally and post-natally regulated in non-brain injured neonates. *Pediatr Res*. 2021; .
317. Simovic A., Stojkovic A., Savic D., Milovanovic D.R. Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? *Bratisl Lek Listy*. 2015; 116(10):591–5.
318. Ozkiraz S., Gokmen Z., Boke S.B., Kilicdag H., Ozel D., Sert A. Lactate and lactate dehydrogenase in predicting the severity of transient tachypnea of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(12):1245–8.
319. Fine-Goulden M.R., Durward A. How to use lactate. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014; 99(1):17–22.
320. Kruse O., Grunnet N., Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011; 19:74.
321. Araujo O.R., Diegues A.R., da Silva D.C.B., Albertoni A. de C.S., Louzada M.E.R., Cabral E.A.F., et al. Agreement and correlation of pH, bicarbonate, base excess and lactate measurements in venous and arterial blood of premature and term infants. *Rev Bras Ter intensiva*. 2007; 19(3):322–6.
322. Nadeem M., Clarke A., Dempsey E.M. Day 1 serum lactate values in preterm infants less than 32 weeks gestation. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(6):667–70.
323. Buijs E.A., Houmes R.J., Rizopoulos D., Wildschut E.D., Reiss I.K., Ince C., et al. Arterial lactate for predicting mortality in children requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Minerva Anesthesiol*. 2014; 80(12):1282–93.
324. Simovic A., Stojkovic A., Savic D., Milovanovic D.R. Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? *Bratisl Lek Listy*. 2015; 116(10):591–5.

325. Ozkiraz S., Gokmen Z., Boke S.B., Kilicdag H., Ozel D., Sert A. Lactate and lactate dehydrogenase in predicting the severity of transient tachypnea of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(12):1245–8.
326. Nordström L., Achanna S., Naka K., Arulkumaran S. Fetal and maternal lactate increase during active second stage of labour. *BJOG.* 2001; 108(3):263–8.
327. Qian G., Xu X., Chen L., Xia S., Wang A., Chuai Y., et al. The effect of maternal low flow oxygen administration during the second stage of labour on umbilical cord artery pH: a randomised controlled trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017; 124(4):678–85.
328. Mazouri A., Fallah R., Saboute M., Taherifard P., Dehghan M. The prognostic value of the level of lactate in umbilical cord blood in predicting complications of neonates with meconium aspiration syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; :1–7.
329. Palanisamy A., Lopez J., Frolova A., Macones G., Cahill A.G. Association between Uterine Tachysystole during the Last Hour of Labor and Cord Blood Lactate in Parturients at Term Gestation. *Am J Perinatol.* 2019; 36(11):1171–8.
330. Einikyte R., Snieckuviene V., Ramasauskaite D., Panaviene J., Paliulyte V., Opolskiene G., et al. The comparison of umbilical cord arterial blood lactate and pH values for predicting short-term neonatal outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56(6):745–9.
331. Allanson E.R., Waqar T., White C., Tunçalp Ö., Dickinson J.E. Umbilical lactate as a measure of acidosis and predictor of neonatal risk: a systematic review. *BJOG.* 2017; 124(4):584–94.
332. Gjerris A.C., Staer-Jensen J., Jørgensen J.S., Bergholt T., Nickelsen C. Umbilical cord blood lactate: a valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 139(1):16–20.

333. Dickson M.J., Zaklama M.S. Fetal and maternal lactate increase during active second stage of labour. *BJOG*. 2003; 110(1):85; author reply 85.
334. Kurinczuk J.J., White-Koning M., Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010; 86(6):329–38.
335. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 8th ed. Elk Grove Village; 2017.
336. Gunn A.J., Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2019; 162:217–37.
337. Bozarth X.L., McGuire J., Novotny E. Current Status of Continuous Electroencephalographic Monitoring in Critically Ill Children. *Pediatr Neurol*. 2019; 101:11–7.
338. Блинов Д.В. Диагностическое значение ЭЭГ и биохимических маркеров повреждения мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8(4):91–8.
339. Daboval T., Ouellet P., Charles F., Booth R.A., MacLean G., Roeper R., et al. Comparisons between umbilical cord biomarkers for newborn hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; :1–14.
340. Панова М.С., Панченко А.С. Факторы риска гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; (4):84–9.
341. Malin G.L., Morris R.K., Khan K.S. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340:c1471.
342. Lingam I., Avdic-Belltheus A., Meehan C., Martinello K., Ragab S., Peebles D., et al. Serial blood cytokine and chemokine mRNA and microRNA over 48 h are insult specific in a piglet model of inflammation-sensitized hypoxia-

- ischaemia. *Pediatr Res.* 2021; 89(3):464–75.
343. Yu H., Yu W., Zhu M., Zhang G., Shi Y., Sun Y. Changes in NSE and S-100 $\beta$  during the perioperative period and effects on brain injury in infants with biliary atresia undergoing parent donor liver transplantation. *Exp Ther Med.* 2021; 22(1):724.
344. Yilmaz S. Serum NO, S100B, NSE concentrations in migraine and their relationship. *J Clin Neurosci.* 2020; 82(Pt A):32–5.
345. Efstathiou N., Slavakis A., Drossou V., Kantziou K., Dermetzoglou V., Soubasi V. Can we delineate brain injury in full-term neonates using serum biomarkers? *Brain Inj.* 2021; 35(7):821–30.
346. Thornberg E., Thiringer K., Hagberg H., Kjellmer I. Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 72(1):F39-42.
347. Nagdyman N., Kömen W., Ko H.K., Müller C., Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001; 49(4):502–6.
348. Swissa S.S., Baron J., Tirosh D., Yaniv-Salem S., Shelef I., Hershkovitz R., et al. S100B in maternal circulation of pregnancies complicated by FGR and brain sparing. *Prenat Diagn.* 2022; 42(1):141–50.
349. El Shimi M.S., Awad H.A., Hassanein S.M.A., Gad G.I., Imam S.S., Shaaban H.A., et al. Single dose recombinant erythropoietin versus moderate hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in low resource settings. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(13):1295–300.
350. Treble-Barna A., Heinsberg L.W., Puccio A.M., Shaffer J.R., Okonkwo D.O., Beers S.R., et al. Acute Brain-Derived Neurotrophic Factor DNA Methylation Trajectories in Cerebrospinal Fluid and Associations With Outcomes Following Severe Traumatic Brain Injury in Adults. *Neurorehabil Neural*

- Repair. 2021; 35(9):790–800.
351. Imam S.S., Gad G.I., Atef S.H., Shawky M.A. Cord blood brain derived neurotrophic factor: diagnostic and prognostic marker in fullterm newborns with perinatal asphyxia. *Pakistan J Biol Sci PJBS*. 2009; 12(23):1498–504.
  352. Martins R.O., Rotta N.T., Portela L. V, Souza D.O. S100B protein related neonatal hypoxia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(1):24–9.
  353. Massaro A.N., Chang T., Baumgart S., McCarter R., Nelson K.B., Glass P. Biomarkers S100B and neuron-specific enolase predict outcome in hypothermia-treated encephalopathic newborns\*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(7):615–22.
  354. Benirschke K. *Pathology of the human placenta*, Sixth ed. 2006. 939 p.
  355. Weiss M.D., Wasdell M.B., Bomben M.M., Rea K., Freman R.D. Sleep Hygiene and Melatonin Treatment for Children and Adolescents With ADHD and Initial Insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45(5):512–9.
  356. Siva Sree Ranga M.K., Vasantha Mallika M.. Morphological variations of umbilical cord in human placenta. *Int J Anat Res*. 2019; 7(3.1):6786–9.
  357. di Pasquo E., Kuleva M., O’Gorman N., Ville Y., Salomon L.J. Fetal intra-abdominal umbilical vein varix: retrospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51(5):580–5.
  358. Machin G.A., Ackerman J., Gilbert-Barness E. Abnormal Umbilical Cord Coiling is Associated with Adverse Perinatal Outcomes. *Pediatr Dev Pathol*. 2000; 3(5):462–71.
  359. Heider A. Fetal Vascular Malperfusion. *Arch Pathol Lab Med*. 2017; 141(11):1484–9.
  360. Zhang Z., Yao L., Yang J., Wang Z., Du G. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol Med Rep*. 2018; 18(4):3547–54.
  361. Jiang Z., Jia Y., Zhang J., Li X., Dong C. Effect of secondary attack by



*Aeromonas hydrophila* on the expression level of hif genes in common carp (*Cyprinus carpio*). J Fish Dis. 2022; 45(6):907–17.