

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ
И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»

На правах рукописи

ЕРЕМИНА

Ольга Владимовна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ
И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ РОДОВ
ПРИ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА**

Специальность: 14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д-р. мед. наук проф. Баев О.Р.

д-р. мед. наук проф. Шифман Е.М.

Москва – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| Введение..... | 4 |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МОНИТОРИНГА ПЛОДА В РОДАХ (обзор литературы)..... | 10 |
| 1.1. Современные классификации гипоксии..... | 10 |
| 1.2.Этиология гипоксии. | 11 |
| 1.3.Патогенез гипоксии плода в родах..... | 14 |
| 1.4.Методы фетального мониторинга в родах..... | 16 |
| 1.4.1. Кардиотокография..... | 17 |
| 1.4.2. Допплерометрическое исследование кровотока в сосудах системы мать-плацента-плод..... | 22 |
| 1.4.3.Прямая электрокардиография плода. | 24 |
| 1.4.4.Фетальная пульсоксиметрия..... | 28 |
| 1.4.5.Фетальная эхокардиография плода..... | 29 |
| 1.4.6. Сравнение инструментальных методов фетального мониторинга в родах..... | 30 |
| 1.4.7.Забор крови из предлежащей части плода и биохимические маркеры гипоксии. | 33 |
| 1.4.8.Сравнение биохимических маркеров..... | 38 |
| 1.5.Перспективы развития диагностических методов. | 40 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ..... | 43 |
| 2.1. Клиническая характеристика обследованных женщин..... | 44 |
| 2.2. Методы исследования..... | 55 |
| 2.2.1. Специальные методы исследования. | 56 |
| 2.3.Статистическая обработка данных..... | 62 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 64 |
| 3.1. Течение и исходы родов у обследованных беременных..... | 64 |
| 3.1.1. Течение родов..... | 64 |

| | |
|---|------------|
| 3.1.2. Методы родоразрешения | 69 |
| 3.1.3. Анализ состояния новорожденных | 73 |
| 3.2. Течение послеродового периода..... | 82 |
| 3.3. Сравнительный анализ результатов инструментальных методов оценки состояния плода | 83 |
| 3.3.1. Кардиотокография. | 83 |
| 3.3.2. Комбинированное использование прямой ЭКГ и КТГ..... | 86 |
| 3.3.3. Сравнительный анализ чувствительности и специфичности методов в диагностике гипоксии плода..... | 88 |
| 3.4. Результаты анализа биохимических маркеров гипоксии и их сравнение с перинатальным исходом | 94 |
| 3.5. Экономическая эффективность сравниваемых методов..... | 102 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 105 |
| ВЫВОДЫ..... | 128 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 130 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 131 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 132 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ..... | 157 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время проблема интранатальной гипоксии плода остается крайне актуальной, так как данная патология занимает ведущее место в структуре перинатальной и неонатальной смертности и заболеваемости обуславливая в 23 % причину мертворождения и смерти детей в раннем неонатальном периоде. Частота гипоксии плода и асфиксии новорожденного составляет 4 -6%, а по некоторым данным - 10,5% от общего числа родов, что зависит от течения беременности, родов, применяемых оперативных вмешательств и других факторов [6, 23,27, 29]. Патология, приводящая к тяжелым последствиям для детей, в 63% наблюдений возникает в антенатальном периоде, в 21,2% - во время родов и в 5,7% - в период новорожденности [37].

Интранатальная гипоксия способствует нарушению развития или повреждению ЦНС в 60-80% [27], увеличивает частоту неонатальной заболеваемости, нарушает адаптацию новорожденных в раннем неонатальном периоде. При выраженном дефиците кислорода у новорожденных развивается задержка или нарушения психомоторного и интеллектуального развития [37]. Гипоксия – полиэтиологичное состояние, вид и тяжесть патологического процесса может зависеть от материнских, плодовых или плацентарных факторов, срока беременности или периода родов, в котором он воздействовал на плод, а также длительности его действия [7].

Доказано, что перинатальное гипоксическое повреждение головного мозга способствует развитию задержки психического развития детей с перинатальной энцефалопатией. У таких плодов также отмечаются системные изменения - поражение сердечно-сосудистой системы (78%), почек – (72%), центральной нервной системы – 98-100%, ретинопатия недоношенных [7, 14 ,22].

Данная проблема по-прежнему актуальна в современном акушерстве, несмотря на постоянное совершенствование методов фетального мониторинга и антенатальной диагностики состояния плода [6, 18, 22, 29].

Гипоксия плода представляет собой не только медицинскую (профилактика, диагностика, лечение и реабилитация), но и социальную проблему как для самого ребенка, так и для его окружения [5, 6].

Анте - и интранатальная функциональная оценка состояния плода остается одной из самых сложных задач современной диагностики, определяющей постнатальное развитие детей. Кардиотокография, доплерометрия, ультразвуковое исследование, определение кислотно-основного состояния и газового состава крови способствуют верификации диагноза внутриутробной гипоксии плода и асфиксии новорожденного [2, 3, 17, 23, 42]. Однако, далеко не всегда, изменения показателей доплерометрии и кардиотокографии однозначно свидетельствуют о дефиците кислорода.

Таким образом, поиск факторов риска и прогностических маркеров интранатальной гипоксии плода, изучение связи между результатами применения различных диагностических методик, состоянием ребенка при рождении представляет научный интерес, что определило цель и задачи проведенного исследования.

Гипоксия плода - комплекс изменений в его организме под влиянием недостаточного снабжения кислородом тканей и органов или неадекватной утилизации ими кислорода (определение ВОЗ). Гипоксия плода - частое осложнение беременности и родов и остается одной из основных причин мертворождаемости, младенческой заболеваемости и смерти [27].

Цель исследования

Оптимизация интранатальной диагностики гипоксии плода на основе комплекса кардиотокографии, прямой электрокардиографии с автоматическим анализом сегмента ST и биохимических маркеров для совершенствования тактики ведения родов.

Задачи исследования.

1. Провести проспективное исследование течения беременности, родов, определить частоту и выделить факторы риска гипоксии плода.
2. Определить чувствительность и специфичность кардиотокографии и ее сочетания с прямой электрокардиографией в диагностике интранатальной гипоксии плода.
3. Сравнить эффективность диагностики интранатальной гипоксии плода при использовании кардиотокографии и ее сочетания с прямой электрокардиографией в зависимости от конституции рожениц, типа регистрируемых кривых, периода родов и эпидуральной анальгезии.
4. Оценить чувствительность и специфичность параметров кислотно-основного состояния, концентрации лактата, натрийуретического пептида в пуповинной крови в верификации гипоксии плода и асфиксии новорожденного.
5. Определить экономическую эффективность комплекса КТГ и прямой ЭКГ и разработать алгоритм его применения при ведении родов.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное исследование состояния плода и новорожденного с использованием прямой электрокардиографии с автоматическим анализом сегмента ST, кардиотокографии, биохимических маркеров ишемии и ацидоза. Проанализирована

корреляция параметров инструментальных методов и показателей кислотно-основного состояния плода с исходом родов.

Изучена зависимость и прогностическая значимость натрийуретического пептида в верификации гипоксии плода в родах и асфиксии новорожденного, оценена обратная зависимость концентрации натрийуретического пептида и уровня рН.

Впервые проведен отдельный анализ чувствительности и специфичности методов оценки состояния плода с учетом периода родов и конституции рожениц. Проведен анализ динамики показателей ЭКГ в сочетании с КТГ с учетом проводимой медикаментозной терапии в родах.

Определена прогностическая значимость отдельных параметров КТГ и их корреляция с исходом родов в зависимости от уровня рН крови плода.

Практическая значимость

1. На основе полученных результатов выявлено, что начальные нарушения состояния плода по данным КТГ и нарушения фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока 1 степени по данным доплерометрии не являются предикторами гипоксии.

2. Показано, что наиболее точными прогностическими критериями развития гипоксии плода в родах являются выраженные нарушения состояния по данным антенатальных показателей ПСП, интранатальные поздние децелерации и брадикардия.

3. Определено значение отдельных параметров КТГ для прогнозирования гипоксии плода и ацидоза у новорожденного.

4. Показана высокая чувствительность метода прямой ЭКГ в сочетании с КТГ при повышенном индексе массы тела, а также во втором периоде родов.

5. На основе клинических данных, концентрации лактата, натрийуретического пептида определен уровень рН, позволяющий достоверно верифицировать гипоксию плода при рождении

6. Показано, что преиндукция родов мифепристоном и/или динопростом и эпидуральная анальгезия не являются факторами риска гипоксии в родах, тогда как инфузия окситоцина достоверно увеличивает риск развития ацидоза у плода.

7. С учетом полученных результатов разработан новый алгоритм фетального мониторинга в родах.

Положения, выносимые на защиту

1. Данные анамнеза, течения и исходов предыдущих беременностей, компенсированные формы соматических заболеваний, начальные нарушения состояния плода по данным кардиотокографии накануне родов и начальные нарушения кровотока 1 степени по доплерометрии не являются факторами риска развития гипоксии плода в родах.

2. Выраженное нарушение состояния плода накануне родов по данным кардиотокографии, мекониальные воды, брадикардия и поздние децелерации, подъем базальной линии и наличие двухфазных сегментов ST 2 и 3 типа по данным прямой электрокардиографии являются предикторами гипоксии плода в родах.

3. Чувствительность и специфичность комбинированного применения КТГ и ЭКГ с автоматическим анализом сегмента ST в диагностике гипоксии плода в родах выше, чем рутинной КТГ при наличии факторов риска, сомнительных и патологических кривых, особенно во втором периоде родов и у пациенток с повышенным индексом массы тела.

4. Комплексная оценка показателей кислотно-основного состояния, содержания лактата и натрийуретического пептида в пуповинной крови является объективным критерием верификации гипоксии плода и асфиксии новорожденного. При этом диагностическим уровнем является значение рН 7,05 и менее, лактата 5,2 ммоль/л и более.

Апробация работы

Обсуждение диссертации состоялось на конференции сотрудников родильного отделения (23 июня 2014 года), заседании апробационной комиссии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (09 июля 2014 года, протокол №11).

Внедрение результатов работы

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

По результатам исследования опубликовано 12 научных работ, из них 6 в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК. Создан алгоритм фетального мониторинга в родах.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 157 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 217 работ, в том числе – 43 отечественных и 174 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 38 таблицами.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МОНИТОРИНГА ПЛОДА В РОДАХ **(обзор литературы)**

Гипоксия плода – комплекс изменений в его организме под влиянием недостаточного снабжения кислородом тканей и органов или его неадекватной утилизации ими (определение ВОЗ). Гипоксия плода – частое осложнение беременности и родов и остается одной из основных причин мертворождаемости, младенческой заболеваемости и смерти [27]. Е. Blair и соавторы еще в 1988 г. показали, что около 90% случаев детского церебрального паралича (ДЦП) обусловлено интранатальной гипоксией [62].

Дефицит кислорода у плода влияет на его развитие только во втором и третьем триместрах беременности, в первом триместре все процессы формирования органов и систем происходят в анаэробных условиях. Позднее для нормального роста и органогенеза плод начинает потреблять кислород.

1.1. Современные классификации гипоксии

Существуют различные классификации гипоксии плода, в зависимости от длительности, этиологии, механизма развития. В зависимости от длительности течения выделяют острую, подострую и хроническую гипоксию. По времени возникновения данное состояние может быть антенатальным, интранатальным или постнатальным. В зависимости от этиологии, выделяют 4 основных вида гипоксии [37]:

- 1) гипоксическая (при сниженной сатурации крови);
- 2) циркуляторная (при нарушении транспорта кислорода к органам и тканям);

3) гемическая (развивается вследствие врожденного или наследственного дефекта связывания кислорода гемоглобином или анемии плода);

4) тканевая (при снижении рецептивности тканей к кислороду).

J. Kingdom и P. Kaufman (1997) предложили следующую классификацию гипоксии плода:

1) преплацентарная, обусловленная анемией или врожденными пороками сердца матери [89, 184],

2) маточно-плацентарная – при нарушенном поступлении крови в межворсинчатое пространство плаценты, обусловленном нарушением формирования спиральных артерий. Подобные циркуляторные нарушения встречаются при преэклампсии [58]

3) постплацентарная гипоксия, которая развивается при нарушении маточно-плацентарного кровотока (при механической компрессии, разрыве матки, тромбозе маточных артерий) [134, 185, 186].

1.2. Этиология гипоксии

Помимо четырех механизмов, описанных выше, существует 3 основных группы этиологических факторов нарушения состояния плода: материнские, плодовые и плацентарные. К материнским факторам относятся экстрагенитальные заболевания матери (сердечно-сосудистые, бронхолегочные и т.д.), синдром сдавления нижней полой вены, анемия, интоксикации, массивная кровопотеря, шок различной этиологии.

Плодовые факторы включают в себя врожденные или приобретенные заболевания плода (например, гемолитическая болезнь, врожденные гемоглобинопатии), врожденные пороки развития (нарушения формирования сердечно-сосудистой системы,

инфицирование). В группу плацентарных факторов также входит различная патология пуповины – наличие истинного, реже ложного узла пуповины, особенности прикрепления (оболочечное или краевое). Также сюда относятся заболевания, связанные с нарушенной инвазией трофобласта – преэклампсия и задержка роста плода, различные аномалии расположения плаценты, а также ее инфаркты и объемные образования (тромбы, инфаркты или опухоли) [5].

В последние десятилетия менялась тактика ведения родов на активную взамен выжидательной. В настоящее время увеличилась частота эпидуральной анальгезии в родах (до 60-70%), возрастает частота применения утеротоников для профилактики кровотечения или коррекции слабости родовой деятельности. Применение большого количества препаратов в родах не может не оказывать влияния на плод, таким образом, можно выделить еще группу ятрогенных факторов риска развития гипоксии плода.

Если относительно 1-3 групп ученые давно пришли к единому мнению, то относительно четвертой группы существуют противоположные взгляды. М. Kumar с соавт. (2013) проанализировав 206 наблюдений, показали, что применение эпидуральной анальгезии в 1,76 раза увеличивает риск респираторных нарушений у плода. В анализируемой выборке частота этого вида обезболивания составила 70,9% [103].

G. Caracostea (2007) изучив влияние эпидуральной анальгезии на состояние матери, плода и новорожденного, показали, что применение данного метода обезболивания не оказывает негативного эффекта [194].

E. Caliskan с соавт. (2009) проанализировали сатурацию плода после применения эпидуральной анальгезии и без обезболивания. Авторы придерживаются мнения, что парциальное давление кислорода

крови не меняется в течение родов (при сравнении 1 и 2 периода) и не уменьшается после применения ЭА [67].

L. Arnaout с соавт. (2008) доказали, что только опиоидные анальгетики оказывают существенное влияние на плод. Использование традиционных методов обезболивания имеет намного больше преимуществ, чем отрицательного действия на состояние матери и/или плода [100].

S. L. Cheng с соавт. (2013) изучили влияние спинально-эпидуральной анальгезии на частоту сердцебиения плода. Было показано, что только высокий спинальный блок являлся причиной брадикардии плода. Применение окситоцина или других утеротонических препаратов не влияло на состояние плода [107]. С другой стороны, в 2009 К. С. Abrão с соавт. проанализировали частоту развития повышенного тонуса матки и последующей гипоксии плода в родах. Авторы доказали, что применение спинально-эпидуральной анальгезии в родах в 3,5 раза повышало риск развития гипертонуса миометрия и нарушения состояния плода. Было показано, что чем быстрее наступал спинальный блок, тем быстрее развивалась фетальная гипоксия [102].

Еще одним широко применяемым лекарством является окситоцин. В современной отечественной и зарубежной литературы отсутствуют достоверные результаты уровня доказательности А. Однако имеется исследование К. R. Simpson (2008), в котором показано, что учащение маточных сокращений до 6 и более в течение 10 мин снижало сатурацию плода на 30% [183].

Экспериментальная работа D. Mota-Rojas и соавторов (2005) выявила, что применение утеротонических препаратов значительно повышало маточную активность и в то же время снижало ЧСС плода, повышало риск мекониальной аспирации и увеличивало частоту

интранатальной гибели [207]. В 2006 авторы продолжили научную работу. Они показали, что среди родившихся животных в группе окситоцина было достоверно больше новорожденных с ацидозом тяжелой степени [77].

1.3. Патогенез гипоксии плода в родах

К наиболее часто встречающимся причинам гипоксии плода в интранатальном периоде относятся:

1. Недостаточная перфузия материнской поверхности плаценты (тяжелая артериальная гипотония, аорто-кавальная компрессия).
2. Нарушение трансплацентарного обмена газов (отслойка плаценты).
3. Нарушение кровотока в пуповине (сдавление пуповины).
4. Состояния, при которых невозможно переносить транзиторную асфиксию, возникающую во время схваток (анемия плода, ЗРП).
5. Другие причины (тромбозы пуповины и сосудов плаценты, ложный узел пуповины).

Существует несколько патогенетических путей развития гипоксии в родах. При начавшемся дефиците кислорода у плода включаются адаптационные механизмы для обеспечения кислородом наиболее важных органов (централизация кровообращения) [20, 21]. При продолжающейся гипоксии происходит изменение биохимических процессов, переход метаболизма на анаэробный, мобилизация запасов гликогена [19, 25]. Параллельно с усилением кровоснабжения наиболее важных органов (головной мозг, печень, почки), в остальных тканях происходит гипоксия, вследствие чего у плода развивается ацидоз. На фоне этого изменяется частота сердечных сокращений, развивается

брадикардия [36]. Одновременно нарушается ток крови в микроциркуляторном русле, происходит стаз крови и нарушается газообмен [4, 35]. Это приводит к отеку тканей, кровоизлияниям в жизненно важные органы [17, 28].

При усилении гипоксии все адаптационные механизмы истощаются, снижается сатурация кислородом, значительно возрастает $p\text{CO}_2$ и прогрессирует метаболический ацидоз. Снижается кровообращение уже в почках и надпочечниках, сокращается уровень катехоламинов в крови, продолжает снижаться ЧСС плода, наблюдается снижение артериального давления. В наиболее важных для функционирования плода органах развивается ишемия и некроз, что приводит к гибели плода [7, 14, 34, 36, 95].

С другой стороны в родах существуют и другие пути развития дефицита кислорода у плода. При появлении или усилении боли у женщины значительно повышается дыхательный объем и минутная и альвеолярная вентиляция. В результате падает напряжение углекислоты в артериальной крови: до 10–15 мм рт. ст. (при норме 32 мм рт. ст.). Происходит сдвиг рН до 7,55–7,6. В дальнейшем вследствие гипокапнии на 10–50% падает напряжение кислорода в крови у матери и плода. При парциальном давлении кислорода ниже 70 мм рт. ст., развивается гипоксия плода.

Во время первого и второго периодов родов из-за выброса катехоламинов значительно повышаются концентрации свободных жирных кислот и лактата в плазме крови матери. Во втором периоде родов в результате боли и во время потужного периода развивается ацидоз. Повышение симпатической активности способствует повышению потребления кислорода, что совместно с усиленной физической активностью еще больше увеличивает ацидоз, что отражается на состоянии плода (Е. П. Затикян, 1996).

В данном случае ведущий механизм – стресс и как следствие – значительный выброс катехоламинов, который запускает каскад описанных реакций [15].

1.4. Методы фетального мониторинга в родах

В настоящее время крайне актуальной задачей является адекватная оценка функциональных возможностей и компенсаторных механизмов плода в течение родов. Это связано с тем, что в последние десятилетия ведение родов претерпело существенные изменения: была внедрена эпидуральная или спинальная анальгезия, для лечения или профилактики слабости родовой деятельности акушеры начали использовать утеротонические препараты (окситоцин), при перенашивании рекомендуется использование простагландинов. Все эти медикаментозные препараты оказывают влияние на состояние матери, плода и на течение родового процесса.

Изначально фетальный мониторинг в родах начали проводить в 19 веке. Акушеры в течение родов контролировали состояние плода при помощи специального акушерского стетоскопа. Первые литературные источники датированы 1848 г. Килиан предположил, что изменение сердечного ритма плода обусловлено внутриутробной гипоксией. В настоящее время широко используется современный акушерский стетоскоп с широкой воронкой (стетоскоп де Ли-Хиллиса), изобретенный в 1917 году и до середины 20 века это был единственный способ контроля за сердцебиением плода.

В дальнейшем начали появляться новые, более эффективные методы, связанные с техническим прогрессом.

В настоящее время имеется несколько методов функциональной диагностики для объективной оценки состояния плода в родах. Цель мониторинга состояния плода в родах заключается в своевременном

выявлении признаков развивающейся гипоксии и профилактике дальнейших осложнений. В идеале метод оценки функционального состояния плода в родах должен отвечать следующим критериям:

- Высокая чувствительность и специфичность
- Воспроизводимость
- Быстрое получение ответа
- Минимальная инвазивность
- Отсутствие побочных эффектов

1.4.1. Кардиотокография

Одним из наиболее широко распространенных методов диагностики состояния плода в родах является кардиотокография (КТГ). Известно множество классификаций КТГ. Данный метод может быть использован как антенатально, так и в родах.

Существует 5 основных параметров КТГ, которые необходимы для постановки диагноза.

- Акцелерации – увеличение частоты сердцебиения (ЧС) плода. Во время беременности и родов акцелерации являются показателем удовлетворительного состояния плода.

- Децелерации – урежение сердцебиения плода. Существуют ранние, поздние или переменные децелерации. Ранние возникают во время схватки, и чаще всего ЧС не снижается более чем на 20 уд/мин по сравнению с базальной частотой. Начало и конец децелерации совпадает с началом и концом схватки. Поздние децелерации возникают через 10-30 секунд после начала схватки и заканчиваются через 10-30 секунд после ее завершения. Они возникают в ответ на гипоксию, а в сочетании с отсутствием или понижением колебаний ЧСС, являются важным признаком дистресса плода. Переменные децелерации – различные по глубине, форме и/или продолжительности. Клинические

исследования указывают на возникновение данных децелераций вследствие частичной или полной окклюзии пуповины.

- Базальный ритм – средняя ЧСС плода за 10 мин (нормативные показатели 120-160 ударов в мин.)

- Вариабельность сердечного ритма плода - количество отклонений от базального ритма в минуту. В норме данный показатель составляет 5-25 ударов/минуту. Наличие вариабельного ритма является показателем нормальной регуляции ЧСС плода со стороны симпатической и парасимпатической ЦНС и отсутствия гипоксии головного мозга. Острая гипоксия может привести к значительному повышению ЧСС.

Стоит отметить, что при применении некоторых медикаментов может наблюдаться сниженная вариабельность. Например, при приеме седативных препаратов (галогенсодержащие анестетики, барбитураты, пропофол, бензодиазепины), местных анестетиков, наркотических анальгетиков, антихолинергических препаратов и т.д.

- Амплитуда осцилляций - величина отклонений от базального ритма.

Основываясь на этих параметрах, предложены балльные классификации КТГ: (таблица 1) [27].

Таблица 1

Шкала оценки сердечной деятельности плода во время беременности (в модификации Г.М. Савельевой)

| Параметр | | Балльная оценка | | |
|--------------------|----------------------------|-----------------------------------|--|------------------------|
| | | 0 | 1 | 2 |
| ЧСС | Базальная ЧСС | <100 | 100–120 | 120–160 |
| | | >180 | 160–180 | – |
| Вариабельность ЧСС | Частота осцилляций в 1 мин | <3 | 3–6 | >6 |
| | Амплитуда осцилляций | 5 или синусоидальная | 5–9 или >25 | 10–25 |
| Изменения ЧСС | Акцелерации | Отсутствуют | Периодические | Спорадические |
| | Децелерации | Поздние длительные или переменные | Поздние кратковременные или переменные | Отсутствуют или ранние |

В современном акушерстве наиболее широко используется несколько классификаций КТГ: Американского общества акушеров-гинекологов (ACOG), Королевского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG) и всемирной федерации акушерства и гинекологии (FIGO). Все три типа объединяет разделение КТГ на нормальную, сомнительную и патологическую. Иногда выделяют еще один вид кривой – претерминальную (таблица 2) [178].

Таблица 2

Классификация кардиотокографии по FIGO

| | | | |
|----------------------------|---|---|---|
| Нормальная КТГ | ЧСС 110-150 уд. в мин | Вариабельность 5-25 Акцелерации | Ранние децелерации Неосложненные вариабельные децелерации <60 сек и <60 уд в мин |
| Сомнительная КТГ | 100-110 уд. в мин 150-170 уд. в мин Короткие эпизоды брадикардии | 25 без акцелераций < 5 уд. в мин >40 мин | Неосложненные вариабельные децелерации < 60 сек и > 60 уд. в мин |
| Патологическая КТГ | 150-170 уд. в мин и сниженная вариабельность > 170 уд в мин Персистирующая брадикардия | < 5 уд в мин >60 мин Синусоидальный ритм | Осложненные вариабельные децелерации длительностью >60 сек Повторяющиеся поздние децелерации |
| Претерминальная КТГ | Сниженная вариабельность и реактивность КТГ, наличие или отсутствие децелераций или брадикардия плода | | |

Несмотря на широкое использование метода, достоверность и частота ложно-отрицательных результатов остается предметом дискуссий [10, 158]. Во многих отечественных и зарубежных исследованиях отмечается субъективность метода, а также затрудненная интерпретация результатов. Так, при сомнительных кривых расхождения диагноза отмечаются в 50-60%, а общая частота ошибочного диагноза варьирует от 34 до 75% [168].

Одним из основоположников метода в нашей стране В. Н. Демидовым была внедрена система автоматизированной компьютерной кардиотокографии (АККТГ) [10, 11, 117, 178]. Это было сделано для возможной минимизации ошибок в расшифровке кривых. В АККТГ авторы предложили разделить кривую по следующим параметрам: 0 - 1,0 - плод здоров, 1-1,99 – начальные нарушения состояния плода, 2,0-

2,99 – выраженные нарушения состояния плода, 3,0-4,0 – критическое состояние плода, требующее экстренного родоразрешения. По данным разработчиков метода, это изобретение позволило снизить перинатальную смертность. С другой стороны, использование АККТГ не всегда возможно в течение родов, особенно во втором периоде. Кроме того, АККТГ не может учитывать клиническую ситуацию.

Н. Gonçalves с соавт. (2006) сравнили показатели КТГ при различных настройках мощности прибора: 4 мГц и 2 мГц. Исследование показало, что выбранные настройки кардиотокографа могут значительно видоизменять кривую [130].

В современном акушерстве не существует единого мнения относительно необходимости постоянного мониторинга плода в родах. С одной стороны, некоторые специалисты полагают, что непрерывная кардиотокография увеличивает вероятность гипердиагностики, и, вследствие этого, увеличивается частота оперативного родоразрешения [46]. Вследствие этого В. Harvey (2004) в клинических протоколах для США предлагает использование данной методики только у беременных из группы высокого риска (гипотрофия плода, преэклампсия, угроза в течение беременности и т.д.) [124]. По мнению J. Hornbuckle с соавт. (2000), постоянное использование КТГ в родах значительно ограничивает движения пациентки [59].

С другой стороны, некоторые авторы говорят, что применение данного метода позволяет своевременно диагностировать гипоксию плода и скорректировать тактику ведения родов. В рандомизированных исследованиях было показано, что постоянная КТГ не влияет на перинатальный исход [120].

В последнем кокрановском мета-анализе было проанализировано 37000 наблюдений. В результате, авторы доказали, что непрерывная КТГ в течение родов не снижает перинатальную смертность, однако при

этом значительно уменьшается риск тяжелых неврологических осложнений у новорожденных. В то же время при этом повышается частота кесаревых сечений (в 1,6 раза) и влагалищных оперативных родов (в 1,2 раза) [47].

Таким образом, до сих пор вопрос о постоянном применении КТГ остается дискуссионным.

1.4.2. Допплерометрическое исследование кровотока в сосудах системы мать-плацента-плод

Еще одним распространенным методом диагностики состояния плода является доплерометрическое исследование. Чаще всего антенатально и в течение родов измеряют параметры фето-плацентарного, маточно-плацентарного кровотока и кровотока в средней мозговой артерии у плода. В настоящее время не существует единого мнения об эффективности данного метода в диагностике нарушения состояния плода. [3, 48, 122]. Доказана высокая чувствительность и специфичность доплерометрии при антенатальном применении. Что касается использования метода в родах, то здесь параметры кровотока могут варьировать в зависимости от интенсивности родовой деятельности, положения головки плода, наличия обвития пуповины и количества околоплодных вод [2]. Ряд авторов полагает, что доплерометрия обладает низкой чувствительностью в диагностике гипоксии плода [13, 94, 116].

Одним из первых авторов подобных исследований стал I.P.Stuart с соавт. (1993). Он не выявил достоверных отличий в фето-плацентарном кровотоке (ФПК) у плодов, рожденных с нормальной оценкой по Апгар и у плодов с гипоксией [188].

A. Funk с соавт. (1995) предложили использование цветового доплеровского картирования для диагностики обвития пуповины. Они

предположили, что данные об особенностях пуповины имеют важное значение для ведения родов. В этой работе не проводили измерение параметров кровотока в родах [189].

F. Y. Chan с соавт. (1994) оценил взаимосвязь кровотока в родах, была выявлена положительная корреляция между снижением ФПК и наличием гипотрофии, однако с исходом родов корреляции не было. Также у метода была показана низкая положительная прогностическая ценность [204].

L. Eslamian и коллеги (2011) изучили пульсацию вены пуповины у плодов, на КТГ которых регистрировались децелерации в течение родов. В группе с патологической КТГ в 23,1% наблюдений была зарегистрирована патологическая пульсация пуповины. В группе контроля таких эпизодов не отмечали. Частота оперативных родоразрешений и оценка по Апгар также значительно различались (90% vs 14,7% и 16,7% vs 5% соответственно) [104]. Аналогичные результаты были показаны ранее в работе M. Sakai с соавт. (1997) [91].

C. Siristatidis с соавт. (2005) также проанализировали взаимосвязь кровотока в пуповине и перинатальным исходом. Кроме того, авторы оценили и корреляцию показателей доплерометрии и пульсоксиметрии. Было показано, что при снижении сатурации менее 30% и в течение 2 минут и более отмечалось значительное повышение пульсационного индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР) в артериях пуповины [49].

D. Kassanos с соавт. (2003) показали, что при наличии гипоксии плода происходит усиление кровотока в средней мозговой артерии. При снижении сатурации плода было показано значительное снижение ПИ и ИР в средней мозговой артерии [192].

J. Morales-Roselló с соавт. (2014) проанализировав 528 наблюдений в доношенном сроке беременности, пришли к выводу, что перед родами у доношенных плодов отмечается физиологическое снижение кровотока

в средней мозговой артерии. Авторы предполагают, что это вариант адаптации плода к предстоящим родам [165].

Таким образом, в отечественной и зарубежной литературе есть работы, посвященные измерениям кровотока практически всех важных сосудов плода: артерия пуповины, средняя мозговая артерия, венозный проток, маточные артерии, однако убедительных данных о корреляции данных и их нормативах в течение родового процесса по-прежнему не представлено, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение возможностей использования доплерометрии для фетального мониторинга в родах.

1.4.3. Прямая электрокардиография плода

Впервые скальп-электрод для инвазивной ЭКГ был разработан в 1960-х гг., это привело к проведению исследований, изучающих изменения на фетальной ЭКГ и их взаимосвязь с течением и исходом родов [24, 33, 39 – 41, 66, 86, 101, 109, 115, 147-149].

В 60-70- гг. проводили определение электрической оси сердца (ЭОС) по S.Larks с соавт. [138]. E. Symonds с соавт. предложили использование векторкардиографии по методу S. Larks с соавт. и установили зависимость между электрической осью сердца и наличием ацидоза у плода [190].

В дальнейшем в мире продолжили разработку аппаратов, регистрирующих прямую ЭКГ плода, изменили качество электродов, улучшили приборы, изобрели автоматический анализ кривой. В настоящее время прямая ЭКГ – широко распространенный метод диагностики состояния плода в родах.

Для улучшения фетального мониторинга в течение родов, специалистами из Швеции был внедрен новый прибор, осуществляющий автоматический анализ ST-сегмента

электрокардиограммы плода (ЭКГ) и соотношения T/QRS в отличие от предыдущих аппаратов, регистрирующих только кривую.

Анализатор сегмента ST – STAN – включает в себя спиральный электрод, устанавливаемый подкожно на подлежащую часть, систему для заземления и прибор, который осуществляет запись кардиотокограммы и прямой ЭКГ плода в течение родов. С помощью данной системы происходит непрерывный мониторинг состояния плода в течение родов. Все изменения в сегменте ST автоматически фиксируются на графике

Данный прибор показывает подъем сегмента ST и T-волны, как маркеров дистресса. У взрослых пациентов ST-анализ используют для диагностики сердечной недостаточности. В акушерстве применяют аналогичный принцип. Для оценки статуса плода был выбран именно сегмент ST, т.к. по его форме врач или акушерка, ведущая роды, может судить о состоянии сердечной мышцы плода в течение родового процесса. При начинающемся дефиците кислорода происходит выброс катехоламинов в кровь плода, вследствие этого происходит подъем сегмента ST и волны T, а также увеличение соотношения T/QRS, отображаемом на приборе, как ST-событие (рисунок 1). Также использование именно этого соотношения авторы объясняют тем, что T-волна и ST-сегмент отображают процессы реполяризации в клетках миокарда. Данный этап сердечного цикла энергозависим, вследствие чего сердечный цикл является примером «негативного потребления энергии», который при невозможности использовать аэробный метаболизм переходит на анаэробный механизм [172-174].

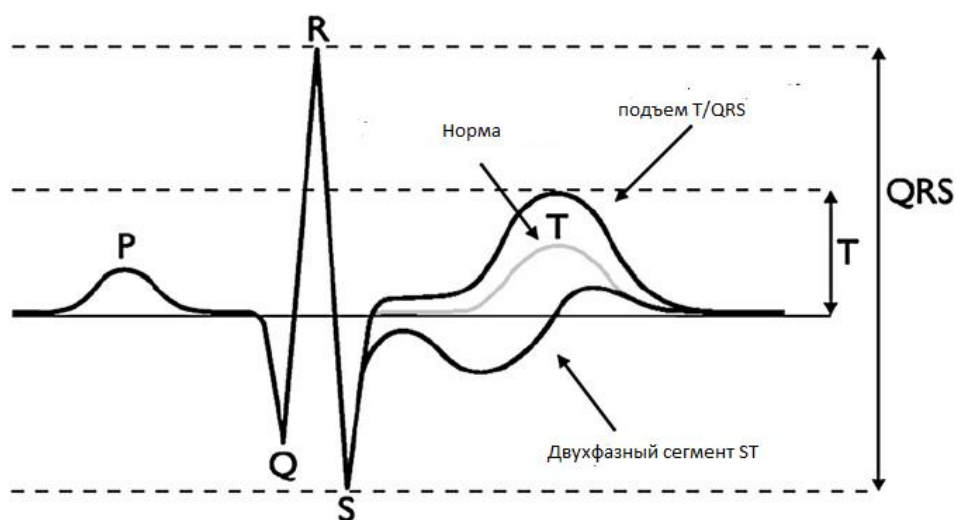


Рисунок 1. Нормальный сегмент ST и изменения на ЭКГ, вызванные дефицитом кислорода и ишемией миокарда

В родах акушеры иногда регистрируют повышение соотношения T/QRS. Увеличение этого соотношения и возврат к исходному в течение 10 минут называется эпизодическим. Степень изменения соотношения отражает степень выраженности страдания плода. Клинически данное событие должно анализироваться с учетом данных кривой КТГ. Появление этого эпизода говорит о кратковременной гипоксии, при этом у плода сразу включаются компенсаторные механизмы, и снабжение органов кислородом восстанавливается, вследствие чего происходит нормализация кривой ЭКГ.

Также на ЭКГ плода может регистрироваться подъем базальной линии. Интерпретация этого показателя также зависит от типа кривой КТГ. Повышение уровня базальной линии более чем на 0,05 происходит при активации анаэробного метаболизма в ответ на действие гипоксии.

Периодически на электрокардиограммах отмечается двухфазный сегмент ST (рисунок 1). По мнению А. В. Михайлова и соавт. (2001) [5], двухфазный сегмент ST наблюдается при ишемии кардиомиоцитов в отсутствие компенсаторных реакций или при снижении адаптационных возможностей плода. Иногда двухфазный интервал ST регистрируют при пороках сердца или при наличии внутриутробной инфекции, т.к.

именно в этих случаях снижена способность клеток миокарда отвечать на развитие гипоксии выбросом адреналина и утилизацией запасов гликогена.

Существует три типа двухфазных интервалов ST:

- 1 тип - весь сегмент ST располагается выше изолинии;
- 2 тип – часть сегмента ST пересекает изолинию;
- 3 тип - весь сегмент ST располагается ниже изолинии.

При увеличении степени гипоксии и снижении функции миокарда наблюдается сдвиг от 1 типа к 2 и 3.

Как и все инструментальные методы прямая ЭКГ имеет некоторые ограничения и противопоказания в использовании. Данную методику не рекомендуется осуществлять ранее, чем в 36 недель. Кроме того, технически невозможно выполнить подключение электрода при целых околоплодных водах, соответственно одним из условий является раннее, преждевременное или своевременное излитие вод. Не существует единого мнения относительно использования данного прибора у пациенток с хронической гипоксией плода. Вероятно, плод уже адаптирован к гипоксии, соответственно, в течение родов у него не будут зафиксированы изменения на прямой ЭКГ.

В литературе отсутствуют убедительные данные об использовании анализатора ST-сегмента у плодов с врожденными пороками сердца, особенно с той группой, которая влияет на проводящую систему сердца (блокада пучка Гиса, аритмия). Данный прибор недостаточно оснащен для мониторинга плодов при многоплодной беременности.

Важным противопоказанием к использованию ST-анализатора является наличие у матери тяжелой экстрагенитальной патологии, а также клинических признаков хориоамнионита или инфекции половых путей, т.к. в связи с инвазивностью метода, повышается риск инфицирования плода.

Как у любого инструментального метода, у прямой электрокардиографии также есть свои осложнения. В некоторых работах ранее указывались скальп-абсцессы, кровотечения из мягких тканей кожи головки плода, некрозы, сепсис, частота которых, по разным данным, составляла 0,6-6,4% [119, 154, 169, 216], однако все эти работы датированы 60-80 гг. и, по-видимому, связаны с типами электродов и состоянием флоры матери. В настоящее время в литературе практически не указываются осложнения как со стороны плода, так и женщины.

При проведении ЭКГ плода возможна неправильная интерпретация кривой. Это связано с наложением импульсов матери и плода в ЭКГ при антенатальной или интранатальной гибели плода или появлением материнских импульсов в нормальной форме кривой плода при неправильном наложении скальп-электрода [132].

Таким образом, прямая ЭКГ на сегодняшний день является широко распространенным информативным методом оценки состояния плода в родах, однако, учитывая множество противоречивых данных об эффективности этой методики по сравнению с КТГ, необходимо дальнейшее изучение этого диагностического метода.

1.4.4. Фетальная пульсоксиметрия

Также для мониторинга за плодом в течение родов может быть использована пульсоксиметрия, при которой используется спектрофотометрия для определения ЧСС и сатурации кислородом в зависимости от разной абсорбции инфракрасных лучей оксигемоглобином и дезоксигемоглобином [88]. Впервые этот способ наблюдения за плодом был внедрен в 1980-х гг., а первые исследования были опубликованы в 2000 г. Т. J. Garite с соавт. [52].

В родах при пульсоксиметрии используют специальный датчик при проведении влагалищного исследования. Акушер способен оценить

сатурацию плода в течение 2-4 мин при условии открытия шейки матки 3 см и более. D. Vardon [210] отмечает, что применение пульсоксиметрии позволяет значительно снизить частоту инвазивных процедур в родах, однако данный метод не снижает частоту оперативных родов и не улучшает перинатальный исход.

На сегодняшний день доказана корреляция между сатурацией кислорода $<30\%$ и снижением значений pH в артериальной крови плода менее 7,13 [113]. С другой стороны было доказано, что при снижении SpO₂ менее 30% наблюдается уменьшение pH при заборе крови из подлежащей части плода менее 7,2, однако сразу после родов pH из артерии был в пределах нормы. Авторы полагают, что это связано с дефектом забора крови или дефектом измерения pH в малом количестве образца. Общая чувствительность фетальной пульсоксиметрии в диагностике гипоксии составила 40% [199].

В зарубежной литературе описано 6 рандомизированных контролируемых исследований этого метода, однако отмечаются трудности в интерпретации результатов, т.к. авторы использовали единый кардиотокограф, т.к. классификация снижения сатурации различалась [52, 67, 99, 112, 136, 206].

В современном акушерстве данный способ диагностики пока не включен в протокол антенатального мониторинга американского общества акушеров-гинекологов (ACOG) из-за низкой чувствительности, но методика продолжает изучаться.

1.4.5. Фетальная эхокардиография плода

Еще одним инструментальным методом диагностики состояния плода является фетальная эхокардиография (ЭхоКГ) и определение индекса Тея. Т. Miyake с соавт. (2001) сравнили показатели ЭхоКГ у плодов с диагностированной задержкой роста, сахарным диабетом.

Авторы показали, что у основной группы отмечались снижения пиковых значений кровотока при ЭхоКГ во время сокращения предсердий и ранней диастолы желудочков [145].

T. Tsutsumi с соавт. (1999) проанализировали миокардиальный индекс Тея в аналогичных группах [181]. Этот индекс – сумма времен изоволюметрического сокращения и изоволюметрического расслабления, деленная на время выброса желудочка [54, 65, 92, 93, 106, 151, 162, 180, 195]. По мнению авторов, до 27 недель гестации данный показатель остается неизменным, однако после 27 и до 40 недель у плодов с задержкой роста или при наличии сахарного диабета у матери отмечалось значительное снижение этого индекса.

A.L. Müller с соавт. (2010) провели сравнительный анализ индекса Тея у плодов в сроке 34 недели беременности при преждевременном излитии вод. Авторы показали, что при излитии вод и последующем развитии системного воспалительного ответа или хориоамнионита отмечалось значительное увеличение этого индекса [146]. Аналогичные результаты получили R.Romero с соавт. (2004) [110].

1.4.6. Сравнение инструментальных методов фетального мониторинга в родах

Группа авторов во главе с I. Amer-Wählin [50] провели сравнительный анализ использования КТГ и ЭКГ плода в родах. В основной группе авторы отметили значительное снижение частоты метаболического ацидоза. В работе P. Olofsson в группе из 7000 пациенток отношение шансов оперативного родоразрешения по острой гипоксии плода составило 0,65, развития метаболического ацидоза - 0,39, что оказалось существенно ниже, чем в группе контроля. Было показано, что комбинированное применение КТГ и анализа сегмента ST

по ЭКГ в родах повышает эффективность диагностики дистресса плода и улучшает перинатальный исход [155].

Существует мнение, что применение автоматического анализа прямой ЭКГ плода в родах способно уменьшить или полностью сократить частоту использования методов инвазивной диагностики (например, проба Залинга). Однако М. Е. Westerhuis с соавт. провели исследование КТГ и ЭКГ плода одновременно с проведением инвазивной диагностики: в первую группу вошли пациентки, для наблюдения за которыми использовали КТГ и по показаниям проводили пробу Залинга. В группу контроля были включены пациентки, у которых в родах фетальный мониторинг осуществляли с помощью КТГ и ЭКГ плода (анализ сегмента ST). Анализ полученных данных показал, что применение ЭКГ в родах не снижает частоты метаболического ацидоза и не может быть альтернативой пробе Залинга. И прямая ЭКГ, и забор крови из предлежащей части оказались одинаково эффективны, авторы не выявили достоверных различий в группах по частоте оперативного родоразрешения, оценке по шкале Апгар и наличию энцефалопатий [212, 213].

А. Salmelin с соавт. (2013), сравнив прямую ЭКГ и КТГ плода в родах, показали, что применение анализа сегмента ST в 2 раза снижает необходимость проведения забора крови из предлежащей части плода, однако не сокращает частоту развития метаболического ацидоза у плода. Частота оперативного родоразрешения в обеих группах была сопоставима [111].

Другая группа во главе с К. Ragurathy [38] показала расхождение в верификации диагноза гипоксия при применении прямой ЭКГ плода [166]. Y. Jасquetун с соавт. (2012) доказали, что автоматический анализ сегмента ST значительно повышает частоту кесарева сечения в родах. Авторы полагают, что, во-первых, это связано с элементами

гипердиагностики состояния плода, а, во-вторых, с недостаточными техническими навыками работы среднего медперсонала с приборами [133].

M. Massoud с соавт. (2012) получили аналогичные данные, однако авторы полагают, что причина ложноположительного диагноза гипоксия плода связана с тем, что в их исследовании прямая ЭКГ проводилась пациенткам высоко риска по развитию страдания плода в родах. Также было показано, что частота неправильной интерпретации КТГ составила 75% [126].

S. Potti с коллегами (2012), наоборот, полагают, что частота влагалищных оперативных родов при сравнении КТГ и ЭКГ ниже, чем при применении анализа сегмента ST [161].

K. Dokus и соавт. в 2013 году ретроспективно проанализировали 13413 родов. Было доказано, что применение новых методов (ЭКГ) повышает частоту кесарева сечения в 1,5 раза, снижает частоту самопроизвольных родов в 2 раза, однако с другой стороны эти технологии сокращают рождение детей с метаболическим ацидозом в 2 раза [90].

K. Biringer с соавт. (2011) пришли к выводу, что чувствительность и специфичность КТГ выше, чем у прямой ЭКГ плода (95% и 87% соответственно), однако последний метод оказался намного эффективнее во втором периоде родов [61]. Это связано с более качественным сигналом. Также следует учитывать, что во втором периоде родов при прохождении головки через узкую часть плоскости малого таза на кардиотокограмме могут наблюдаться неправильно интерпретируемые децелерации.

M. Valverde с соавт. (2011) провели сравнительный анализ эффективности использования фетальной пульсоксиметрии и прямой ЭКГ с анализом сегмента ST в родах [209]. В исследование были

включены 180 пациенток. Исследование показало, что частота кесарева сечения по показанию «острая гипоксия плода» значительно различалась в обеих группах: 46,7% в группе пульсоксиметрии и 30% в группе пациенток, где проводили прямую ЭКГ плода. Состояние и биохимические показатели крови новорожденного не различались. Таким образом, проведение прямой ЭКГ способно убедительно диагностировать удовлетворительное состояние плода и позволяет продолжить ведение родов через естественные родовые пути. Также данный метод значительно снижает частоту кесарева сечения по сравнению с группой пульсоксиметрии.

Таким образом, на сегодняшний день не существует единого мнения об эффективности и показаниях автоматического анализа прямой ЭКГ плода. Как мы видим, на больших выборках разные группы исследователей получают противоположные результаты, в связи с чем актуально более подробное изучение и оценка информативности этого метода.

1.4.7. Забор крови из предлежащей части плода и биохимические маркеры гипоксии

Учитывая ограничения использования метода, многие акушеры применяют другой инвазивный способ диагностики состояния плода в родах – забор крови из предлежащей части плода и последующий анализ его кислотно-основного состояния. Важно, что изменения на кривой КТГ или ЭКГ или мекониально окрашенные околоплодные воды – клинические признаки гипоксии, тогда как биохимические изменения в крови плода, подтверждающие его ацидоз, являются маркерами «истинной» гипоксии.

Впервые метод забора крови из предлежащей части был изобретен в 1962 году профессором, в честь которого и получил название - проба

Залинга. В то время, данный способ диагностики состояния плода, считался золотым стандартом, т.к. его чувствительность составляла 98-99% [64]. Для проведения анализа кислотно-основного состояния крови плода (КОС) было необходимо 30-50 мкл крови. В лаборатории экстренно проводили измерение рН и ВЕ. Критическим значением рН исследователи предложили 7,2, при этих значениях у плода начинается ацидоз, что свидетельствует о необходимости ускоренного или экстренного родоразрешения.

По мнению М. В. Федоровой [37] и Е. А. Чернухи [42] у плода в процессе родов нижняя граница рН составляет 7,25. рН от 7,24 до 7,20 является признаком преацидоза, рН менее 7,20 - ацидоз, рН равную 7,10 и ниже классифицируют как тяжелый ацидоз. К. Kruger с соавт. (1999), Е. Wiberg-Itzel с соавт. (2008) полагают, что рН в диапазоне 7,05-7,2 – преацидоз и ниже 7,05 – ацидоз [135, 215].

Стоит отметить, что иногда во время пробы отмечаются технические затруднения: недостаточная величина «разреза» кожи на подлежащей части плода, наличие пузырьков воздуха в капилляре, гиперкоагуляция крови, малый объем крови для исследования. Таким образом, несмотря на высокую чувствительность, у данной методики отмечалось от 11 до 20% ошибочных результатов в связи с дефектом забора [202]. Н. Sabir в 2010 описал клиническое наблюдение, когда в родах после проведения забора крови из головки плода у новорожденного развился геморрагический шок. Источником кровотечения оказались два разреза на коже подлежащей части [160].

Интересно, что определение рН и дефицита оснований не позволяет провести дифференциальную диагностику между метаболическим и респираторным ацидозом, что, соответственно, затрудняет определение этиологии гипоксии и дальнейшую тактику ведения новорожденного [140, 215].

Еще одним недостатком метода является количество необходимой крови для проведения исследования. 30-50 мкл – достаточно большой объем для получения из подкожного разреза.

В последующем в акушерстве возникла необходимость поиска новых маркеров гипоксии, обладающих такой же высокой чувствительностью в определении гипоксии, как рН, но при этом техника методики должна была обладать высокой воспроизводимостью. Одним из предложенных маркеров стал лактат.

Лактат – молочная кислота – конечный продукт гликолиза. В норме основной источник лактата в плазме – эритроциты. При аэробной нагрузке лактат выходит из мышц, метаболизируется в печени, в почках и сердце. В условиях гипоксии метаболизм переключается на анаэробный путь, происходит повышение образования лактата и уменьшение скорости его распада или элиминации. Накопление лактата может уменьшить рН крови и снижает концентрацию бикарбоната, приводя к метаболическому ацидозу. В зависимости от концентрации лактата, возможно определение степени ишемии тканей. Существует прямая корреляция между концентрацией лактата в крови и тяжестью гипоксии. Большим преимуществом данной методики является объем крови, необходимый для исследования – 5 мкл, что в 6-10 раз меньше, чем в пробе Залинга с определением рН [69, 98, 152, 177].

При гипоксии развивается ишемия ряда важных органов плода, в том числе миокарда. В результате этого в кровь выделяются метаболиты, аналогичные тем, которые диагностируют в крови человека при инфаркте миокарда.

Натрийуретический пептид является одним из таких маркеров ишемии. Существуют два основных типа этого гормона – мозговой и предсердный. Это кардиальные белки, обладающие широким спектром биологических эффектов [82]. Эти маркеры используются в кардиологии

у пациентов с кардиомиопатиями, ишемической болезнью сердца и т.д. Они показывают степень поражения миокарда [129]. Имеются данные о корреляции повышенной концентрации предсердного и мозгового Натрийуретических пептидов и состоянием новорожденного, однако это единичные исследования, проведенные на небольших выборках [68, 150].

С. Chu с соавт. (2009) доказали рост этого пептида у новорожденных от матерей с сахарным диабетом 1 типа. У всех детей отмечалась диабетическая кардиомиопатия [73].

Т. Kanbe соавт. (2009) проанализировали связь между концентрацией этих пептидов и исходом родов. Было показано, что концентрация мозгового Натрийуретического пептида в крови новорожденного возрастает при преждевременных родах, наличии дистресса плода или задержке его развития. Также была отмечена повышенная концентрация белка при двойне, что было расценено, как хронический стресс для плодов [63]. Аналогичные показатели были получены в работе F. Garofoli с соавт. (2012) [211].

Было проведено другое исследование, авторы которого выявили рост уровня пептида при кесаревом сечении по сравнению с родами через естественные родовые пути [70].

Существует также гипотеза, что эти белки могут быть маркерами скрытого стресса плода, который может проявиться позже.

W. J. Seong с соавторами в 2010 провели анализ зависимости другого белка и перинатального исхода. Ученые изучили концентрацию про-Натрийуретического пептида (NT-proBNP) в вене пуповины и сравнили данные с концентрацией рН новорожденного. Была доказана обратная корреляция этого белка с низкой оценкой по шкале Апгар, сроком гестации и концентрацией рН. Авторы сделали вывод, что рост

этого пептида – маркер гипоксии плода [179]. Также обратную зависимость NT-proBNP и pH выявили V.N. Costa с соавт. (2013) [80].

E. Lechner (2009) изучив этот же белок показал, что при наличии врожденной аномалии сердца у плода, концентрация этого пептида значительно возрастает (до 16000-19000 пг/мл), в то время как в норме она составляет 150-300 пг/мл [51].

Еще одним возможным маркером ишемии жизненно важных органов является тропонин. Тропонин – регуляторный белок, состоящий из трех субъединиц и участвующий в процессе мышечного сокращения. T. Güneş с соавт. в 2005 сравнили концентрацию тропонина T у здоровых новорожденных и у детей, рожденных в асфиксии средней и тяжелой степени. Было показано, что у последних концентрация тропонина T в 2-4 раза превышала концентрацию у здоровых детей и оставалась высокой на протяжении первых 3-7 суток жизни. Авторы предположили, что увеличение тропонина – результат ответной компенсаторной реакции на ухудшение кровообращения и ишемию миокарда [200].

Сходные результаты были получены в исследовании G. Türker (2004) и M. Szymankiewicz (2005) [78, 205].

V. Stefanovic (2005) выявил увеличение этого белка при гипоксии не только в пуповинной крови, но и в амниотической жидкости до родов [184].

J. C. Moller с соавт. (1998) измеряли оба параметра и было выявлено, что при асфиксии новорожденного уровень тропонина в пуповине в два раза превышала аналогичные значения в предыдущем исследовании 0.37- 0.39 пг/мл [208].

R. Shiva с соавт. в 2013 выявили корреляцию между наличием поздних глубоких децелераций, ростом тропонина и перинатальным исходом [182].

N. Narin с соавт. показали, что концентрация тропонина Т повышается не только при асфиксии плода, но и при наличии преэклампсии у матери [84].

R. M. Nomura в 2011 выявили повышение тропонина у недоношенных новорожденных, с подтвержденным диагнозом фетоплацентарная недостаточность [118].

N. Iacovidou с соавторами (2007) сравнили концентрацию тропонина I у плодов, родившихся с оценкой по Апгар 9-10 баллов и у новорожденных, рожденных в асфиксии. Авторы не получили достоверных отличий в группах и пришли к выводу, что у плодов в последней группе не отмечалось ишемии миокарда [159].

Таким образом, на сегодняшний день невозможно утверждать, что тропонин - маркер ишемии миокарда плода, т.к. лабораторные методики не позволяют четко дифференцировать материнский и фетальный белок. Натрийуретический пептид более специфичен и не имеет такого количества подтипов, возможно, именно этот белок более информативен для оценки состояния миокарда плода.

1.4.8. Сравнение биохимических маркеров

Множество исследований отечественных и зарубежных авторов посвящено сравнению прогностической ценности рН и лактата в определении гипоксии плода.

E. Wiberg-Itzel с соавт. (2008) сравнили информативность определения рН и лактата в образце крови из кожи головки плода при гипоксии. Исследуемая выборка составила 2992 пациентки. При проведении забора крови из подлежащей части плода рандомизированно определяли концентрацию рН или лактата. Также для оценки состояния плода использовали прямую ЭКГ и КТГ. Результаты проведенного исследования показали, что частота диагностики

метаболического ацидоза не зависит от метода наблюдения за плодом в родах. Определение концентрации лактата оказалось сопоставимо с определением рН, однако в первом случае требуется намного меньше крови. Частота оперативных родов, перинатальный исход и частота реанимационных мероприятий в родзале не различались в обеих группах. Также авторы отметили, что комбинация методов не приводит к улучшению диагностики гипоксии, однако значительно повышает частоту кесарева сечения [215].

S. L. Rubak с соавт. (2010) провели сравнительный анализ показателей КОС в венозной и артериальной крови новорожденного. Было выявлено, что концентрация лактата и CO_2 выше в артериальной крови. Также была выявлена положительная корреляция между продолжительностью второго периода родов, концентрацией лактата и перинатальным исходом [175].

H. O. Nemed (2013) выявил, что лактат является эффективным маркером для диагностики рождения детей с низкой оценкой по шкале Апгар [123]. Авторы продолжают исследование новорожденных с ацидозом и мониторируют их дальнейшее развитие.

Похожие исследования были проведены L. Nordström (2004), R. Ramanah и соавт. (2005) и С. E. East (2010) [98, 152, 167]. С. E. East с соавт в результате мета-анализа 3500 наблюдений выявили, что концентрация лактата более информативна в верификации диагноза гипоксия, чем рН крови [98].

T. Linet и соавт. (2002) при сравнении концентрации лактата и дефицита оснований и рН, показали, что лактат больше коррелирует с исходом и дефицитом оснований, чем рН [105].

L. Nordström (2006) и A. Paris, S. Maurice-Tison (2011) доказали, что оба метода одинаково эффективны и сопоставимы по чувствительности и прогностической ценности [153, 157].

Очень важно, что ни измерение лактата, ни рН, ни дефицита оснований не способно предотвратить развитие серьезного осложнения беременности и родов, как детский церебральный паралич (ДЦП).

К. Kruger и соавт. (1999) полагают, что повышение концентрации лактата коррелирует с частотой гипоксической и ишемической энцефалопатии [135].

Таким образом, на сегодняшний день не существует единого мнения о корреляции повышенной концентрации лактата и последующих перинатальных осложнений, в связи с чем актуальны новые исследования этого вопроса.

1.5. Перспективы развития диагностических методов

Как показала работа С. L. Whitehead, W. T. Teh (2013), в материнской крови присутствуют фрагменты плацентарной мРНК и могут быть неинвазивными биомаркерами различных осложнений беременности и родов. Анализ крови пациентки в течение беременности и родов может предсказать развитие таких осложнений, как нарушение состояния плода и задержка его роста. Они также анализировали образцы крови женщины и исход родов. Было доказана корреляция мРНК, индуцированной гипоксией, в крови матери и степенью гипоксии плода [74, 214].

Перспективным методом для диагностики гипоксии и оценке его компенсаторных возможностей, возможно, станет работа М. С. Tissot van Patot (2010) [127]. Авторы изучили связывающую способность плаценты к гипоксическому транскрипционному фактору (HIF). Было показано, что при наличии пониженного парциального давления кислорода (на высоте 3100 м) в структуре плаценты повышается концентрация антиоксидантов, фосфокреатинина и минимальное количество свободных аминокислот. Авторы сделали вывод, что при

гипоксии в плаценте происходит ишемия, аналогичная инфаркту, однако у плода включаются защитные механизмы.

Одной из наиболее новых наук является метаболомика – это изучение клеточных низкомолекулярных метаболических профилей, являющихся специфическими для тех или иных процессов [83]. Изучаемые метаболиты позволяют полностью оценить функции клетки, ткани или всего организма [55, 72]. Впервые изучение метаболомов во время беременности начали в 1960-х гг. [53, 60, 96, 127, 144].

В настоящее время описаны метаболомы в плазме и моче беременных женщин [57, 85, 114, 141, 171], имеются сообщения о метаболомном анализе амниотической жидкости [44, 125, 128, 142, 143, 203] и плаценты [96, 127, 170]. Эти исследования в основном посвящены ранней и поздней преэклампсии, а также синдрому задержки роста плода. Здесь гипоксия изучалась только как причина развития этих патологий, а не в качестве исхода родов.

D. Favretto с соавт. [79] выявили корреляцию в наличии пониженной концентрацией фенилаланина, триптофана и глутамата у плодов с задержкой роста плода. В. Н. Walsh и коллеги [198] проанализировали метаболомный профиль у плодов, рожденных с асфиксией, в течение первых суток. У этих новорожденных 5 метаболитов (2 ацилкарнитина, 1 глицерофосфолипид и 2 аминокислоты) коррелировали со степенью асфиксии и тяжестью неонатальной энцефалопатии.

Все эти исследования демонстрируют, что метаболомика - неинвазивная перспективная методика, позволяющая лучше изучить патогенез различных заболеваний в акушерстве и неонатологии. Применение метаболомики, возможно, позволит разработать новые скрининговые тесты и в дальнейшем снизить частоту перинатальных осложнений.

Таким образом, обзор современной литературы показывает, что на сегодняшний день существует множество методов оценки состояния плода в родах. Наиболее доступные и широко распространенные – прямая ЭКГ плода и стандартная КТГ, однако, несмотря на множество исследований, сравнивающих обе методики, данные об их эффективности, чувствительности и специфичности по-прежнему противоречивы. Остается не решенной проблема мониторинга плода во втором периоде родов, существуют вопросы в биохимической интерпретации и верификации гипоксии, а также встречаются противоположные мнения о корреляции биохимических маркеров гипоксии и инструментальных методик.

Таким образом, обзор современной литературы свидетельствует об актуальности поиска эффективных методов диагностики гипоксии плода в родах, необходимо поиск маркеров ацидоза плода для оптимизации тактики ведения родов с целью улучшения прогноза для жизни и здоровья новорожденных. Данная проблема остается крайне значимой как в научном, так и практическом акушерстве и неонатологии. Сравнение наиболее удобных, минимально инвазивных и легко воспроизводимых диагностических методов для наиболее ранней и достоверной оценки состояния плода в родах с целью улучшения прогноза для жизни и здоровья новорожденных остается актуальным вопросом и требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели исследования и реализации поставленных задач проведено проспективное рандомизированное (методом случайных чисел) исследование, в которое были включены 530 беременных, в дальнейшем в 50 наблюдениях были отмечены нарушения проводимости сигнала ЭКГ, в окончательную работу вошли 480 женщин и 480 новорожденных, из них:

1. 215 женщин, обследованных и родоразрешившихся в Центре в 2010-2013 годы составили основную группу, в которой интранатальный мониторинг осуществляли с помощью комбинированного использования КТГ и прямой ЭКГ плода; рандомизацию осуществляли после излития околоплодных вод
2. 265 беременных в течение родов у которых применяли стандартную кардиотокографию, составили группу сравнения; рандомизацию осуществляли после излития околоплодных вод
3. В исследование были включены 215 новорожденных от женщин основной группы и 265 – из группы сравнения.

Критерии включения для пациенток в основную группу:

- Одноплодная беременность
- Головное предлежание
- Открытие шейки матки 2 см и более
- Отсутствие плодного пузыря
- Информированное согласие пациентки

В группу сравнения критерии включения были аналогичными.

Критерии исключения:

- Врожденные пороки развития у плода
- Тяжелая экстрагенитальная патология у матери

- Хроническая гипоксия плода по данным антенатальных методов функциональной диагностики
- Многоплодная беременность
- Тазовое предлежание, поперечное или косое положение плода
- Хориоамнионит или подозрение на внутриутробное инфицирование плода
- Наличие абсолютных или относительных показаний к операции кесарева сечения
- ПСП более 3,0 по данным кардиотокографии
- Наличие «0» или отрицательного кровотока в артерии пуповины у плода по данным антенатальной доплерометрии

2.1. Клиническая характеристика обследованных женщин

Одной из наиболее актуальных задач в настоящее время остается определение факторов, вызывающих развитие гипоксии плода в родах. В связи с чем необходим и крайне важен детальный анализ наследственности, данных анамнеза, состояние соматического и репродуктивного здоровья женщины, особенностей течения беременности.

Средний возраст женщин основной группы составил $29,3 \pm 4,9$ лет. В группе сравнения средний возраст беременных составил $30,2 \pm 5,2$ лет. Нами не было выявлено межгрупповых различий в исследуемой выборке ($p=0,072$).

В возрасте до 20 лет было 6,0% (29) женщин, в возрастном интервале от 21 до 24 лет – 24,5% (118), от 25 до 29 лет - 30% (144), от 30 до 34 лет – 24,6% (118), от 35 до 39 лет – 12,6% (60), более 40 лет – 2,3% (11) женщин. Как видно из приведенных данных, подавляющее число наблюдаемых беременных (84%) были в возрасте менее 35 лет (таблица 3).

Таблица 3

Распределение обследованных женщин по возрасту

| Возраст (лет) | до 20 | | 21-24 | | 25-29 | | 30-34 | | 35 -39 | | 40 и более | |
|---------------------------------------|-------|-----|-------|------|-------|------|-------|------|--------|------|---------------|-----|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Группа ЭКГ+КТГ (n=215) | 18 | 8,3 | 51 | 23,7 | 62 | 28,8 | 54 | 25,1 | 25 | 11,6 | 5 | 2,3 |
| Группа КТГ (n=265) | 11 | 4,1 | 67 | 25,2 | 82 | 30,9 | 64 | 24,1 | 35 | 13,2 | 6 | 2,2 |

Самая многочисленная группа – пациентки 25-29 лет (28,8% и 30,9% соответственно), далее примерно с одинаковой частотой пациентки 20-24 года и 30-34 года (23-25%) и меньше всего в обследованной выборке было пациенток до 20 лет и после 40. Таким образом, наибольшая часть выборки была в диапазоне 20-34 года. Статистического различия по возрасту беременных между группами выявлено не было ($p=0,072$).

Нами также был проведен анализ индекса массы тела пациенток перед родами (таблица 4).

Таблица 4

Распределение обследованных женщин в зависимости от массы тела

| ИМТ (кг/м ²) | Менее 18 | | 18-21 | | 21-24 | | 25-29 | | Более 30 | |
|---------------------------------------|----------|-----|-------|------|-------|------|-------|------|----------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Группа ЭКГ+КТГ (n=215) | 18 | 8,3 | 29 | 13,4 | 84 | 39,0 | 66 | 30,6 | 18 | 8,3 |
| Группа КТГ (n=265) | 15 | 5,6 | 36 | 13,5 | 80 | 30,1 | 99 | 37,3 | 35 | 13,2 |

Проанализировав массу тела пациенток, включенных в исследование, было выявлено, что более чем у половины женщин ИМТ был более 21 кг/м², а больше чем у трети ИМТ превышал 25 кг/м². Средняя масса тела в группах не различалась и составила 73,80 ±2,32 кг и 71,2 ±3,75 кг в группах ЭКГ+КТГ и КТГ соответственно (p=0,081). Средний рост - 164,63 ±5,17см и 162 + 9,25 см соответственно (p=0,062).

Анализ наследственности в исследуемой выборке выявил, что почти половина пациенток имели отягощенную наследственность, особенно по сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. Наиболее редкими в семейном анамнезе были болезни крови. Достоверных межгрупповых различий выявлено не было (таблица 5).

Таблица 5

Особенности наследственности исследуемой выборки

| Наследственность | Группа ЭКГ+КТГ n= 215 (%) | Группа КТГ n=265 (%) |
|----------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Сердечно-сосудистые заболевания* | 44 (20,5%) | 63 (23,7%) |
| Онкологические заболевания** | 38 (17,6%) | 36 (13,5%) |
| Сахарный диабет | 10 (4,6%) | 17 (4,4%) |
| Болезни крови*** | 2 (0,9%) | 0 |

* инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца

** рак желудка, кишечника, щитовидной железы, молочной железы, матки, эндометрия

*** анемия, болезнь Виллебранда, хронический лейкоз

p=0,068 по сравнению с группой КТГ

Особое внимание мы уделили экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток, т.к. она может влиять на состояние плода в течение родов (например, анемия, заболевания почек и т.д.) (таблица 6).

Таблица 6

**Структура перенесенных соматических заболеваний у
обследованных женщин**

| Экстрагенитальные заболевания | Группа ЭКГ+КТГ (n=215) | | Группа КТГ (n=265) | |
|---|---------------------------|------|--------------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Легких и верхних дыхательных путей | 184 | 85,6 | 190 | 71,6 |
| Желудочно-кишечного тракта | 27 | 12,5 | 31 | 11,7 |
| Сердечно-сосудистой системы | 8 | 3,7 | 12 | 4,5 |
| Мочевыделительной системы и аномалии развития мочеполовой системы | 48 | 22,1 | 64 | 24,2 |
| Щитовидной железы | 17 | 7,9 | 12 | 4,5 |
| Органов зрения | 12 | 5,5 | 13 | 4,9 |
| Нервной системы | 15 | 6,9 | 27 | 10,1 |
| Костной и мышечной систем | 7 | 3,2 | 6 | 2,2 |
| Анемия | 13 | 6,0 | 15 | 5,6 |
| Оперативные вмешательства | 23 | 10,7 | 37 | 13,9 |

$p=0,07$ по сравнению с группой КТГ

Наиболее часто встречаемыми явились заболевания дыхательных путей (184 (85,6%) и 190 (71,6%)) в группах ЭКГ+КТГ и КТГ соответственно. Также мы отметили высокий процент заболеваний мочеполовой системы (острый и хронический пиелонефрит, цистит) в обеих группах 22,1% и 24,2% соответственно. Практически у каждой восьмой пациентки в анамнезе было оперативное вмешательство (аппендэктомия, тонзиллэктомия). Статистический анализ структуры

экстрагенитальной патологии у беременных женщин не выявил статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,07$).

Анализ гинекологического анамнеза пациенток показал, что у беременных, включенных в группы, отмечались хронические воспалительные заболевания матки и придатков, бесплодие, киста яичника, миома матки различной локализации и патология шейки матки (рисунок 2).

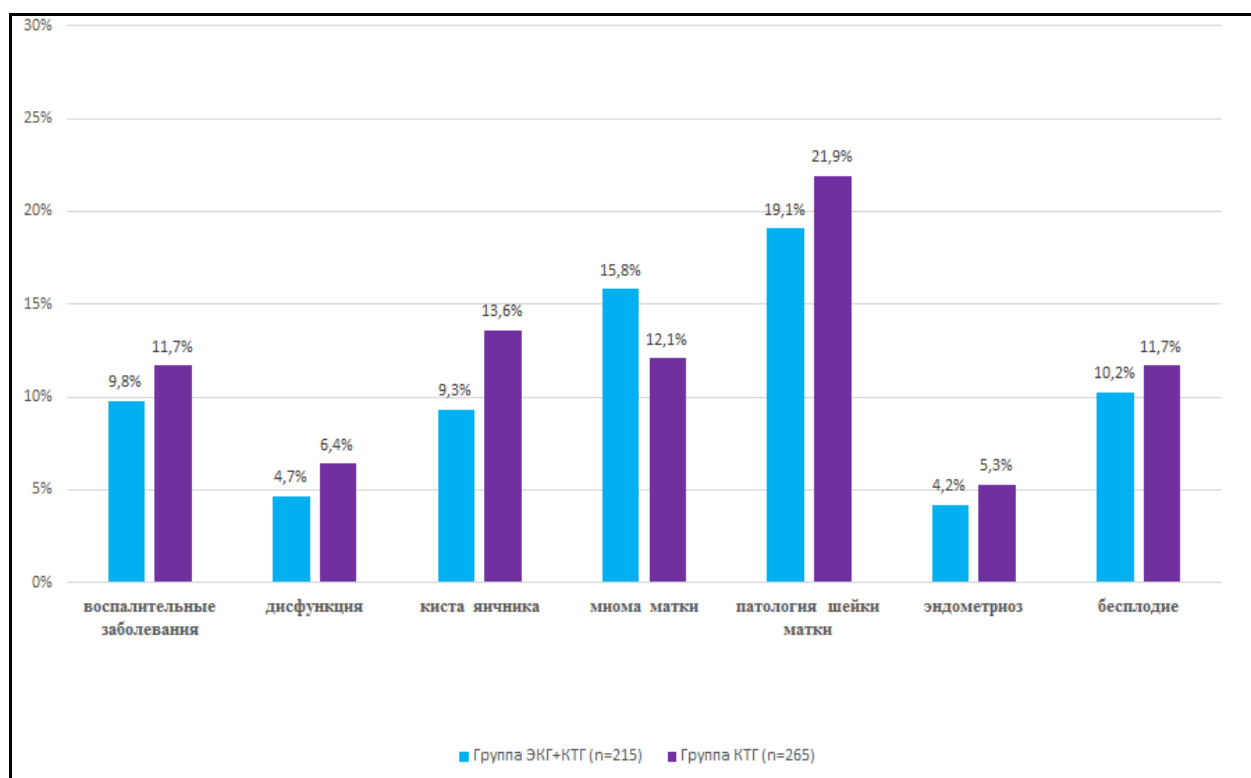


Рисунок 2. Структура гинекологических заболеваний у обследованных беременных

В нашей выборке у каждой пятой пациентки, у 19,1% и 21,9% в группах ЭКГ+КТГ и КТГ соответственно, имелась патология шейки матки (эрозия шейки матки, эктропион). Злокачественные заболевания шейки матки являлись критерием исключения из исследования. Второй по частоте нозологической единицей в структуре гинекологической заболеваемости стала миома матки. У пациенток диагностировали

интерстициальные и интерстициально-субсерозные узлы, размерами от 0,7 до 2,1 см. Различий между группами по этому признаку выявлено не было ($p=0,52$).

Бесплодие в анамнезе и воспалительные заболевания придатков и матки встречались примерно в 10% наблюдений в каждой группе. Общее число беременных с отягощенным гинекологическим анамнезом в группах 1 и 2 составило 93 (47,2%) и 127 (47,9%) соответственно. Возможно, такое количество пациенток с перенесенными гинекологическими заболеваниями обусловлено контингентом женщин, наблюдающимся в Центре.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что у беременных в структуре гинекологической заболеваемости преобладали патология шейки матки, перенесенные воспалительные заболевания, миома матки и бесплодие в анамнезе.

Особый интерес в нашей работе представлял акушерский анамнез обследованных пациенток, т.к. часто данные о течении и исходах предыдущих беременностей позволяют сформировать группу высокого риска осложнений данной беременности. Данные акушерского анамнеза в обследуемых группах представлены в таблице 7.

Таблица 7

Паритет беременностей и родов обследованных пациенток

| Показатель | Группа ЭКГ+КТГ (n=215) | | Группа КТГ (n=265) | |
|--------------------|---------------------------|------|-----------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Первобеременные | 117 | 54,4 | 157 | 59,2 |
| Повторнобеременные | 98 | 45,6 | 108 | 40,8 |
| Первородящие | 120 | 55,8 | 141 | 53,2 |
| Повторнородящие | 95 | 44,2 | 124 | 46,8 |

$p=0,084$ по сравнению с группой КТГ

Статистически значимых различий по паритету беременностей и родов достоверных различий между группами выявлено не было, $p > 0,05$. Более чем у 50% пациенток данная беременность была первой. Кроме того, большинство пациенток были первородящими.

Особый интерес представляли течение и исход предыдущих беременностей (таблица 8).

Таблица 8

Акушерский анамнез обследованных женщин

| | Группа ЭКГ+КТГ (n=215) | | Группа КТГ (n=265) | |
|------------------------------|---------------------------|------|-----------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Искусственный аборт | 21 | 9,7 | 23 | 8,7 |
| Самопроизвольный выкидыш | 14 | 6,5 | 11 | 4,1 |
| Неразвивающаяся беременность | 7 | 3,2 | 12 | 4,5 |
| Внематочная беременность | 4 | 1,8 | 3 | 1,1 |
| Роды | 81 | 37,6 | 124 | 46,8 |

$p=0,09$ по сравнению с группой КТГ

Обе группы были сопоставимы по акушерскому анамнезу.

Мы провели анализ исхода предыдущих беременностей и родов у повторнородящих пациенток в обеих группах с целью выявления возможных факторов риска дистресса плода в течение данной беременности (таблица 9).

Таблица 9

**Исход предыдущих родов у повторнородящих пациенток
обследованной выборки**

| Осложнения | Группа ЭКГ+КТГ (n=81) | | Группа КТГ (n=124) | |
|--------------------------------------|--------------------------|------|-----------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Хроническая гипоксия плода | 7 | 8,6 | 12 | 9,6 |
| Гипотрофия плода | 3 | 3,7 | 4 | 3,2 |
| Переношенная беременность | 9 | 1,1 | 21 | 1,7 |
| Фето-плацентарная недостаточность | 5 | 6,1 | 8 | 6,4 |
| Анемия беременных | 20 | 25 | 36 | 29 |
| Многоводие | 4 | 4,9 | 3 | 2,4 |
| Маловодие | 10 | 12,3 | 13 | 10,4 |
| Преждевременная отслойка плаценты | 3 | 3,7 | 2 | 1,6 |
| Крупный плод | 8 | 9,8 | 9 | 7,2 |
| Тромбоцитопения | 2 | 2,4 | 0 | 0 |
| Кровотечение | 4 | 4,9 | 6 | 4,8 |
| Преэклампсия | 18 | 22,2 | 23 | 18,5 |

$p=0,07$ по сравнению с группой КТГ

Основными осложнениями во время предыдущих беременностей и родов были анемия, преэклампсия, хроническая гипоксия плода, фето-плацентарная недостаточность. Анемия была диагностирована у каждой четвертой пациентки в первой группе и у каждой третьей во второй. В обеих группах у 12,3% и 10,4% соответственно отмечалось маловодие. Обе группы были сопоставимы по исходам предыдущих беременностей.

Таким образом, проведенный общий анализ гинекологического анамнеза, осложнений беременности, исхода предыдущих родов как у

первородящих, так и повторнородящих в обеих группах выявили высокую частоту осложнений, которые могли оказать влияние на последующую беременность, состояние плода и новорожденного.

Женщины обеих групп были сопоставимы по общеклинической характеристике, антропометрическим параметрам, данным анамнеза вследствие правильно проведенной рандомизации.

В следующих разделах исследования изложены данные об особенностях течения настоящей беременности, родов, послеродового периода, а также исход родов для плода, состояние здоровья новорожденных.

Нами проведен анализ течения беременности, родов, оценка состояния плода и новорожденного у обследованных беременных.

Изучение особенностей течения текущей беременности необходимо для понимания этиологии и патогенеза нарушения состояния плода в родах, а также для объяснения причин нарушений электрокардиографических и кардиотокографических кривых.

При анализе наступления данной беременности мы отметили, что частота применения вспомогательных репродуктивных технологий не различалась и составила в группе ЭКГ+КТГ 5,1% (11 наблюдений), а в группе КТГ 6,4% (17 наблюдений).

По нашему мнению основное влияние на течение родов оказывает состояние пациентки и плода непосредственно перед родами, поэтому нами был проведен более детальный анализ течения беременности у пациенток в III триместре беременности.

В таблице 10 представлен детальный анализ течения беременности по триместрам.

Таблица 10

Особенности течения беременности в I и II триместрах

| Осложнения | Группа ЭКГ+КТГ (n=215) | | Группа КТГ (n=265) | |
|---|---------------------------|------|-----------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Ранний токсикоз | 20 | 9,3 | 29 | 10,9 |
| Угроза прерывания в I триместре | 52 | 24,1 | 74 | 27,9 |
| Угроза прерывания во II триместре | 27 | 12,6 | 21 | 7,9 |
| Анемия | 42 | 19,5 | 58 | 21,8 |
| АФС | 4 | 1,8 | 7 | 2,6 |
| Истмико-цервикальная недостаточность | 8 | 3,7* | 3 | 1,1 |
| Кровотечение | 15 | 6,9 | 23 | 8,6 |
| Данные доплерометрического исследования в норме | 198 | 98,5 | 246 | 92,8 |
| Нарушение ФПК | 4 | 1,0 | 7 | 2,6 |
| Нарушение МПК | 14 | 6,5 | 12 | 4,5 |

$p=0.07$ по сравнению с группой КТГ

Анализ течения беременности показал, что наиболее распространенным осложнением в I и II триместрах были анемия I степени тяжести 19,5%(42) и 29% (77) в группах ЭКГ+КТГ и КТГ соответственно, а также угроза прерывания беременности в каждом триместре, причем в I триместре это осложнение было диагностировано в 2 раза чаще, чем во втором. Уровень гемоглобина у обследованных пациенток в группах не отличался и составил в среднем, соответственно, $97,4 \pm 8,6$ г/л в группе ЭКГ+КТГ и $100,2 \pm 7,3$ г/л в группе КТГ.

В нашем Центре для мониторингования состояния плода всем пациенткам рутинно производится доплерометрия во II триместре беременности. При анализе этих данных было показано, что у 98,5% (198) и 92,8% (246) пациенток показатели фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока соответствовали сроку гестации. Мы регистрировали увеличение индексов сосудистого сопротивления в

артерии пуповины у 1-2% пациенток и в маточных артериях у 6,5% и 4,5% в группах ЭКГ+КТГ и КТГ соответственно. Во всех наблюдениях степень нарушения кровотока соответствовала степени 1а или 1б по классификации А. Н. Стрижакова и соавт. [12].

Пациентки с нулевым или отрицательным кровотоком в артерии пуповины были исключены из исследования, т.к. эти данные могли повлиять на результаты интранатального мониторинга.

Анализ течения III триместра представлен в таблице 11. Здесь мы акцентировали внимание на показатели доплерометрии и кардиотокографии, проведенной за несколько дней до родов. Мы полагаем, что эти данные свидетельствуют об адаптации или дезадаптации плода накануне родов.

Таблица 11

Особенности течения беременности в III триместре

| Осложнения | Группа ЭКГ+КТГ (n=215) | | Группа КТГ (n=265) | |
|----------------------|---------------------------|------|-----------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Анемия | 5 | 2,3 | 9 | 3,4 |
| ПСП 0-1,0 | 184 | 85,5 | 231 | 87,1 |
| ПСП 1,01-1,99 | 21 | 9,7 | 28 | 10,5 |
| ПСП 2,0-2,99 | 14 | 6,5 | 20 | 7,5 |
| Допплерометрия норма | 204 | 96,7 | 254 | 95,8 |
| Нарушение ФПК | 7 | 3,2 | 8 | 3,0 |
| Нарушение МПК | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Нарушение МПК и ФПК | 4 | 1,8 | 3 | 1,1 |
| Маловодие (по УЗИ) | 19 | 8,8 | 20 | 7,5 |

Примечание: ПСП – показатель состояния плода – результат автоматизированной компьютерной кардиотокографии. Подробнее указано в гл. II Материалы и методы.
Нарушение ФПК/МПК – снижение показателей кровотока I степени

Анализ осложнений беременности в III триместре показал, по сравнению со II триместром в 2 раза уменьшилась частота анемий, это можно объяснить тем, что пациентки регулярно наблюдались и была проведена антианемическая терапия препаратами железа. Нами отмечено, что в 85,5% в группе ЭКГ+КТГ и в 87% наблюдений в группе КТГ антенатально были нормальные показатели состояния плода (ПСП), у 9,7% и 10,5% соответственно отмечались начальные нарушения состояния плода, а у 6,5% и 7,5% - выраженные. Пациенток, у которых ПСП составил 3 и более, мы не включали в исследование, т.к. их экстренно родоразрешали. Также мы не отметили снижения МПК в третьем триместре, снижение ФПК было у 3,2% и 3% соответственно. Межгрупповые различия нами выявлены не были.

У 8,8% пациенток основной группы (ЭКГ+КТГ) и 7,5% в группе КТГ в III триместре беременности было выявлено маловодие в доношенном сроке беременности.

При анализе течения третьего триместра беременности, с учетом частоты угрозы преждевременных родов, состояния плода по данным КТГ и доплерометрии и др. статистически значимых различий, между группами выявлено не было.

2.2. Методы исследования

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

- Клинико-anamнестическое обследование
- Общеклиническое обследование
- Акушерское обследование
- Специальные методы исследования
- Анализ течения и исхода родов
- Анализ течения раннего неонатального периода

Перед проведением исследования все пациентки подписывала информированное согласие. На каждую беременную заполняли специально разработанную карту, включающую в себя данные анамнеза, обследования, течения беременности, родов и перинатальный исход.

При сборе анамнестических данных особое внимание уделяли перенесенным соматическим и гинекологическим заболеваниям, репродуктивному анамнезу, течению беременности, данным антенатального обследования плода (особенно в третьем триместре).

В течение родов тщательно мониторировали кривую кардиотокографии или электрокардиографии, учитывали применение лекарственных препаратов (окситоцин, анальгетики и т.д.), скорость открытия шейки матки.

В исходе родов особое внимание уделяли продолжительности 1 и 2 периода, методу родоразрешения, оценке по шкале Апгар, проведению реанимационных мероприятий у плода, длительности пребывания новорожденного в палате интенсивной терапии, проведению респираторной поддержки.

Кроме клинического обследования новорожденных проводили: анализ кислотно-основного состояния в течение первой минуты после родов, уровень концентрации лактата, содержание натрийуретического пептида в крови артерии и вены пуповины.

2.2.1. Специальные методы исследования

Данная группа методов условно разделена на антенатальные и интранатальные.

Антенатальные:

- а. ультразвуковые исследования (УЗИ) плода в I, II и III триместре, а также непосредственно перед родами.

- в. данные доплерометрического исследования кровотока в сосудах пуповины и средней мозговой артерии плода, маточных артерий матери

Эхографию плода проводили с помощью ультразвукового прибора Sono Ace (General Electrics, США) в режимах реального времени, с использованием трансабдоминальных и трансвагинальных конвексных мультимодальных датчиков (3,5-5,0 МГц). Указанный прибор стандартизирован в соответствии с требованиями Международной электротехнической комиссии к диагностической аппаратуре. Они не оказывают негативное влияние на беременную или на плод в связи с чрезвычайно низким уровнем излучения ультразвуковой энергии.

- с. антенатальная кардиотокография накануне родов

Кардиотокографию проводили с помощью системы Уникос, которая автоматически обрабатывает кривую и в зависимости от показателей определяет состояние плода по шкале 0-4 балла

0 -1,0 - плод здоров,

1-1,99 – начальные нарушения состояния плода,

2,0-2,99 – выраженные нарушения состояния плода,

3,0-4,0 – критическое состояние плода, требующее экстренного

родоразрешения.

2. Интранатальные:

- а. УЗИ плода в 1 периоде родов для уточнения его расположения, вставления и продвижения головки, объема околоплодных вод, наличия обвития пуповиной
- в. Кардиотокография плода в родах.

Были проанализированы следующие параметры КТГ: базальная частота, вариабельность ритма, наличие и амплитуда акцелераций и децелераций, частота и продолжительность схваток.

- с. Прямая ЭКГ плода с автоматическим анализом сегмента ST.

Выбор именно этого способа интранатального мониторинга обусловлен тем, что именно эти методы максимально отвечают требованиям, предъявляемым к методам фетального мониторинга в родах: доступность, минимальная инвазивность или неинвазивность, широкая распространенность аппаратуры (кардиотокограф), удобство в интерпретации данных. С этой целью был использован прибор STAN S31 (Neoventa, Швеция), осуществляющий автоматический анализ ST-сегмента электрокардиограммы плода и соотношения T/QRS. Данный прибор показывает подъем сегмента ST и T-волны, как маркеров дистресса плода. При начинающемся дефиците кислорода на графике отражается подъем сегмента ST и волны T, а также увеличение соотношения T/QRS, отображаемом на приборе, как ST-event (ивент/событие) (рисунок 3).



Рисунок 3. Вид кривой анализатора ST сегмента в течение родов: верхний график представляет сердцебиение плода, в середине – данные токограммы и крестики внизу графика соответствуют соотношению T/QRS, ST-ивенты отмечены в верхней части кривой

Анализ ЭКГ включал оценку уровня базальной линии, наличии эпизодических подъемов ST-сегмента, подъема базальной линии, двухфазных сегментов ST (1,2 или 3 тип).

Анализ исхода родов (лабораторные методы).

Для оценки состояния плода нами оценивались показатели кислотно-основного статуса (рН, ВЕ, рО₂, рСО₂, концентрация электролитов) с помощью йоноселективного анализатора газов крови и электролитов EASYSTAT, со стартовым комплектом (Medica Corp., США). Он представляет собой 21-параметровый анализатор газов крови и электролитов. Семь параметров непосредственно измеряются прибором, остальные четырнадцать – рассчитываются с учетом данных, вводимых с клавиатуры. Данный прибор позволяет в течение 60 секунд оценить рН(T), рН с температурной поправкой, рСО₂(T), рСО₂ с температурной поправкой, рО₂(T), рО₂ с температурной поправкой, общую двуокись углерода, концентрацию бикарбоната, дефицит оснований, базовый избыток бикарбоната во внеклеточной жидкости, стандартный бикарбонат, сатурацию кислорода при нормальном P50.

Параметры КОС и газы крови мы оценивали в артерии пуповины строго в течение 1 минуты после родов, кровь брали в гепаринизированные пробирки, из фрагмента пуповины, расположенного между двумя зажимами. Нормативы представлены в таблице 12.

Показатели кислотно-основного состояния и газов крови в сосудах пуповины у здоровых плодов (Г.М. Савельева, 2000)

| Показатели КОС | Средний уровень | |
|-----------------------------|-----------------|---------------------|
| | в вене | в артерии |
| pH | 7,23-7,42 | 7,18 - 7,25 |
| pCO ₂ (mmHg) | 33-44 | 36-50 |
| pO ₂ (mmHg) | 27-79,5 | 18-55 |
| TCO ₂ (mmol L) | 9,3-15,3 | 11,4-16,7 |
| HCO ₃ (mmol L) | 11,5-17,3 | 10,7 -15,6 |
| BEb (mmol L) | (-6)- (-12) | (- 10,5) - (- 15,8) |
| BE ecf (mmol L) | (- 6) - (-12) | (- 10,5) - (- 15,8) |
| SBC (mmol L) | 13,3 -16,9 | 11,1-15,1 |
| %SO ₂ c (%) | 17-88 | 14-61 |
| O ₂ et (mL dL) | 3-25 | 3-18 |
| A-aD0 ₂ (mm Hg) | 78,5-89 | 82-91 |

В этой же крови мы измеряли концентрацию лактата в течение первой минуты после родов с помощью портативного лактометра Hoffman –La- Roche- (Швейцария). Для определения лактата необходимо заполнить кровью тест-полоску, и в течение минуты анализатор определяет концентрацию метаболита.

Анализ маркеров ишемии миокарда (натрийуретического пептида, NT-proBNP) проводили с помощью двухфазного твердофазного хемилюминесцентного иммунометрического анализа на анализаторе Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (США), реактивы Siemens. В качестве биологического материала использовали центрифугированную плазму, предварительно замороженную при температуре -18°.

В данном анализаторе используется ферментативно-усиленная хемилюминесценция. Хемилюминесценция – это процесс излучения

фотонов при переходе электронно-возбужденных продуктов окислительных химических реакций в исходное энергетическое состояние. В таких реакциях выделяется значительное количество энергии и квантовый выход излучаемого света достаточно высок. Из всех неизотопных методов хемилюминесценция обеспечивает наиболее высокую чувствительность.

В анализаторе, использованном в нашем исследовании, в качестве метки применяли щелочную фосфатазу, т.к. это неизотопная метка. В системах с избытком меченых антител чувствительность метода лимитируется удельной активностью меченого реагента: меченые антитела при содержании ^{125}I , превышающем 1 атом на молекулу белка, обладают значительно меньшей иммунореактивностью. Порог определения ^{125}I - 10^{-17} – 10^{-18} моль. Некоторые неизотопные метки обеспечивают большую удельную активность, чем ^{125}I , и, следовательно, более высокую чувствительность анализа. Порог определения - 10^{-21} – 10^{-23} моль. Одной из таких неизотопных меток является фермент щелочная фосфатаза. При анализе NT-proBNP используется технология центрифугированной промывки, которая уменьшает неспецифическое связывание молекул.

После промывки в пробирку вносится хемилюминесцентный субстрат, адамантил диоксетан, который под воздействием щелочной фосфатазы расщепляется, образуя неустойчивое соединение. Переход его в устойчивое состояние происходит с выделением фотонов, световой поток считывается люминометром. Ферментативно-усиленная хемилюминесценция обеспечивает длительное свечение, повышая возможность считывания.

Выполнение анализа производится автоматически. Функции оператора заключаются в установке реагентов и пробы в прибор и считывании результатов.

2.3. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Excel (Microsoft Office 2013) и SPSS 22. Данные были обработаны методами описательной статистики: для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал, для качественных данных - частоты (%). Для проведения корреляционного анализа в случае правильного распределения использовали коэффициент корреляции Пирсона, при ранговых величинах рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения непараметрических данных применяли методы Круаскала-Уоллиса (для нескольких групп), попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (для 2-х групп) для несвязанных совокупностей. Для нахождения различий между качественными показателями использовали χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления, которого прибегали к построению «сетки 2x2», а также точный критерий Фишера для небольших выборок. 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 контрольной группе проводили расчет OR и CI. Для выявления отношения риска наступления определенного события у лиц подвергшихся воздействию фактора риска по отношению к контрольной группе рассчитывали RR и CI.

За уровень статистической достоверности было принято значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Течение и исходы родов у обследованных беременных

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные совершенствованию методов интранатального мониторинга в родах, улучшения диагностики с помощью антенатальной доплерометрии, кардиотокографии, ультразвукового исследования, частота острой гипоксии плода остается стабильной на протяжении нескольких лет (рисунок 4).

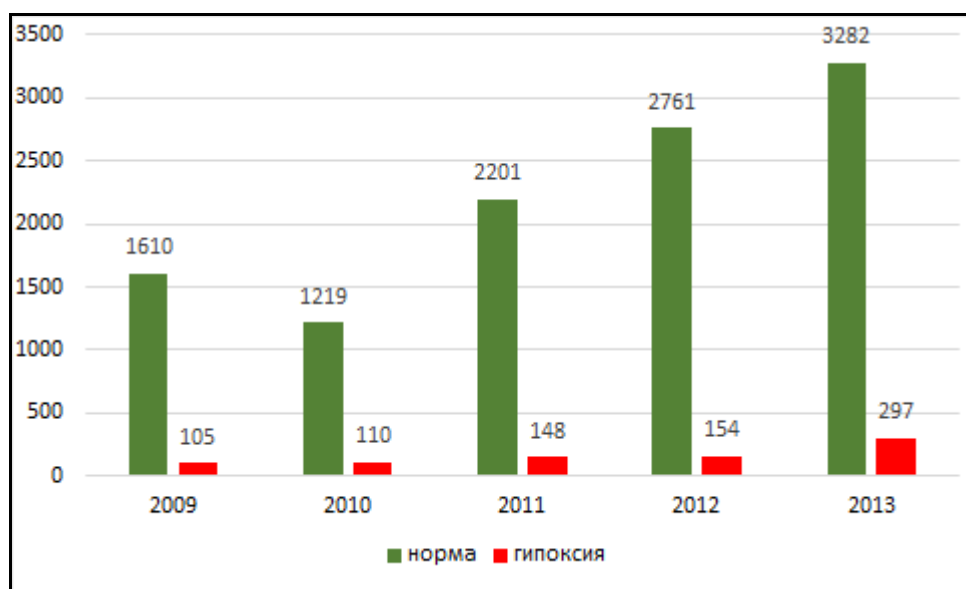


Рисунок 4. Частота встречаемости острой гипоксии в родах

С 2009 по 2013 отмечен значительный рост общего количества родов, вместе с тем частота острой гипоксии плода не уменьшается и составляет 6,5-9,1% от общего числа родов.

3.1.1. Течение родов

Как было отмечено, в обеих группах первородящие составили 55,8% и 53,2% соответственно, повторнородящие – 44,2% и 46,8%.

Преждевременное излитие вод наблюдали у 25 (11,6%) и у 24 (9,0%), раннее – 32(14,8%) и 45 (16,9%) в группах ЭКГ+КТГ и КТГ соответственно.

Учитывая возможное влияние лекарственных средств, нами был проведен анализ применения эпидуральной анальгезии, утеротонических препаратов (окситоцин) и препаратов для индукции родов (мифепристон) в обеих группах (таблица12). Следует отметить, что окситоцин применялся в I периоде с целью коррекции слабости родовой деятельности.

Для более детального анализа в соответствии с классификацией FIGO в течение родов нами были выделены три типа кривой КТГ (таблица2) три типа кривой: нормальная КТГ, сомнительная и патологическая. Примеры кривых представлены на рисунках 5-7.

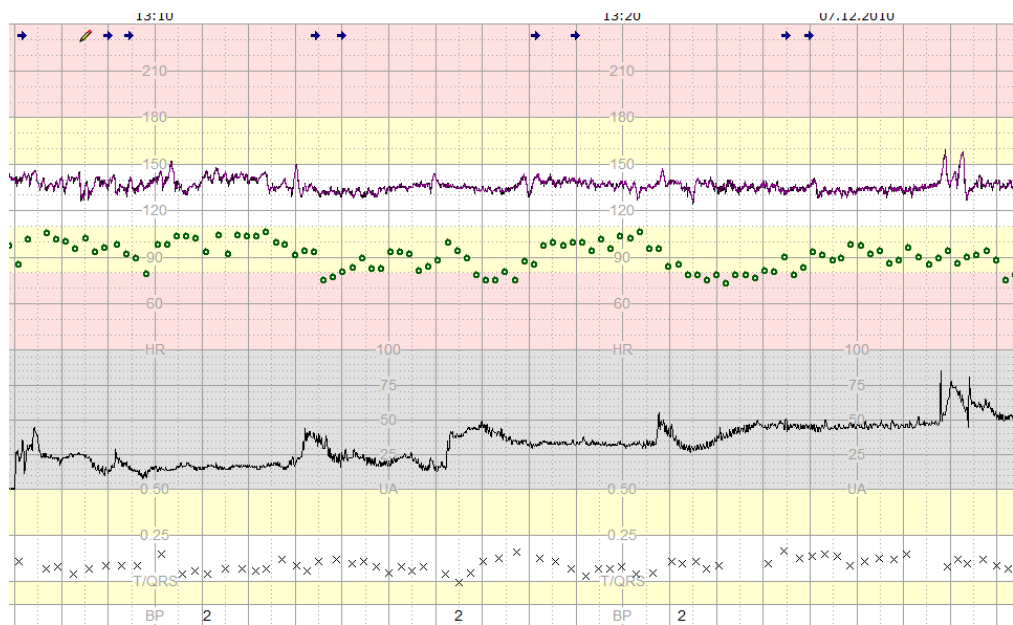


Рисунок 5. Пример параллельной регистрации КТГ кривой и изменений ST сегмента (двухфазный сегмент) при нормальной КТГ (FIGO1). На рисунке указаны сокращения матки, соотношения T/QRS, КТГ плода, а также среднее артериальное давление матери

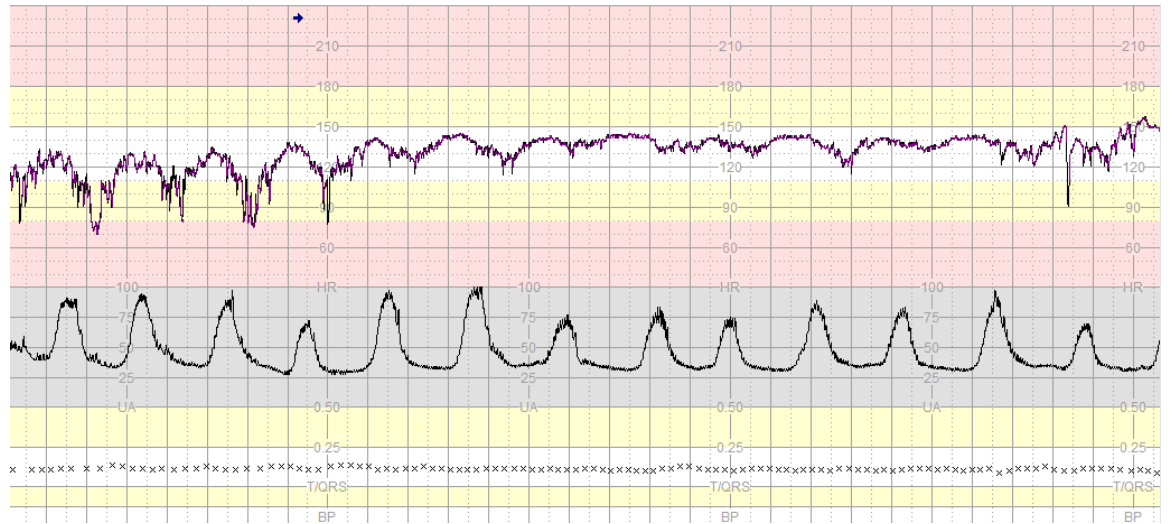


Рисунок 6. Пример параллельной регистрации КТГ кривой и изменений ST сегмента при сомнительной КТГ (FIGO2)

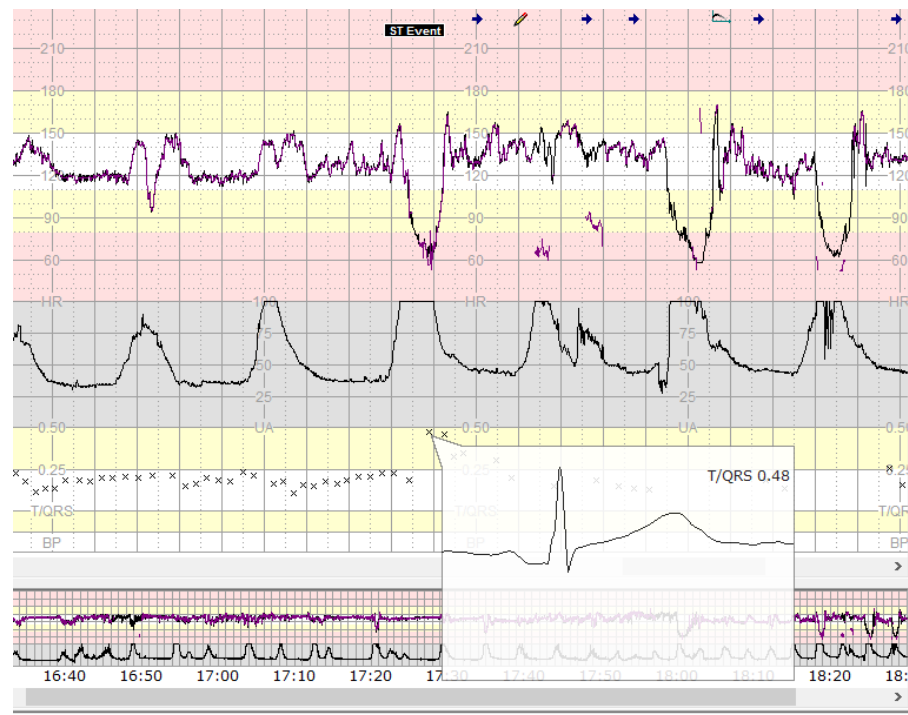


Рисунок 7. Пример параллельной регистрации КТГ кривой и изменений ST сегмента при патологической КТГ. На нижнем графике в прямоугольнике обозначен эпизод подъема сегмента ST и значение соотношения T/QRS (FIGO3)

После распределения в основной группе пациентки с типами КТГ кривой FIGO 1,2 и 3 составили соответственно 138 (64,2%), 42 (19,5%) и

35 (16,3%). В контрольной группе – 160 (60,4%), 55 (20,7%) и 50 (18,9%). Как видно из этого распределения, более половины всей выборки составили пациентки с нормальными показателями кривой, однако до 40% беременных были с сомнительными и патологическими кардиотокограммами (таблица 13).

Таблица 13

Применение лекарственных средств в течение родов

| | Группа ЭКГ+КТГ (n=215) | | | Группа КТГ (n=265) | | |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|
| | FIGO 1, (n=138), n(%) | FIGO 2 (n=42), n(%) | FIGO 3 (n=35), n(%) | FIGO 1 n=160, n(%) | FIGO 2, n=55. n(%) | FIGO 3, n=50 n(%) |
| Утеротоники | 21(15,2) | 8(19,0) | 11(31,4)* | 27 (16,8) | 9 (16,3) | 14 (28,0)* |
| ЭА и инфузия NaCl | 88 (63,7) | 25(59,5) | 20(57,1) | 96 (60,0) | 32 (58,1) | 28 (56,0) |
| Подготовка шейки матки: | | | | | | |
| 1) Мифепристон | 14 (10,1) | 3 (7,1) | 5 (14,3) | 17 (10,6) | 4 (7,2) | 7 (14,0) |
| 2) Препидил-гель | 9 (6,5) | 5 (11,9) | 2 (5,7) | 7 (4,4) | 6 (10,9) | 2 (4,0) |

* $p < 0,05$ по сравнению с подгруппами нормальной КТГ в своей группе.

Анализ данных, представленных в таблице 13, показал, что частота применения утеротонических препаратов практически не различалась в подгруппах с нормальной и сомнительной КТГ, однако в подгруппах с патологической КТГ частота использования окситоцина составила 31,4% и 28,0% соответственно (RR 2,06, CI 1,1-3,8), что достоверно больше, чем у рожениц с нормальным типом кривой КТГ.

Частота применения ЭА в родах составила 56,0-61,0%, при этом не было различий между основной и контрольной группами, а также подгруппами разных типов КТГ.

При анализе тактики сочетанного применения инфузионной терапии при ЭА в родах также не было выявлено статистически значимых отличий между группами и подгруппами по этому показателю.

Т.к. у 16,6-20% пациенток в обеих группах отмечена неготовность родовых путей в сроке беременности 40 недель 4 дня – 41 неделя, им проводили подготовку шейки матки к родам с помощью мифепристона или путем введения препидил-геля. Проведенный анализ не выявил достоверных отличий между подгруппами нормальной, сомнительной и патологической КТГ. Средняя частота индукции родов во всех подгруппах оказалась $17,8 \pm 1,3\%$. В подгруппах FIGO 3 процент использования этого препарата был выше, чем в 1 и 2 подгруппах, однако разница оказалась статистически незначима.

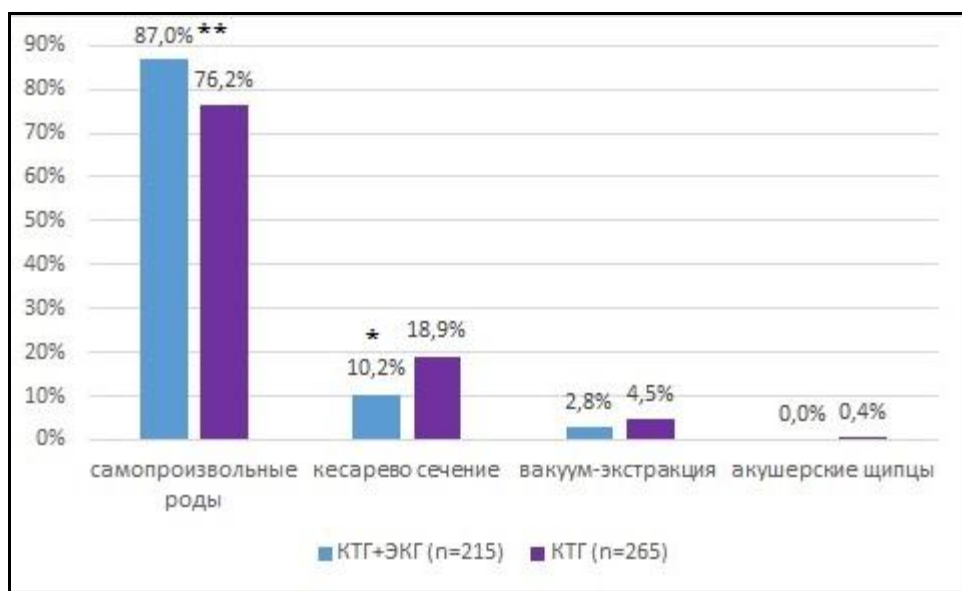
Известно, что на состояние плода влияет длительность безводного промежутка и общая продолжительность родов. Длительность первого периода в группах и в подгруппах значимо не отличалась и составила у первородящих в среднем 449 ± 25 мин у повторнородящих 295 ± 40 мин ($p=0,09$). Второй период продолжался в среднем $28 \text{ мин} \pm 13 \text{ мин}$, однако в подгруппе патологической КТГ он был длиннее и составлял в среднем 70 ± 11 мин и 56 ± 8 мин соответственно в группах ЭКГ+КТГ и КТГ ($p=0,042$). Длительность третьего периода не отличалась и составила в среднем $6,0 \pm 0,23$ мин.

Быстрые роды отмечены у 19(8,8%) в группе ЭКГ+КТГ и у 27(10,2%) женщин в группе КТГ ($p>0,05$).

Средняя продолжительность безводного промежутка в группах не отличалась и составила в среднем $6,74 \pm 0,21$ ч.

3.1.2. Методы родоразрешения

Особого внимания заслуживает анализ исхода родов и метода родоразрешения у обследованных пациенток (рисунок 8.)



* $p < 0,01$ по сравнению с группой ЭКГ+КТГ

** $p < 0,05$ по сравнению с группой ЭКГ+КТГ

Рисунок 8. Структура методов родоразрешения в группах

Большинство пациенток были родоразрешены через естественные родовые пути, однако в группе ЭКГ+КТГ частота естественных родов оказалась выше, чем в группе КТГ (87,0 и 76,2% соответственно, $p < 0,05$).

В группе ЭКГ+КТГ частота кесарева сечения составила 10,2%, в то время, как в группе КТГ – 18,9% ($p < 0,01$). Частота вакуум-экстракции составила 2,8% и 4,5% соответственно ($p > 0,05$). Акушерские щипцы применяли только в одном случае в группе КТГ, в группе ЭКГ+КТГ этого метода родоразрешения не было.

Для того, чтобы уточнить причину различий в частоте оперативных родов, нами была проанализирована структура кесарева сечения в обеих группах. Кроме того, мы сравнили частоту оперативных родоразрешений, показаниям к которым явилась острая гипоксия плода (рисунок 9,10).



Рисунок 9. Структура показаний к оперативному родоразрешению в группе КТГ (n=50)

Основные показания в группе КТГ – острая гипоксия плода (38%), клинически узкий таз (28%) и слабость родовой деятельности (24%). Таким образом, здесь ведущее показание – острая гипоксия плода.



* $p < 0,05$ по сравнению с группой ЭКГ+КТГ

Рисунок 10. Структура показаний к оперативному родоразрешению в группе ЭКГ+КТГ (n=22)

В группе ЭКГ+КТГ ведущими показаниями к операции кесарево сечение были клинически узкий таз (36%) и слабость родовой

деятельности (32%). Острая гипоксия плода отмечена в 23% наблюдений ($p < 0,05$ по сравнению с группой КТГ).

Суммарные данные анализа общей частоты оперативного родоразрешения по гипоксии плода представлены в таблице 14.

Таблица 14

**Анализ оперативного родоразрешения в группах с учетом
диагноза гипоксия плода**

| | ЭКГ+КТГ, n(%) | КТГ n(%) | OR | CI | Значение p |
|---|------------------|--------------|------|---------------|------------------|
| Кесарево сечение (показание гипоксия) | 5 (2,3) | 19 (7,1) | 0,31 | 0,1-0,8 | p=0,02 |
| Кесарево сечение (показание – слабость) | 7 (3,2) | 12 (4,5) | 0,7 | 0,2-1,8 | p=0,4 |
| Вакуум- экстракция | 6 (2,8) | 12 (4,5) | 0,61 | 0,2-1,6 | p=0,3 |
| Самопроизвольные роды (исход – гипоксия) | 3 (1,3) | 11 (4,1) | 0,32 | 0,09- 1,18 | p=0,08 |
| Общее число оперативных родов по гипоксии | 11 (5,1) | 31 (11,6) | 0,41 | 0,2-0,83 | p=0,01 |
| Общее число исходов «гипоксия» | 14 (6,5) | 42 (15,8) | 0,37 | 0,19- 0,69 | p = 0,002 |

В группе ЭКГ+КТГ по сравнению с группой КТГ отмечено на 59% меньше количество оперативных родов, в том числе на 69% меньше частота кесарева сечения по показанию гипоксия плода, ($p < 0,001$). Частота операций, проведенных по показанию слабость родовой деятельности, оказалась сопоставима.

В целом общее число исходов родов с диагнозом «гипоксия плода» на 63% меньше по сравнению с группой КТГ.

Учитывая, что чаще пациенток с гипоксией плода родоразрешали в группе КТГ, мы решили проанализировать частоту оперативных родов в группах в зависимости от типа кривой КТГ (таблица 15).

Таблица 15

Анализ оперативного родоразрешения по гипоксии плода в группах в зависимости от типа кривой КТГ по классификации FIGO

| | Группа КС ЭКГ+КТГ | | | Группа КС в КТГ | | |
|------------------|-------------------|--------|--------|-----------------|--------|--------|
| | FIGO 1 | FIGO 2 | FIGO 3 | FIGO 1 | FIGO 2 | FIGO 3 |
| Кесарево сечение | | 1 | 4 | | 8* | 11 |
| Вакуум | 2 | 1 | 3 | | 3* | 9 |
| Итого | 2 | 2 | 7 | | 11 | 20 |

* $p < 0,001$ по сравнению с группой ЭКГ+КТГ

Анализируя частоту оперативных родов по показанию острая гипоксия плода по группам в зависимости от типа кривой, мы выявили, что в группе ЭКГ+КТГ только в 18,2% наблюдений оперативные вмешательства осуществляли при третьем тип кривой КТГ. В то же время в группе КТГ 35,5% операций были проведены при кривой FIGO 2 ($p < 0,001$). В подгруппе FIGO 1 основной группы 2 пациентки были родоразрешены путем вакуум-экстракции плода из-за острой гипоксии плода в конце II периода родов. Т.к. гипоксия развилась остро, на фоне стабильно нормальных параметров анте- и интранатальной КТГ в течение родов, в момент, когда головка находилась в плоскости узкой части полости малого таза и было проведено экстренное родоразрешение, эти пациентки были отнесены в группу FIGO1.

Величина средней кровопотери при родах через естественные родовые пути составила $248,2 \pm 23,6$ мл в группе ЭКГ+КТГ и $204,5 \pm$

26,8 мл в группе КТГ, ($p>0,05$), при оперативном родоразрешении - $627,20 \pm 21,9$ мл и $674 \pm 29,3$ мл соответственно ($p>0,05$).

3.1.3. Анализ состояния новорожденных

Было обследовано 480 новорожденных, 215- из группы ЭКГ+КТГ и 265 из группы КТГ. Диагноз «гипоксия» был нами верифицирован при оценке по шкале Апгар 7 баллов и менее на 1 минуте, а также при наличии изменений в КОС плода ($pH < 7,2$ по стандартам, принятым в нашем Центре), $BE -12$ ммоль/л. Стоит отметить, что при нормальных параметрах КОС диагноз «гипоксия» не ставился, т.к. оценка по Апгар менее объективна, чем лабораторные данные

При изучении массы тела новорожденных средняя масса в группах ЭКГ+КТГ и КТГ составила соответственно $3380,0 \pm 49,32$ г и $3174,70 \pm 138,60$ г. Средний рост был соответственно $51,28 \pm 0,19$ см и $49,33 \pm 0,31$ см. Окружность головы $35,05 \pm 0,12$ см и $33,95 \pm 0,12$ см, окружность живота - $34,05 \pm 0,11$ см и $33,82 \pm 0,12$ см. Статистически значимых различий в антропометрических показателях новорожденных не было.

Средняя оценка по шкале Апгар новорожденных основной группы составила на первой минуте $7,4 \pm 1,0$ балла, на пятой минуте - $8,7 \pm 0,6$ балла. У новорожденных группы сравнения - $7,9 \pm 0,4$ балла и $8,8 \pm 0,4$ балла, соответственно.

При анализе оценке по шкале Апгар мы получили статистически значимые различия между 1,2 и 3 подгруппами в обеих группах (таблица 16).

Таблица 16

Сравнение средней оценки по Апгар в подгруппах

| | Группа ЭКГ+КТГ (n=215) | | | Группа КТГ (n=265) | | |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|
| | FIGO 1, (n=138), n (%) | FIGO 2 (n=42), n(%) | FIGO 3 (n=35), n(%) | FIGO 1 n=160, n(%) | FIGO 2, n=55. n(%) | FIGO 3, n=50 n(%) |
| Средняя оценка по Апгар | 7,8±0,4 | 7,6±0,7 | 6,6±0,9* | 7,7±0,5 | 7,4±0,7 | 6,3±0,7* |

* $p < 0,05$ по сравнению с 1 и 2 подгруппами в своей группе

В третьей подгруппе с патологической КТГ отмечается достоверно более низкая оценка по Апгар по сравнению с первой и второй подгруппами.

Распределение новорожденных по шкале Апгар и по параметрам КОС представлено в таблице 17.

Таблица 17

Сравнение состояния новорожденных в группах ЭКГ+КТГ и КТГ по шкале Апгар и по биохимическим параметрам

| | ЭКГ+КТГ, (n=215) n (%) | КТГ (n=265), n (%) | OR | CI | Значение p |
|-------------------------------------|------------------------------|--------------------------|------|---------------|---------------|
| Апгар на 1 минуте 8-10 баллов | 201 (93,4) | 218 (82,2) | 0,32 | 0,17-0,6 | 0,008 |
| Апгар на 1 минуте 7 баллов | 8 (3,8) | 25 (9,4) | 0,37 | 0,16- 0,84 | 0,01 |
| Апгар на 1 минуте 5-6 баллов | 6 (2,8) | 20 (7,5) | 0,35 | 0,13- 0,89 | 0,02 |
| Апгар на 1 минуте <5 баллов | 0 | 2 (0,8) | 0,22 | 0,01-5,1 | 0,2 |

Продолжение таблицы 17

| | | | | | |
|------------------------|------------|------------|------|-----------|--------------|
| pH <7,2, но >7,05 | 8 (3,7) | 24 (9,0) | 0,38 | 0,02-0,88 | 0,02 |
| pH < 7,05 | 6 (2,7) | 18 (6,7) | 0,39 | 0,15-1,01 | 0,04 |
| BE ≤ -12 ммоль/л | 206 (95,8) | 232 (87,5) | 3,2 | 1,5-6,9 | 0,002 |
| BE > -12 ммоль/л | 9 (4,2) | 33 (12,5) | 0,31 | 0,14-0,65 | 0,002 |
| Госпитализация в ОРИТН | 7 (3,2) | 23 (8,6) | 0,35 | 0,15-0,83 | 0,02 |

Большая часть новорожденных родилась с оценкой по шкале Апгар более 8 баллов на первой минуте (93,4% и 82,2% соответственно в группах ЭКГ+КТГ и КТГ, $p < 0,01$). Анализ представленных данных показал, что в группе ЭКГ+КТГ у новорожденных реже встречалось оценка по шкале Апгар 7 баллов и 5-6 баллов (на 67% и 65% соответственно). Также в группе ЭКГ+КТГ в 2,4 раза реже рождались дети с pH менее 7,2 и в 2,5 раза реже при pH менее 7,05 (OR 0,39 (CI 0,15-1,1) и OR 0,38 (CI 0,02-0,88) соответственно). В группе ЭКГ+КТГ частота госпитализации новорожденных в отделение реанимации на 65% меньше, чем в группе КТГ ($p < 0,05$).

Также в 3 раза реже в группе ЭКГ+КТГ рождались дети с дефицитом оснований менее 12 ммоль/л.

Стоит отметить, что в группе КТГ в подгруппе патологической КТГ из 20 новорожденных, рожденных оперативным путем, 18 (90%) родились с явлениями ацидоза у плода, а в подгруппе FIGO 2 только 3 из 11 новорожденных (27,2%), рожденных путем оперативных родов, были госпитализированы в ОРИТН с диагнозом гипоксия плода и наличием ацидоза, остальные дети (8 - 72,7%) – в отделение физиологии (2 рожденных путем вакуум-экстракции и 6 – путем КС). При этом анализ КОС не обнаружил ацидоза у этих детей.

Отдельный анализ оценки по шкале Апгар и наличием ацидоза у плода был проведен в зависимости от типа кривой КТГ. Данные представлены в таблице 18.

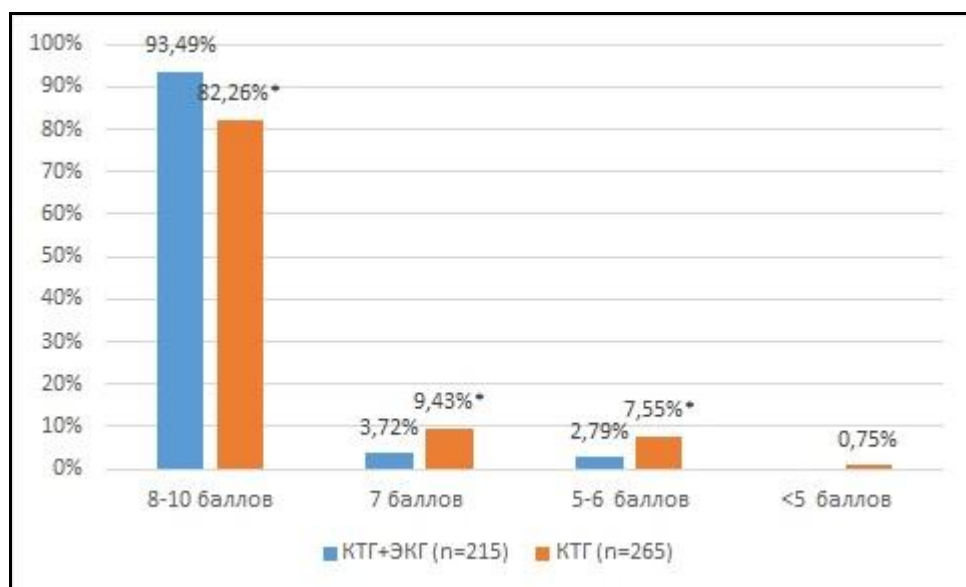
Таблица 18

Оценка по шкале Апгар на 1 минуте в зависимости от типа кривой КТГ

| | Группа ЭКГ+КТГ (n=215) | | | Группа КТГ (n=265) | | |
|----------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | FIGO 1, (n=138), n (%) | FIGO 2 (n=42), n (%) | FIGO 3 (n=35), n (%) | FIGO 1 n=160, n (%) | FIGO 2, n=55. n (%) | FIGO 3, n=50 n (%) |
| 8-10 баллов | 136 (98,5) | 37 (88,0)* | 28 (80,0)* | 160 (100,0) | 39 (70,9) | 19 (38,0) |
| 7 баллов | 2 (1,4) | 3 (7,1)* | 3 (8,6)* | 0 | 14 (25,4) | 11 (22,0) |
| 5-6 баллов | 0 | 2 (4,8) | 4 (11,4)* | 0 | 2 (3,7) | 18 (36,0) |
| <5 баллов | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4,0) |

* статистическая значимость различий в соответствующих подгруппах

Основные отличия в состоянии новорожденных были в подгруппах FIGO3. В этой подгруппе дети с оценкой по Апгар 8-10 баллов были рождены у 80,0% в группе ЭКГ+КТГ против 38% в группе КТГ ($p < 0,001$ OR 6,55 (2,38-17,8)). Также в подгруппе с сомнительной КТГ (FIGO2) отмечалась достоверная разница в группах ЭКГ+КТГ и КТГ (88,0% и 70,9%, $p < 0,05$ OR 3,03 (1,01-9,12)). В подгруппе FIGO 3 в первой группе отмечено уменьшение числа новорожденных, рожденных с оценкой по шкале Апгар на 5-6 баллов по сравнению с подгруппой FIGO 3 группы КТГ (11,4% и 36%, $p < 0,01$ OR 0,22 (0,06-0,75)). Суммарный анализ по группам представлен на рисунке 11.



* $p < 0,05$ по сравнению с группой ЭКГ+КТГ

Рисунок 11. Распределение новорожденных по шкале Апгар в группах

Анализируя лабораторно верифицированные данные по частоте гипоксии плода в группах, мы получили следующие результаты:

Таблица 19

Частота метаболических нарушений в зависимости от типа кривой КТГ

| | Группа ЭКГ+КТГ (n=215) | | | Группа КТГ (n=265) | | |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | FIGO 1, (n=138), n(%) | FIGO 2 (n=42), n(%) | FIGO 3 (n=35), n(%) | FIGO 1 n=160, n(%) | FIGO 2, n=55. n(%) | FIGO 3, n=50 n(%) |
| pH $\geq 7,2$ | 136 | 38 | 27 | 158 | 37 | 28 |
| pH 7,05-7,19 | 2 | 3* | 3 | 2 | 13 | 9 |
| pH 6,9-7,04 | 0 | 1 | 5 | 0 | 5 | 10 |
| pH<6,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| pH<7,04 (суммарно) | 0 | 1 | 5* | 0 | 5 | 13 |

* статистически значимые отличия в соответствующих подгруппах

При анализе кислотно-основного статуса новорожденного мы выявили, что в обеих группах при типе кривой FIGO1 все дети были

рождены с нормальными параметрами КОС и переведены в физиологическое отделение. Важные отличия были получены при кривой FIGO 2, в группе ЭКГ+КТГ у 7,1% рН был в диапазоне 7,05-7,19, а в группе КТГ – в 23,6% наблюдений. Однако почти все дети были в удовлетворительном состоянии, $p < 0,05$ OR 0,27 (0,06-0,93). Также нами были выявлены отличия при FIGO 3, при применении стандартной КТГ у 26% отмечался выраженный метаболический ацидоз, в то время, как при использовании комбинации КТГ и ЭКГ только в 9% наблюдений ($p < 0,05$) OR 0,28 (0,09-0,86).

Известно, что состояние новорожденного в раннем неонатальном периоде не всегда коррелирует с его состоянием в постнатальном периоде. С этой целью для более точной оценки эффективности анализируемого метода нами была проанализирована структура неонатальной заболеваемости детей в обеих группах и анализ их пребывания в отделении реанимации новорожденных (Рисунок 12).

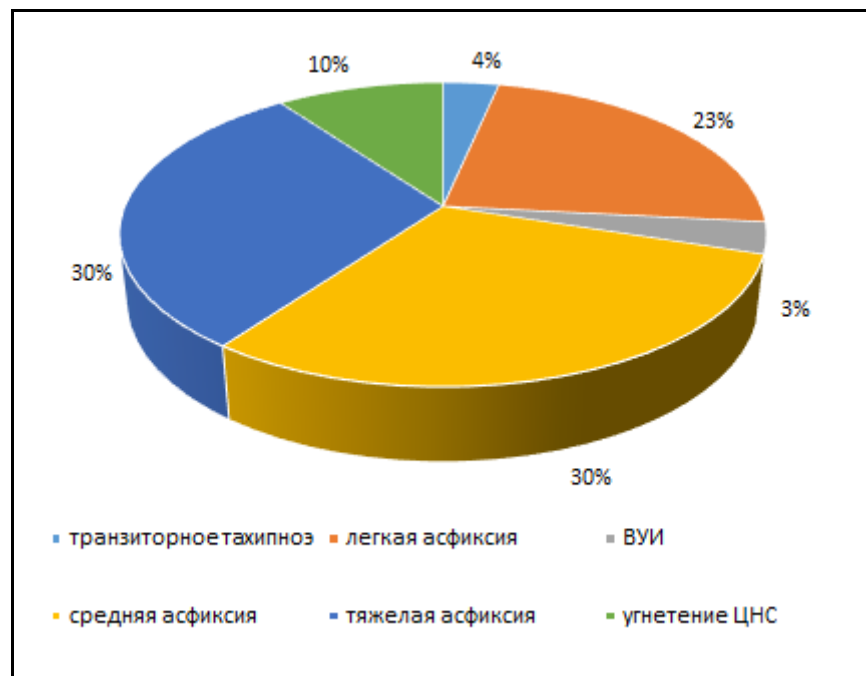


Рисунок 12. Структура неонатальной заболеваемости детей, госпитализированных в ОРИТН из обеих групп (n=30)

В структуре неонатальной заболеваемости большую часть составляет асфиксия легкой и средней степени (23% и 30%

соответственно). Асфиксия тяжелой степени была диагностирована в 9 наблюдениях (30%). Стоит отметить, что в этой группе новорожденных у 3 новорожденных с тяжелой гипоксией были диагностированы внутрижелудочковые кровоизлияния.

Мы также проанализировали состояние детей, рожденных с оценкой по шкале Апгар 7 баллов, но не переведенных в ОРИТН (n=31): 23 новорожденных (74,3%) были здоровы, однако у 16% (5 наблюдений) была диагностирована асфиксия легкой степени, а у 9,7% (3 наблюдения) – транзиторное тахипноэ. Стоит отметить, что большая часть этих новорожденных были из подгруппы FIGO2 группы КТГ.

Мы обратили особое внимание на состояние кожных покровов детей, у которых производили установку спирального электрода, т.к. в литературе имеются сообщения о возможных осложнениях. Ни у одного новорожденного нами не было зафиксировано каких-либо осложнений после применения электродов для прямой ЭКГ.

Зная исход родов, мы проанализировали взаимосвязь данных анамнеза пациенток, обвития пуповиной и изменения на кривой КТГ, а также аналогичную взаимосвязь наличия мекониальных (зеленых) вод и измененных кривых (таблица 20, 21).

Нами не было выявлено корреляции анемии у матери и ацидозом у плода, также мы не выявили значимых различий при наличии у пациенток сердечно-сосудистых заболеваний или заболеваний мочевыводящих путей.

Таблица 20

**Результаты анализа корреляции биохимических признаков
гипоксии с данными антенатального наблюдения**

| рН | Новорожденные | Нарушение ФПК+ | Нарушение ФПК- | ПСП 1-1,9 + | ПСП 1-1,9 - | ПСП 2,0-2,9 + | ПСП 2,0-2,9 - |
|-----------|---------------|----------------|----------------|-------------|-------------|---------------|---------------|
| <7,05 | 24 | 4 | 20 | 10 | 14 | 15 | 9 |
| 7,05-7,19 | 32 | 1 | 31 | 2 | 30 | 12 | 20 |
| ≥7,2 | 424 | 10 | 414 | 37 | 387 | 7 | 417 |

*снижение ФПК-нарушение ФПК 1 степени.

**ПСП – КТГ в антенатальном периоде.

При «cut-off» рН 7,2

Корреляция фактора «нарушение ФПК+» $r = 0,001$

Корреляция фактора «ПСП 1-1,9 +» $r = 0,035$

Корреляция фактора «ПСП 2-2,9 +» $r = 0,605$

Мы также проанализировали корреляцию факторов с исходом «гипоксия» при «cut-off» рН 7,05.

Корреляция фактора «нарушение ФПК+» $r = 0,130$

Корреляция фактора «ПСП 1-1,9 +.» $r = 0,135$

Корреляция фактора «ПСП 2-2,9 +» $r = 0,721$

Мы выявили статистически значимый результат при анализе характера вод и развития ацидоза у плода.

Таблица 21

**Результаты анализа корреляции биохимических признаков
гипоксии с характером вод и особенностями пуповины**

| рН | Новорожденные | Обвитие + | Обвитие - | Мекониальные воды + | Мекониальные воды - | Узел пуповины+ | Узел пуповины - |
|-----------|---------------|-----------|-----------|---------------------|---------------------|----------------|-----------------|
| <7,05 | 24 | 8 | 16 | 19 | 5 | 7 | 17 |
| 7,05-7,19 | 32 | 11 | 21 | 23 | 9 | 2 | 30 |
| ≥7,2 | 424 | 35 | 389 | 12 | 412 | 19 | 405 |

При «cut-off» рН 7,2:

Корреляция фактора «узел пуповины +» $r = 0,274$

Корреляция фактора «обвитие+» $r = 0,261$

Корреляция фактора «мекониальные воды+» $r = 0,836$

Мы также проанализировали корреляцию факторов с исходом «гипоксия» при «cut-off» рН 7,05.

Корреляция фактора «узел пуповины +» $r = 0,069$

Корреляция фактора «обвитие+» $r = 0,160$

Корреляция фактора «мекониальные воды+» $r = 0,613$

Учитывая, что наличие корреляции не всегда означает причинно-следственную связь, мы провели дополнительный статистический анализ (таблица 22).

Таблица 22

**Анализ наличия факторов риска и развитием гипоксии плода
в родах**

| Фактор риска | р при рН 7,2 | р при рН 7,05 |
|---------------------|---------------------|----------------------|
| Нарушение ФПК | 0,07 | 0,09 |
| ПСП 1,0-1,9 | 0,12 | 0,09 |
| ПСП 2,0-2,9 | 0,07 | 0,04* |
| Обвитие пуповиной | 0,03* | 0,04* |
| Мекониальные воды | 0,02 | 0,04 |
| Узел пуповины | 0,08 | 0,09 |

* $p < 0,05$ при сравнении детей, рожденных с ацидозом и без него

Таким образом, статистический анализ выявил взаимосвязь таких факторов, как ПСП 2,0-2,9, наличие обвития пуповиной и мекониальных вод с развитием гипоксии плода. В то же время нами не было выявлено взаимосвязи между наличием узла пуповины и развитием гипоксии плода. Также нами не было выявлено зависимости между ПСП 1,0-1,9 и

рождением ребенка с низкой оценкой по Апгар. Напротив, большая часть женщин (75,5%) с такими показателями антенатального КТГ родили здорового ребенка. Таким образом, данный показатель у большинства рожениц не является фактором риска ацидоза плода в родах. Аналогичные результаты мы получили, анализируя зависимость нарушенного ФПК 1 степени и развития гипоксии плода.

3.2. Течение послеродового периода

Как показал проведенный анализ у женщин в группе ЭКГ+КТГ и в группе КТГ не было различий частоте осложнений послеродового периода (таблица 23).

Таблица 23

Особенности течения послеродового периода

| Осложнения | Группа ЭКГ+КТГ (n=215) | | Группа КТГ (n=265) | |
|---|---------------------------|------|--------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Субинволюция матки | 10 | 4,65 | 18 | 6,79 |
| Эндометрит | 2 | 0,93 | 1 | 0,38 |
| Вакуум-аспирация содержимого послеродовой матки | 7 | 3,25 | 10 | 3,77 |
| Вторичные швы | 3 | 1,39 | 2 | 0,79 |
| Гематома влагалища | 0 | 0 | 1 | 0,38 |
| Гематометра | 1 | 0,46 | 2 | 0,75 |
| Разрывы шейки матки | 16 | 7,4 | 17 | 6,4 |

$p=0,13$ по сравнению с группой КТГ

Основными осложнениями в группах были субинволюция матки (4,65% и 6,79% соответственно) и разрывы шейки матки (7,4% и 6,4% соответственно). Мы не суммировали частоту осложнений послеродового периода, т.к. у нескольких пациенток встречали сочетанные осложнения.

3.3. Сравнительный анализ результатов инструментальных методов оценки состояния плода

Одной из задач нашего исследования явилось изучение чувствительности, специфичности метода комбинированного применения прямой ЭКГ+КТГ, а также сравнение полученных данных с рутинной КТГ.

В этом разделе мы детально оценили чувствительность и специфичность методов по подгруппам, а также в зависимости от периода родов.

3.3.1. Кардиотокография

Анализируя стандартную кардиотокографию, мы провели корреляционный анализ, для того, чтобы выявить какие из факторов значимо влияют на плод и вызывают ацидоз, а какие не оказывают существенного воздействия. Мы проанализировали наличие ранних и поздних децелераций, брадикардии, тахикардии, сниженной вариабельности, низкой амплитуды осцилляций, монотонность ритма (таблица 24). В этот раздел мы также включили анализ кардиотокограмм из группы ЭКГ+КТГ. Кроме того, мы проанализировали данные КТГ и наличие ацидоза, а также результат КТГ и оценку по шкале Апгар, т.к. последняя менее объективна, чем лабораторные данные.

Таблица 24

Взаимосвязь оценки по Апгар и параметров КТГ

| Фактор | Апгар 8-10 (n=419) | Апгар 7 (n=33) | Апгар 5-6 (n=26) | Апгар <5 (n=2) | Корреляция с исходом | Чувствит/ Специф., % |
|----------------|--------------------|----------------|------------------|----------------|--|----------------------|
| Бради+ | 0 | 19 | 23 | 2 | r = 0,844 (p<0,01) | 72/100 |
| Бради - | 419 | 14 | 3 | 0 | | |
| Тахи+ | 8 | 5 | 4 | 0 | r = 0,253 (p>0,05) | 14,7/98 |
| Тахи - | 411 | 28 | 22 | 2 | | |
| Монотонность + | 5 | 8 | 4 | 2 | r = 0,296 (p<0,05) | 22,9/98 |

Продолжение таблицы 24

| | | | | | | |
|----------------|-----|----|----|---|--|----------------|
| Монотонность - | 414 | 25 | 22 | 0 | | |
| Ранние дец.+ | 7 | 2 | 14 | 2 | r = 0,445 (p<0,05) | 14,7/98 |
| Ранние дец.- | 412 | 31 | 12 | 0 | | |
| Поздние дец.+ | 0 | 23 | 21 | 1 | r = 0,844 (p<0,01) | 73,7/99 |
| Поздние дец.- | 419 | 10 | 5 | 1 | | |

Анализ взаимосвязи параметров КТГ и оценки по шкале Апгар позволил выявить, что наиболее сильная корреляция имеется для следующих параметров КТГ – поздние децелерации и брадикардия у плода. Наличие монотонности ритма, ранних децелераций или наличие тахикардии – оказалось высокоспецифичным, но мало чувствительным маркером, т.е. мы можем утверждать о нормальном состоянии плода при отсутствии этих изменений на кривой, но не можем говорить об ухудшении состояния плода при их наличии. Наиболее низкую чувствительность имели тахикардия плода и ранние децелерации.

Аналогичный анализ был проведен в зависимости от наличия ацидоза у плода по данным определения рН в пуповинной крови (таблица 25).

Таблица 25

Взаимосвязь метаболического ацидоза у плода и параметров КТГ

| Фактор | рН ≥ 7,2 (n=424) | рН 7,05 – 7,19 (n=32) | рН < 7,05 (n=24) | Корреляция с исходом при рН 7,2/7,05 | Чувствительность / специфичность, % при рН 7,2 | Чувствительность / специфичность, % при рН 7,05 |
|---------|---------------------|--------------------------|---------------------|--|--|---|
| Бради+ | 0 | 25 | 10 | r = 0,772 (p<0,001)/ 0,864(p<0,001) | 62,5/100 | 78,8/97,7 |
| Бради - | 424 | 7 | 14 | | | |
| Тахи+ | 10 | 5 | 3 | r = 0,253 (p>0,05) r = 0,244 (p>0,05) | 14,2/98 | 15,6/97 |
| Тахи - | 414 | 27 | 21 | | | |

Продолжение таблицы 25

| | | | | | | |
|----------------|-----|----|----|--|----------------|------------------|
| Монотонность + | 7 | 4 | 9 | r = 0,296 (p<0,05) r = 0,221 (p<0,05) | 22,9/98 | 12,5/96,4 |
| Монотонность - | 417 | 28 | 15 | | | |
| Ранние дец. + | 12 | 11 | 13 | r = 0,488 (p<0,05)/ | 14,7/98 | 34,3/94,4 |
| Ранние дец.- | 412 | 21 | 11 | 0,273 (p<0,01) | | |
| Поздние дец.+ | 0 | 9 | 17 | r = 0,710 (p<0,01)/ | 73,7/99 | 72/98 |
| Поздние дец.- | 424 | 23 | 7 | 0,782 (p<0,01) | | |

* в таблице указаны данные КТГ из группы ЭКГ+КТГ и КТГ

Для выявления причинно-следственных связей мы дополнительно провели статистический анализ (таблица 26).

Таблица 26

**Анализ наличия факторов риска и развитием гипоксии плода
в родах**

| Параметр кривой КТГ | р при рН 7,2 | р при рН 7,05 |
|---------------------|--------------|---------------|
| Брадикардия | 0,01 | 0,03 |
| Тахикардия | 0,08 | 0,09 |
| Монотонность ритма | 0,09 | 0,11 |
| Ранние децелерации | 0,06 | 0,08 |
| Поздние децелерации | 0,04 | 0,02 |

*p<0,05 при сравнении детей, рожденных с ацидозом и без него

Как показано в таблицах 25 и 26, наибольшая взаимосвязь развития ацидоза наблюдается при наличии поздних децелераций, а также брадикардии плода. Так, коэффициент корреляции у поздних

децелераций составил 0,71, а брадикардии – 0,77. При этом чувствительность и специфичность были более высокими при рН < 7,05 по сравнению с рН 7,2.

Учитывая, что при наличии сомнительных типов кривой невозможно поставить диагноз гипоксия плода, по-нашему мнению, для оценки состояния ребенка именно в таких спорных ситуациях представляет собой интерес сочетанное применение КТГ и прямой электрокардиографии в течение родов.

3.3.2. Комбинированное использование прямой ЭКГ и КТГ

Зная исход родов, мы проанализировали какие изменения ЭКГ достоверно демонстрируют ухудшение состояния плода в родах (таблица 27).

Таблица 27

Взаимосвязь метаболического ацидоза у плода и параметров ЭКГ

| Параметр ЭКГ | Апгар 8-10 (n=201) | Апгар 7 (n=8) | Апгар 5-6 (n=6) | Корреляция | Чувствительность / специфичность |
|------------------------------|--------------------|---------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Единичные ST-event (1-4) + | 34 | 5 | 1 | r = 0,159 | 42,8/83,0 |
| Единичные ST-event (1-4)- | 167 | 3 | 5 | | |
| ST-event более 4 + | 10 | 3 | 5 | r= 0,471 (p<0,01) | 57,1/95,0 |
| ST-event более 4 - | 191 | 5 | 1 | | |
| Двухфазные ST-event тип 1 | 2 | 2 | 3 | r=0,483 (p<0,01) | 35,7/99 |
| Двухфазные ST-event тип 2, 3 | 0 | 6 | 5 | r=0,771 (p<0,01) | 78,5/100 |
| Подъем базальной линии | 1 | 4 | 5 | r=0,724(p<0,01) | 64,2/99 |

Анализ исхода родов и параметров прямой ЭКГ в сочетании с КТГ выявил невысокую чувствительность единичных ST-событий, однако наличие двухфазных ST-событий (2 и 3 тип) и подъем базальной линии

коррелировали с исходом родов. Стоит отметить, что двухфазные ST-event 1 типа обладали низкой чувствительностью и не коррелировали с исходом, так же, как и обычные ST-event. Аналогичный анализ мы провели с использованием биохимических данных о гипоксии плода (таблица 28).

Таблица 28

Взаимосвязь метаболического ацидоза у плода и параметров ЭКГ+КТГ

| Фактор | pH \geq 7,2 (n=201) | pH 7,05- 7,19 (n=8) | pH< 7,05 (n=6) | Корреляция с исходом при pH 7,2/7,05 | Чувствит. /специф., % при pH 7,2 | Чувствит /специф., % при pH 7,05 |
|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|---|---|---|
| Единичные ST-event (1-4)+ | 34 | 5 | 1 | 0,159/0,223 | 42,8/83,0 | 16,6/36,6 |
| Единичные ST-event (1-4)- | 167 | 3 | 5 | | | |
| ST-event более 4 + | 10 | 3 | 5 | 0,471 (p<0,01)/ | 57,1/95,0 | 83,3/97,7 |
| ST-event более 4 - | 191 | 5 | 1 | 0,459 | | |
| Двухфазные ST-event тип 1 | 2 | 2 | 3 | 0,483 (p<0,01)/ | 35,7/99 | 50,0/98,0 |
| Двухфазные ST-event тип 2, 3 | 0 | 6 | 5 | 0,476 0,771 (p<0,01)/ 0,701 | | |
| Подъем баз. линии | 1 | 4 | 5 | 0,724 (p<0,01)/ 0,633 | 64,2/99,0 | 83,3/97,1 |

При анализе ацидоза у плода мы выявили корреляцию между наличием двухфазного сегмента ST и развитием ацидоза, также между наличием подъема базальной линии и ацидозом. Появление ST событий в нашей работе не всегда коррелировало с исходом родов. Стоит отметить, что мы проводили анализ чувствительности и специфичности параметров ЭКГ в диагностике гипоксии при показателях pH 7,2 и 7,05. При pH 7,05 чувствительность некоторых показателей

электрокардиограммы была выше, чем при использовании порога отсечки 7,2, специфичность параметров оказалась сопоставима.

Также мы провели дополнительный анализ для оценки причинно-следственных связей параметров ЭКГ и исходом родов (таблица 29).

Таблица 29

**Анализ наличия факторов риска и развитием гипоксии плода
в родах**

| Параметр ЭКГ | кривой | p при рН 7,2 | p при рН 7,05 |
|----------------------------------|---------------|---------------------|----------------------|
| Единичные ST-event (1-4) | | 0,09 | 0,07 |
| Множественные ST- event (>4) | | 0,11 | 0,09 |
| Двухфазные ST-event тип 1 | | 0,08 | 0,06 |
| Двухфазные ST-event тип 2 и 3 | | 0,04 | 0,03 |
| Подъем базальной линии | | 0,05 | 0,02 |

* $p < 0,05$ при сравнении детей, рожденных с ацидозом и без него

**3.3.3. Сравнительный анализ чувствительности и
специфичности методов в диагностике гипоксии плода**

При нормальных параметрах КТГ (FIGO1) в группе ЭКГ+КТГ было 3 наблюдения интранатальной гипоксии, в группе КТГ – одно, которое было успешно диагностировано с помощью традиционного метода. В данной подгруппе чувствительность и специфичность метода КТГ составили 100%. Изученный нами метод комбинированной КТГ и

ЭКГ плода обладает высокой специфичностью (98%), однако его чувствительность, в этой подгруппе, роды в которой завершились рождением здорового ребенка, несколько снижена (78,6%). Это говорит о том, что при нормальной кардиотокограмме ST-анализ играет второстепенную роль и незначительные изменения соотношения T/QRS или эпизодические ST-события не означают ишемию миокарда плода в течение родов.

Особый интерес представлял анализ кривых КТГ в подгруппах FIGO 2, т.к. именно в этих случаях, по мнению большинства авторов, отмечается неверная интерпретация графиков КТГ (рисунок 13,14).

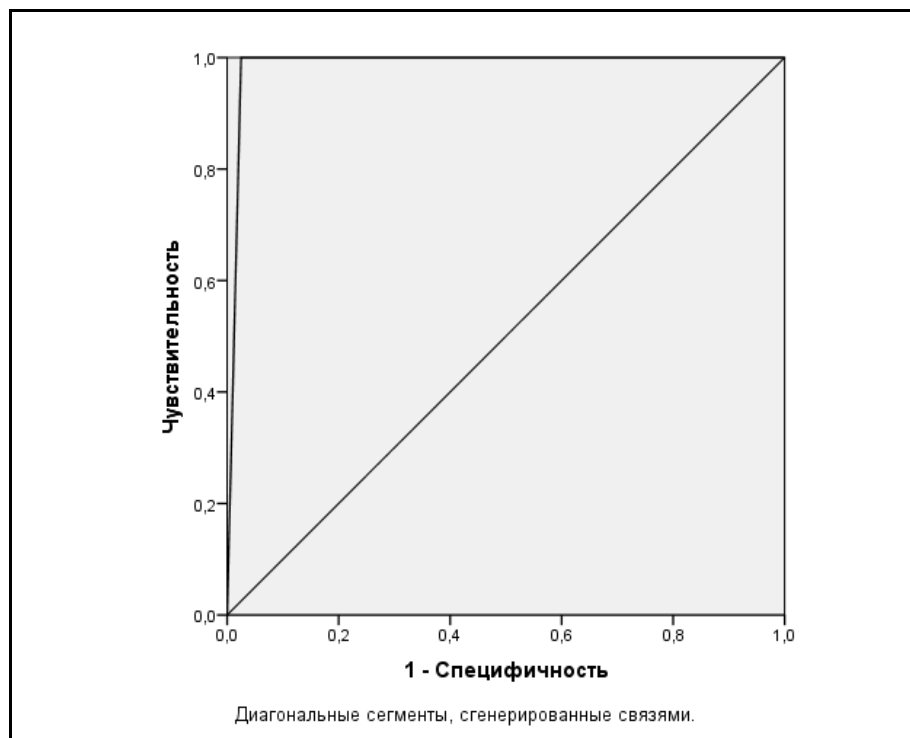


Рисунок 13. ROC-кривая при использовании ЭКГ+КТГ в подгруппе FIGO 2

Чувствительность и специфичность комбинированного использования ЭКГ+КТГ составили 100% и 97,5% соответственно. AUC составила 0,987

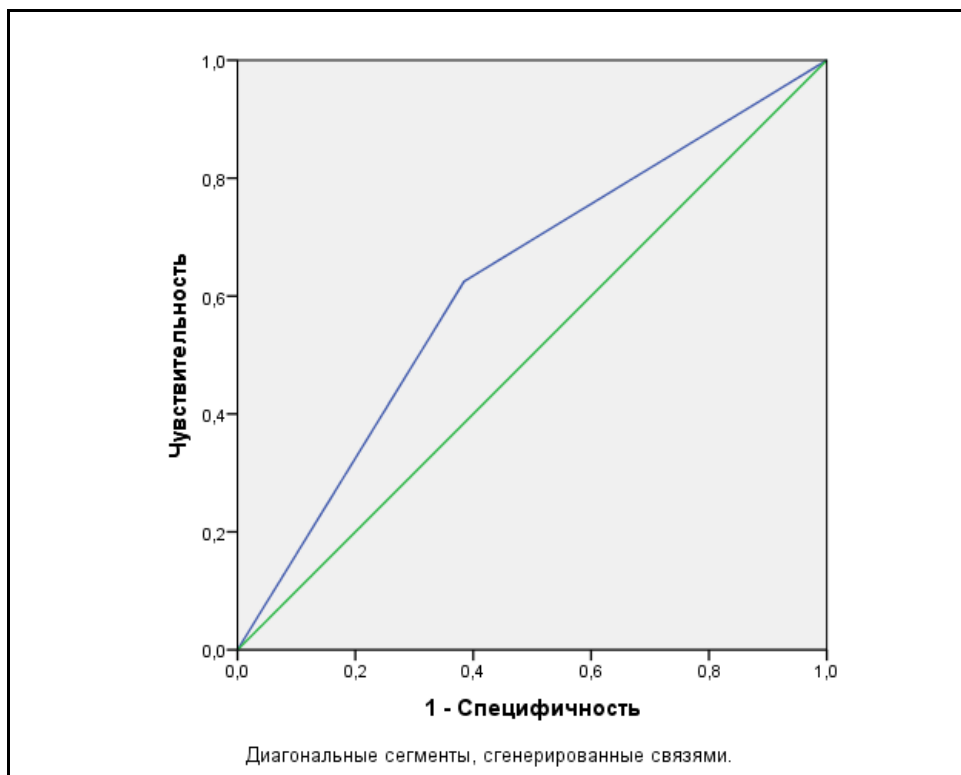


Рисунок 14. ROC-кривая при использовании КТГ в подгруппе FIGO 2

При использовании только КТГ чувствительность и специфичность метода при сомнительных параметрах составили 62,5% и 61,5% соответственно. AUC 0,620. Таким образом, использование прямой ЭКГ в сочетании КТГ более эффективно при сомнительных параметрах кривой.

Эффективность методов при патологических изменениях на кардиотокограмме отражена на рисунках 15 и 16.

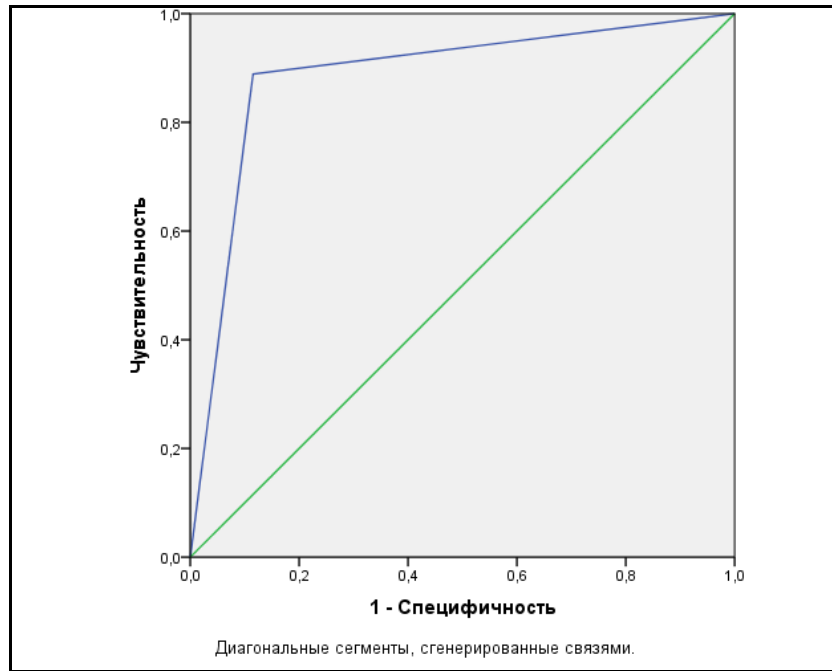


Рисунок 15. ROC-кривая при использовании ЭКГ+КТГ в подгруппе FIGO 3

Чувствительность и специфичность комбинированного применения ЭКГ и КТГ в подгруппе FIGO3 составили 88,8% и 88,4% соответственно. AUC 0,887. При использовании рутинной КТГ эти показатели составили соответственно 76% и 68% (рисунок 16).

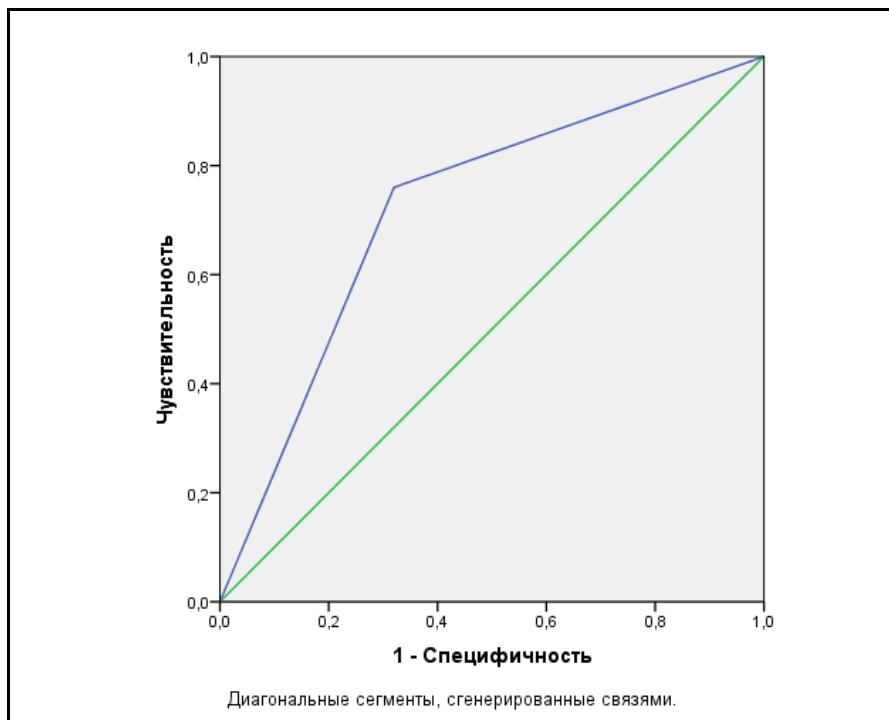


Рисунок 16. ROC-кривая при использовании только КТГ в подгруппе FIGO 3

Чувствительность и специфичность КТГ при патологических изменениях оказалась значительно выше, чем при сомнительных параметрах. AUC составила 0,720. Однако чувствительность и специфичность таковых при ЭКГ и КТГ составила 76% и 68% соответственно.

Как уже было отмечено в главе 1, во втором периоде родов также интерпретация кардиотокограмм варьирует между специалистами. Учитывая это, мы провели сравнительный анализ методов во втором периоде родов. Данные представлены в таблицах 30 и 31.

Таблица 30

**Анализ чувствительности и специфичности
комбинированного применения КТГ и ЭКГ во 2 периоде родов**

| 2 период родов | FIGO 1 (n=138) | FIGO 2 (n=42) | FIGO 3 (n=35) |
|---|-------------------|------------------|------------------|
| Чувствительность/специфичность КТГ в комбинации с прямой ЭКГ плода(%) | 66,7/100 | 100/100 | 100/92 |

Комбинированное использование ЭКГ и КТГ оказалось эффективным во втором периоде родов за исключением первой группы, но в ней данные ЭКГ вторичны по сравнению с кардиотокографией.

Таблица 31

**Анализ чувствительности и специфичности применения КТГ
во 2 периоде родов**

| 2 период родов | FIGO 1 (n=160) | FIGO 2 (n=55) | FIGO 3 (n=50) |
|---|-------------------|------------------|------------------|
| Чувствительность/специфичность КТГ (%) | 100/100 | 71/61,5 | 78,5/80 |

Использование только КТГ оказалось наименее эффективным при сомнительных параметрах во втором периоде родов. Наибольшая эффективность была диагностирована при нормальной кривой.

Особое внимание мы обратили на использование обоих методов у пациенток с повышенным ИМТ, т.к. в нашей выборке ИМТ был выше 21 кг/м^2 более, чем у 50% женщин и больше 25 кг/м^2 у 30% пациенток. Изучение эффективности методов интранатального мониторинга плода связано с ухудшением качества сигнала КТГ при ожирении (рисунок 17). Проведенная работа показала, что прямая ЭКГ была проведена у всех пациенток без нарушения качества сигнала, как в первом, так и во втором периоде родов. Что касается пациенток из группы КТГ, из 265 женщин, ИМТ выше 25 кг/м^2 был в 134 наблюдениях (50,5%).



Рисунок 17. Качество сигнала КТГ у пациенток при ИМТ выше 25 кг/м^2

Из 134 пациенток, более чем у половины пациенток кривая КТГ была записана полностью и была доступна для интерпретации. В 31 наблюдении (23%), особенно во втором периоде родов, кривая КТГ являлась трудно- или неинтерпретируемой, т.е. отмечали участки

некачественной записи, значительные колебания кривой и сниженное проведение сигнала. В то же время при записи прямой ЭКГ в сочетании с КТГ даже при нарушенном проведении сигнала КТГ запись с электрода была непрерывной.

Показатели чувствительности и специфичности в этой группе пациенток для комбинированного метода ЭКГ+КТГ составили 89,2 и 96,3%, в группе КТГ – 74,4 и 88,1%.

Учитывая все изложенные данные, мы решили определить суммарную эффективность обеих методик.

Итоговые чувствительность и специфичность автоматического анализа сегмента ST составили 88,6% и 98% соответственно, PPV – 73,3%, NPV 98,5%. Аналогичные показатели чувствительности и специфичности для КТГ оказались ниже и составили 71,4% и 89,6%, PPV – 56,6%, NPV – 94,3%. При этом наиболее низкие значения специфичности кардиотокографии (61,5%) отмечены при сомнительных параметрах кривой по критериям FIGO, как в течение всех родов, так и во втором периоде.

3.4. Результаты анализа биохимических маркеров гипоксии и их сравнение с перинатальным исходом

Одним из критериев верификации диагноза гипоксии была оценка кислотно-основного состояния плода в течение первой минуты после родов. Мы проанализировали эти данные в зависимости от перинатального исхода (таблица 32).

Таблица 32

**Газовый состав крови и КОС в артерии пуповины у плодов в
обследованных группах**

| Параметр | Апгар 8-10 б (n=419) | Апгар 7 б (n=33) | Апгар 5-6 б (n=26) | Апгар <5 б (n=2) |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| pH | 7,24 (7,18-7,29) | 7,18 (7,12-7,24) | 7,08 (7,04-7,11) | 6,85, 7,03) |
| pO ₂ мм рт.ст. | 37±2,3 | 32±4,1 | 16,8±0,8 | 10,2, менее 5 |
| pCO ₂ рт.ст. | 38,7 (36-40,4) | 43,25 (39,1-48,4) | 56 (47,8-65,9) | 54,3, 66,1 |
| HCO ₃ | 16,5 (15,8-19) | 16,5 (15,4-18,7) | 15,9 (15,2-17,3) | 14,5, 15,8 |
| BE | -8,1 (-10,5;- 7,35)- | -11,2 (-12,6;-9,4) | 12,8 (-14,8;- 11,6) | 14,8, 18,0 |

При ухудшении состояния плода, происходит нарастание ацидоза, снижение показателей pH, нарастает гиперкапния, прогрессивно уменьшается парциальное давление кислорода. Мы проанализировали концентрацию лактата в артерии новорожденного в течение 1 минуты после родов и данные КОС. Результаты представлены на рисунке 18.

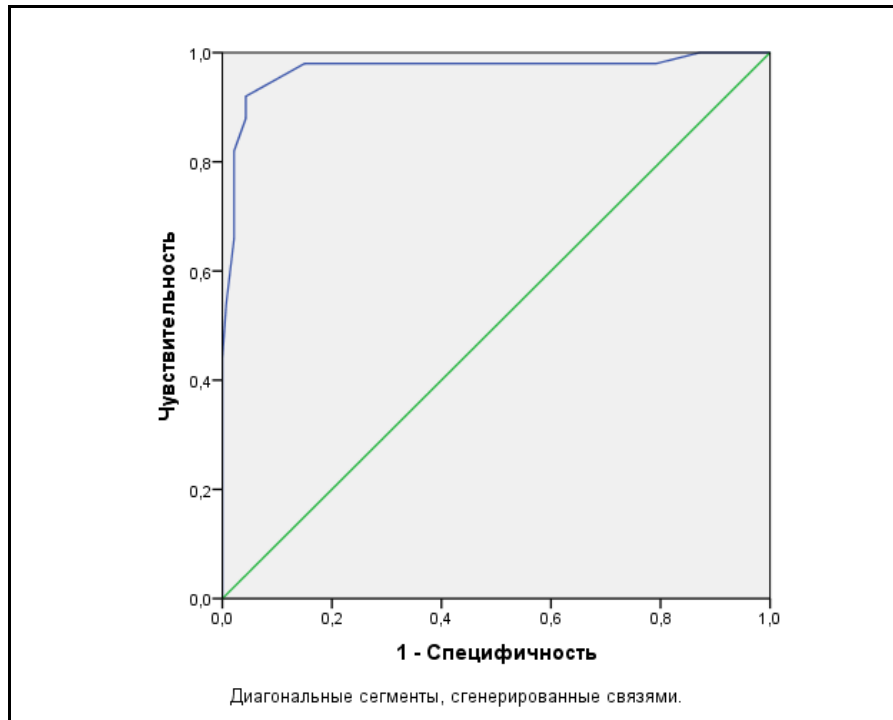


Рисунок 18. ROC-кривая при использовании лактата в верификации гипоксии (значение 5,2 ммоль/л).

Проанализировав взаимосвязь концентрации лактата с исходом и рН, мы выявили, что максимальная точность этого метода с чувствительностью 98% и специфичностью 79% наблюдается при концентрации 5,2 ммоль/л. AUC на ROC-кривой составила 0,968.

Также мы выявили значительную отрицательную корреляцию рН и лактата при ухудшении состояния плода (рисунок 19).

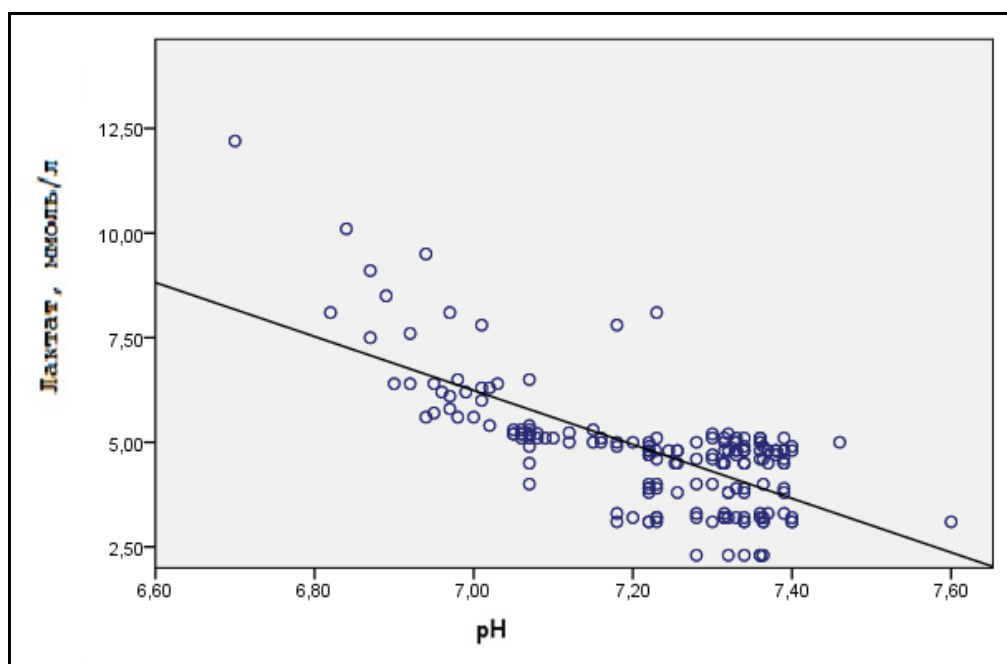


Рисунок 19. Зависимость рН и лактата

При снижении рН ниже 7,2 происходит увеличение концентрации лактата (наибольшее зарегистрированное значение 12,5 ммоль/л). Значение, которое максимально соответствовало уровню рН 7,2 в нашей работе составило 5,0 ммоль/л. При значении рН 7,05 максимальное значение лактата составило 5,2 ммоль/л.

Проанализировав концентрацию лактата в группах в зависимости от оценки по Апгар мы выявили прогрессивное увеличение этого маркера по мере снижения Апгар (таблица 33).

Таблица 33

Концентрация лактата в артерии пуповины у плодов в обследованных группах

| параметр | Апгар 8-10 б (n=419) | Апгар 7 б (n=33) | Апгар 5-6 б (n=26) | Апгар <5 б (n=2) |
|-------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| Лактат ммоль/л | 4,24±0,82 | 6,4±1,3 | 7,45±1,6* | 10,2 и 11,4 |

* $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми детьми.

Для того, чтобы выбрать порог отсечки рН в диагностике гипоксии плода, мы провели сравнительный анализ исходов родов у новорожденных, концентрация рН у которых при рождении была менее 7,05, 7,05-7,19 и больше 7,2 (таблица 34).

Таблица 34

Сравнительный анализ новорожденных в группах

| Параметр | рН $\geq 7,2$ (n=424) | 7,05-7,19 (n=32) | $< 7,05$ (n=24) |
|---|-----------------------|------------------|-----------------|
| Госпитализация в ОРИТН n=30 | 0 | 6 | 24* |
| Реанимационные мероприятия | 0 | 3 | 19* |
| Выписка (сутки) | 4 | 5,3 | 7,5 |
| Лактат | 4,24 \pm 0,82 | 5,4 \pm 1,3 | 7,45 \pm 1,6* |
| Патологические изменения на КТГ или ЭКГ | 0 | 10 | 24* |
| Средняя оценка по Апгар | 8,1 \pm 0,72 | 7,4 \pm 0,65 | 6,5 \pm 0,55* |

*p<0,05 по сравнению с группой 1 и 2

При анализе данных отмечены статистически значимые различия в частоте реанимационных мероприятий, госпитализации в ОРИТН, концентрации лактата, а также оценка по Апгар при уровне рН $< 7,05$.

Еще одним важным признаком, подтверждающим дефицит кислорода у плода, по нашему мнению, являются белки –маркеры ишемии жизненно важных органов, в том числе миокарда плода. Мы провели анализ концентрации натрийуретического пептида у здоровых детей и у детей, перенесших гипоксию различной степени (рисунок 20).

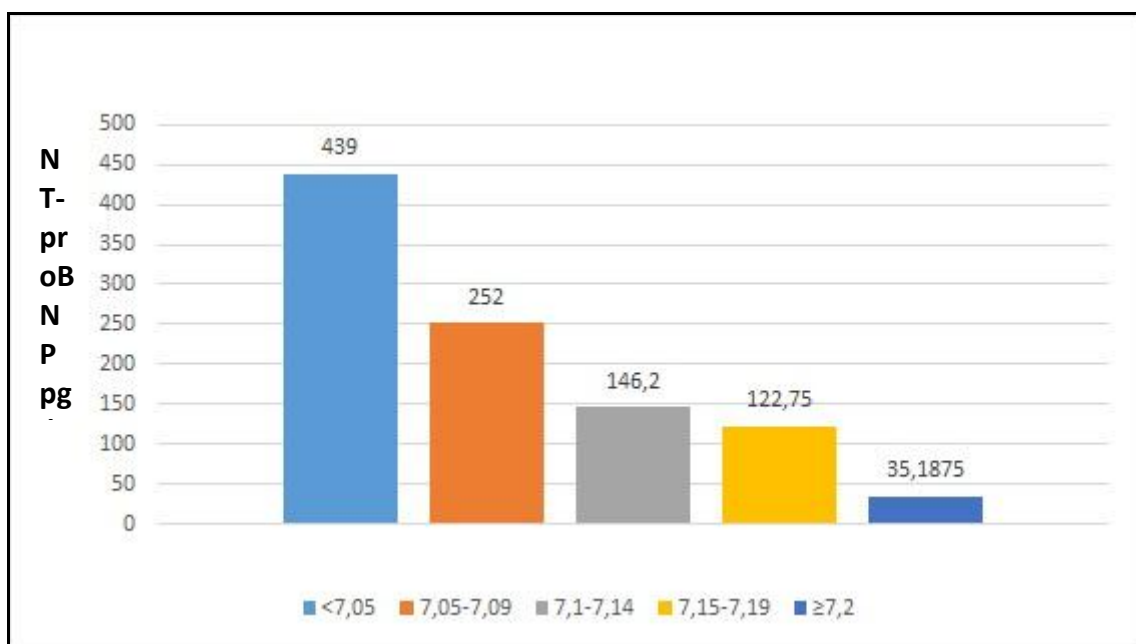


Рисунок 20. Зависимость концентрации NT-proBNP от концентрации рН

При повышении степени гипоксии и при снижении концентрации рН отмечается рост NT-proBNP. Наибольшие значения этого белка нами были выявлены у новорожденных с рН менее 7,05. Медиана концентрации натрийуретического пептида в этих наблюдениях составила в 439 пг/мл, квартили 80 пг/мл. В нашем исследовании у здоровых плодов с концентрацией рН более 7,2 медиана составила 35,18 пг/мл, квартиль 10,42. У плодов, рожденных с гипоксией, медиана - 285,5 пг/мл, квартиль – 92,02 пг/мл ($p < 0,05$).

Для того, чтобы оценить корреляцию изменения КТГ и повышения уровня NT-proBNP, т.е. ишемию органа, мы провели соответствующий анализ (таблица 35).

Таблица 35

Взаимосвязь повышения уровня NT-proBNP и параметров КТГ и ЭКГ

| Фактор | NT-pro BNP $\leq 35,8$ (pH $\geq 7,2$) | NT-pro BNP ср. 122,7-252,5 (pH 7,05-7,19) | NT-pro BNP ср. $> 252,5$ pH $< 7,05$ | Корреляция с исходом при pH 7,2/7,05 | Чувствит./специф-ть % при pH 7,2 | Чувствит./специф., % при pH 7,05 |
|------------------------------|---|---|--------------------------------------|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Единичные ST-event +/- | 14/62 | 5/3 | 1/5 | r = 0,159/ r = 0,223 | 42,8/83,0 | 16,6/36,6 |
| ST-event более 4 + | 10/76 | 3/5 | 5/1 | r= 0,471 (p<0,01)/ r=0,459 | 57,1/95,0 | 83,3/97,7 |
| Двухфазные ST-event тип 1 | 2 | 2 | 3 | r=0,483 (p<0,01)/ r=0,476 | 35,7/99 | 50,0/98,0 |
| Двухфазные ST-event тип 2, 3 | 0 | 6 | 5 | r=0,771 (p<0,01)/ r=0,701 | 78,5/100 | 83,3/97,1 |
| Подъем базальной линии | 1 | 4 | 5 | r=0,724(p <0,01) /0,633 | 64,2/99,0 | 83,3/97,1 |

Анализ данных, представленных в таблице 35 показал, что при среднем уровне NT-proBNP 36 пг/мл и ниже на ЭКГ плода отмечаются единичные ST-события, мы не регистрировали подъема базальной линии или наличие двухфазных сегментов ST. При нарастании уровня пептида, т.е. усилении ишемии органов, отмечаются двухфазные ST-события, развивается преацидоз, наблюдается ухудшение состояния плода по данным интранатального мониторинга. В группе с высоким

содержанием NT-proBNP мы наблюдали выраженный ацидоз, концентрация рН составила менее 7,05, новорожденным проводилась интенсивная терапия и респираторная поддержка. На прямой ЭКГ мы регистрировали подъемы базальной линии, двухфазные сегменты ST 2 и 3 типа, периодические случайные ST-события (таблица 36).

Таблица 36

Взаимосвязь повышения уровня NT-proBNP и параметров КТГ

| Фактор | NT-pro BNP \leq 35,8 (рН \geq 7,2) | NT-pro BNP ср. 122,7-252,5 (рН 7,05-7,19) | NT-pro BNP ср. $>$ 252,5 рН $<$ 7,05 | Корреляция с исходом при рН 7,2/7,05 | Чувствит/ специф., % при рН 7,2 | Чувствит/ специф-ть, % при рН 7,05 |
|------------------|--|---|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Монотонность +/- | 0/58 | 9/15 | 4/14 | r=0,454/0,128 | 30,9/100 | 22,2/89,0 |
| Бради +/- | 0/58 | 13/11 | 11/7 | r=0,660/0,407 | 57,1/100 | 61,1/84,1 |
| Тахи +/- | 2/56 | 2/22 | 1/17 | r=0,041/0,012 | 7,1/96,5 | 5,5/95,1 |
| Ранние дец. +/- | 4/54 | 8/16 | 8/10 | r=0,385/0,286 | 38,0/93,1 | 44,4/85,3 |
| Поздние дец. +/- | 1/58 | 1/23 | 12/6 | r=0,584/0,748 | 30,9/98,2 | 66,6/97,5 |

Наибольшую корреляцию с исходом мы выявили при наличии поздних децелераций и брадикардии у плода по данным КТГ. Стоит отметить, что при концентрации рН менее 7,05 отмечалось значительное повышение корреляции этого параметра КТГ и ацидоза. Кроме того, мы отметили двухкратное увеличение чувствительности поздних децелераций при высокой специфичности.

3.5. Экономическая эффективность сравниваемых методов

Для оценки экономической эффективности мы провели статистический анализ данных (таблица 37).

Таблица 37

Расчет экономической эффективности изучаемых методик

| Наименование | Цена, т.р. | Группа ЭКГ+КТГ (n/сумма, т.р.) | Группа КТГ (n/сумма, т.р.) |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Роды | 17/23,5 (ср.20,25) | 187/3786,5 | 202/4090,5 |
| Кесарево сечение | 20 | 22/440 | 50/1000 |
| Акушерские щипцы | 24,9 | 0 | 1/24,9 |
| Анальгезия при КС: ЭА/СА/ наркоз | 10/8,5/12,5 | 16ЭА+6ЭТН/235 | 43ЭА+7ЭТН/517,6 |
| ЭА в родах | 10 | 133/1330 | 156/1560 |
| Вакуум-экстракция | 24,9 | 6/149,4 | 12/298,8 |
| Сутки в ОРИТН | 7,5 | 315 | 1035 |
| Сутки в ПИТ | 8,0 | 22/176 | 50/400 |
| Электрод для анализа ST | 0,5 | 215/107,5 | 0 |
| Сутки после родов | 3,0 | 193 – 4 дня/2316 22 – 6 дней /396 | 215 – 4 дня /2580 50 – 6 дней/900 |
| Всего, т.р. | | 9251,4 (43,03 на чел) | 12407* (46,82 на чел) |

* $p=0,006$ по сравнению с группой ЭКГ+КТГ

Статистический анализ данных показал, что в группе с комбинированным использованием прямой ЭКГ и КТГ было потрачено 9251,4 т.р., а в группе КТГ – 12407 т.р. В группе КТГ в 3 раза больше было потрачено на пребывание новорожденных в ОРИТН и в 2,2 раза больше на проведение анальгезии при оперативном родоразрешении.

Для дополнительного подтверждения экономической эффективности изучаемого метода нами был проведен клинико-экономический анализ. Было показано, что применение рутинной КТГ плода в родах позволяет прогнозировать рождение ребенка без тяжелой асфиксии с вероятностью 91% по сравнению с 97% при применении КТГ с прямой ЭКГ (рисунок 21). При этом вероятность рождения ребенка без тяжелой асфиксии при родоразрешении путем КС в случае применения рутинной КТГ составила 70% по сравнению с 82% в случае применения КТГ с прямой ЭКГ; а при естественном родоразрешении – 96% и 98% соответственно.

■ – точка принятия решения; ● - точка вероятности; ◀ - конечная точка

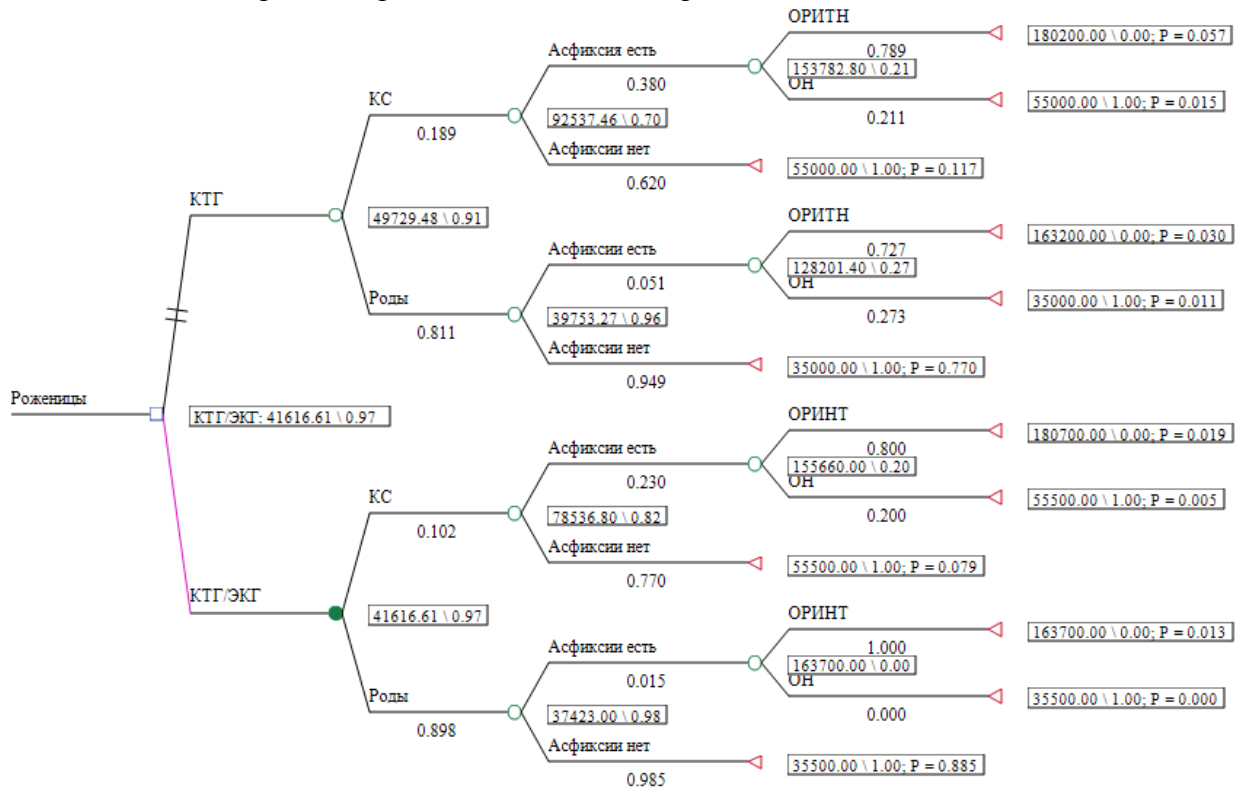


Рисунок 21. Дерево решений для модели эффективности КТГ по сравнению с КТГ/ЭКГ для диагностики внутриутробной гипоксии плода с учетом вероятностей различных исходов родов и стоимости различных медицинских услуг при родоразрешении и в послеродовом периоде

Средняя стоимость родоразрешения и пребывания в послеродовом стационаре для матери и новорожденного составила 49'729,48 руб. при

проведении рутинной КТГ в родах по сравнению с 41'616,61 руб. при сочетанном применении КТГ и прямой ЭКГ (рисунок 21).

При этом средняя стоимость ведения родов и послеродового периода в расчете на одного здорового ребенка (без тяжелой асфиксии) составила 54'647,78 руб. при применении КТГ, при применении КТГ/ЭКГ – 42'903,72 руб. (таблица 38).

Таблица 38

Основные результаты ведения родов и послеродового периода при применении в родах рутинной КТГ и КТГ в сочетании с ЭКГ

| Исходы | КТГ | КТГ/ЭКГ |
|--|----------------|----------------|
| Вероятность рождения ребенка без асфиксии в родах | 91% | 97% |
| Стоимость родов и послеродового периода (руб.) | 49'729,48 руб. | 49'729,48 руб. |
| Стоимость родов/вероятность рождения ребенка без асфиксии (руб.) | 54'647,78 руб. | 42'903,72 руб. |

Показатель приращения затрат (инкрементный показатель соотношения стоимости и эффективности - ICER) на ведение родов и послеродового периода при интранатальном применении КТГ/ЭКГ или КТГ составил (-)135'214,5 руб. Показатель ICER означает, что для достижения дополнительного 1% эффективности (т.е. 1% рождения детей без асфиксии) при применении КТГ в родах, как менее эффективной методики, требуется дополнительное вложение 135'214,5 рублей. Однако отрицательное значение полученного показателя свидетельствует о том, что в данном случае невозможно достичь повышения эффективности КТГ даже за счет дополнительных затрат.

ГЛАВА 4.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы проблема острой гипоксии плода уделяется все большее внимание, т.к. несмотря на многочисленные исследования и внедрение новых методов интранатального мониторинга, частота гипоксии остается неизменной и составляет от 8 до 11% от общего числа родов. Повреждения головного мозга плода вследствие его ишемии и гипоксии представляют актуальную проблему перинатальной медицины [22, 27, 30, 31].

Кроме того, детям, перенесшим тяжелую гипоксию при рождении, необходимо длительное лечение, как в условиях отделения реанимации, так и после выписки – наблюдение у невролога, коррекция в случае развития детского церебрального паралича. В случае инвалидности нужна социальная помощь, требующая значительных экономических затрат [6, 193, 217].

В современном акушерстве встречаются ситуации гипердиагностики острой гипоксии, когда неоправданно производится экстренное оперативное вмешательство. В то же время в некоторых наблюдениях происходит неправильная оценка состояния плода по данным функциональных методов, и акушеры не производят своевременное родоразрешение.

В настоящее время, благодаря широкому использованию антенатальной кардиотокографии и доплерометрии, наметилась тенденция к улучшению выявления факторов риска развития гипоксии плода. Активно развивается использование УЗИ в родах, которое применяют не только для диагностики положения плода и вставления головки, но также для выявления обвития пуповиной, предлежания сосудов пуповины, маловодия. Антенатальное использование ультразвукового исследования помогает диагностировать маловодие,

краевое или оболочечное прикрепление пуповины, появились возможности более тонкой детализации особенностей пуповины и плаценты, что имеет большое прогностическое значение для оценки риска развития острой гипоксии в родах [32].

На сегодняшний день одной из приоритетных задач врача, ведущего роды, является своевременная диагностика нарушения состояния плода, принятие решения о дальнейшей тактике ведения родов при соблюдении баланса частоты оперативных родоразрешений и рождения детей с метаболическим ацидозом.

Практика развитых стран показывает, что адекватный интранатальный мониторинг позволяет снизить экономические затраты на проведение операций и анестезиологических пособий, на выхаживание новорожденных и их последующую социальную реабилитацию.

Таким образом, на сегодняшний день остается важным изучение факторов риска гипоксии плода, поиск новых неинвазивных и информативных методов мониторинга его состояния в родах, а также оптимизация тактики родоразрешения с целью улучшения перинатального исхода и дальнейшего прогноза для жизни и здоровья новорожденных.

В соответствии с поставленной в работе целью и задачами, на основании проспективных данных мы провели исследование течения беременности и родов у 480 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 динамики годовых показателей частоты гипоксии плода в родах с 2009 по 2013, отмечен рост общего количества родов,

вместе с тем процент гипоксии сохраняется на прежнем уровне 6,1-9,0% [23].

Одной из приоритетных задач остается выявление причин развития интранальной гипоксии. В связи с этим мы проанализировали наследственность, данные анамнеза, течение предыдущей и данной беременности.

В доступной отечественной и зарубежной литературе нет единого мнения о возрастном факторе риска развития гипоксии. В нашей работе в основной группе (ЭКГ+КТГ) средний возраст пациенток составил $29,3 \pm 4,9$ лет, в группе сравнения (КТГ) - $30,2 \pm 5,2$ лет, мы не выявили межгрупповых статистически значимых различий.

Повышенный индекс массы тела (ИМТ) затрудняет проведение стандартной кардиотокографии из-за конституциональных особенностей женщин. В нашей выборке ИМТ более чем в половине наблюдений превышал 21 кг/м^2 и в каждом третьем наблюдении был больше 25 кг/м^2 . При расчете эффективности методик мы отдельно выделили группу с повышенным ИМТ.

В 23% наблюдений, кривая КТГ была неинтерпретируема, особенно во II периоде родов, который имеет определяющее значение для выбора тактики родоразрешения (вакуум-экстракция, акушерские щипцы или кесарево сечение). В литературе отсутствуют аналогичные исследования, однако имеются данные об эффективности комбинированного использования КТГ и ЭКГ во II периоде родов [61]. Основные затруднения в интерпретации сигнала КТГ авторы выявили при прохождении головки плода через узкую часть, в нашей работе мы отметили снижение проводимости сигнала при прохождении головки через все плоскости малого таза.

Анализ наследственности в исследуемой выборке выявил, что почти половина пациенток имели факторы риска по развитию сердечно-

сосудистых и онкологических заболеваний. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний может быть косвенным фактором риска развития гипоксии у плода в родах [43]. Проведенный нами анализ не выявил корреляции между наличием нетяжелых форм анемии и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и развитием дефицита кислорода у плода в родах.

В нашей работе был отмечен высокий процент заболеваний мочеполовой системы (острый и хронический пиелонефрит, цистит) в обеих группах 22,1% и 24,2% соответственно. В структуре гинекологической заболеваемости преобладали патология шейки матки, перенесенные воспалительные заболевания, миома матки и бесплодие в анамнезе. Однако при проведении корреляционного анализа данные соматического и гинекологического анамнеза не влияли на развитие гипоксии плода, таким образом, мы не можем считать их предикторами ацидоза у новорожденного.

Большинство женщин (более 50%) были первородящие, однако практически у каждой десятой в анамнезе был искусственный аборт, что отражает репродуктивную ситуацию в современном обществе [1].

Предыдущие роды у повторнородящих пациенток были осложнены анемией, преэклампсией, хронической гипоксией плода, фето-плацентарной недостаточностью. Однако мы не выявили влияния данных анамнеза на развитие гипоксии у плода в течение данных родов. В 5% наблюдений пациенток с фето-плацентарной недостаточностью в анамнезе роды осложнились гипоксией, в то же время у большинства пациенток предыдущие роды завершились рождением здорового ребенка.

Знание особенностей течения данной беременности у женщин важно для понимания этиопатогенеза гипоксии плода. Анализ течения данной беременности показал, что наиболее распространенным

осложнением в I и II триместрах были анемия, а также угроза прерывания беременности в каждом триместре, причем в I триместре это осложнение было диагностировано в 2 раза чаще, чем во втором. Мы можем объяснить это проводимой антианемической терапией. Наличие анемии легкой степени не повлияло на состояния плода в родах. По нашему мнению, это связано с развитием компенсаторных механизмов у плода на протяжении всей беременности, т.е. плод к моменту родов уже адаптирован к анемии матери. В отечественной и зарубежной литературе мы не встретили аналогичных работ.

Многие авторы указывают на важное значение кардиотокографии и антенатальной доплерометрии, как предикторов гипоксического состояния плода [8, 9, 16, 17, 24, 26, 38, 75].

По данным исследований Z. Alfrevic и соавт. (2010), накануне родов в некоторых наблюдениях отмечается снижение фето-плацентарного кровотока в артерии пуповины, которое иногда расценивается как маркер начинающейся гипоксии [48].

При анализе доплерометрии у большинства пациенток показатели кровотока были в пределах нормы, у 3,0-3,2% регистрировали снижение кровотока I степени в артерии пуповины и у 1-2% в обеих группах было отмечено сочетанное нарушение маточно-и фето-плацентарного кровотока I степени в III триместре беременности. Наличие этого фактора имело место в 8,9% наблюдений гипоксии плода при рН пуповинной крови 7,2 и 16,6% при рН 7,05. При проведении корреляционного анализа коэффициенты корреляции были равны $r = 0,001$ и $0,130$ соответственно. В зарубежных исследованиях мы также не увидели связи между снижением ФПК 1 степени и развитием острой гипоксии плода в родах [108].

Антенатальные показатели кривой КТГ также могут являться предикторами гипоксии плода в родах [56]. В III триместре у 9,7%

беременных в группе ЭКГ+КТГ и 10,5% в группе КТГ при обследовании были выявлены начальные нарушения состояния плода, а у 4,6% и 5,6% - выраженные. Таким образом, примерно у 10% пациенток накануне родов отмечены начальные нарушения состояния плода по КТГ и у 3% начальные нарушения фето-плацентарного кровотока. Как показал проведенный анализ, начальные нарушения состояния плода по данным КТГ (ПСП 1,0-1,99) не оказывают влияния на исход родов и поэтому не могут расцениваться как факторы риска. Возможно, появление таких показателей может быть обусловлено изменениями в фетоплацентарной системе на этапе подготовки к родам. При оценке связи между начальными изменениями на КТГ и гипоксии плода в родах, коэффициент корреляции при рН 7,2 и 7,05 был равен 0,035 и 0,135, соответственно.

В то же время было обнаружено, что значения показателя ПСП перед родами равные 2,0-2,9 указывают на высокую вероятность развития гипоксии плода ($r=0,602/0,721$ при рН 7,2/7,05 соответственно). В нашей работе подобные значения ПСП антенатально были зарегистрированы у 62,5% детей, родившихся с гипоксией при уровне рН пуповинной крови 7,05, и в 44,6% при рН 7,2.

Антенатальное и интранатальное ультразвуковое исследование с одной стороны улучшает диагностику состояния плода, с другой стороны способствует гипердиагностике гипоксии. По мнению S. Räisänen с соавт. (2013) наличие узла пуповины повышает риск гипоксии плода [201]. Стоит отметить, что антенатальная и особенно интранатальная диагностика узлов пуповины затруднена [121]. Как правило, это осложнение регистрируется постнатально. В нашей работе узел пуповины был диагностирован у 28 пациентки из всей выборки, что составило 5,8%. В группе плодов, рожденных с ацидозом, при рН 7,2 частота выявления узла составила 12/56 (21,4%), при рН 7,05 – 20,0%

(5/24). Несмотря на то, что мы выявили высокий процент гипоксий при наличии узла пуповины, при расчете коэффициента корреляции мы не получили взаимосвязи между этим фактором и исходом родов ($r= 0,274$ и $0,069$). Возможно, такой анализ требует более масштабных рандомизированных исследований.

Аналогичные расчеты были проведены для фактора «обвитие пуповиной», которое также было диагностировано анте- или интранатально с помощью УЗИ. Частота выявления обвития пуповиной в общей выборке составила 54/480 (11,3%). В группе гипоксии при рН 7,2 – 19/56 (33,9%), при рН 7,05 – 8/24 (33,3), однако корреляционный анализ, проведенный на большой выборке, выявил слабую зависимость $r = 0,261$ и $0,160$ соответственно. Однако дополнительный анализ по методу «хи-квадрат» с учетом фактора «обвитие пуповиной» выявил статистически значимые отличия между новорожденными с ацидозом и без него.

Согласно исследованиям Z. Alfrevic et al. (2013) признаки хронической гипоксии выявляются в 2 раза, острой гипоксии - в 11 раз чаще у детей, родившихся с тугим обвитием пуповины [47]. С другой стороны, по мнению Е. А. Чернуха и соавт. (2003) [42], результаты статистического анализа КТГ (нестрессовый тест) накануне родов не выявили статистически значимых отличий между показателями в группе беременных с обвитием пуповины и без него.

Особое внимание мы уделили течению родов и соответствующим изменениям на кардиотокограмме и электрокардиограмме.

Для более детального анализа две основных группы ЭЖГ+КТГ и КТГ были разделены каждая на три подгруппы в зависимости от типа кривой КТГ по шкале FIGO – нормальный, сомнительный и патологический (FIGO 1,2 и 3). Более чем у 40% пациенток мы отметили сомнительные и патологические кривые.

В зарубежной литературе имеются данные о влиянии мифепристона на состояние плода в течение родов. В результате подготовки шейки матки этим препаратом происходит сглаживание шейки матки, усиливается сократительная активность матки, происходит физиологическая компрессия плацентарных и маточных сосудов, в результате может развиваться гипоперфузия со снижением поступления кислорода к плоду [163]. В нашей выборке в 15-19% наблюдений проводили подготовку шейки матки к родам с помощью препидил-геля и/или мифепристона, однако достоверной разницы между подгруппами с различными типами кривых нами не было выявлено.

Особое внимание мы уделяли применению эпидуральной анальгезии, т.к. с одной стороны болевой синдром запускает каскад реакций, способствующих высвобождению стрессовых гормонов, а с другой стороны, использование эпидуральных анальгетиков также может спровоцировать гипоксию плода. Известно, что после начала эпидуральной анальгезии в родах в некоторых наблюдениях отмечаются преходящие изменения на кардиотокографической кривой, свидетельствующие об изменениях сердечного ритма плода [99]. Природа этих изменений до настоящего времени окончательно не установлена, предполагается, что временный дисбаланс катехоламинов вызывает изменение тонуса матки и вторично – ритма сердцебиения плода. Значение этих изменений для определения тактики родов зависит от того носят ли они функциональный характер, или указывают на страдание плода.

Мы отметили достаточно высокий процент использования этого вида обезболивания в родах (56-60%). Стоит отметить, что проведение прямой ЭКГ технически было легче осуществимо, чем рутинной КТГ. Мы не выявили статистически значимых отличий в частоте использования ЭА при нормальной, сомнительной и патологической

кривой. Нами не было выявлено повышение частоты ЭА в группах с патологической КТГ. Основными изменениями на кривых КТГ были монотонность ритма и тахикардия, мы не встретили изменений на прямой ЭКГ, а также характера околоплодных вод после обезболивания.

Крайне важным результатом исследования явилось выявленное нами отсутствие изменений сегмента ST в процессе эпидуральной анальгезии. Это свидетельствует о том, что при отсутствии исходных нарушений в состоянии плода краткосрочные и неглубокие изменения КТГ - кривой, которые встречаются после начала эпидуральной анальгезии, не сопровождаются нарушениями метаболизма миокарда плода.

Таким образом, можно сделать вывод, что в нашей выборке ЭА не оказывала влияния на состояние плода. Наши результаты согласуются с мнениями G. Caracostea (2007), E. Caliskan с соавт. (2010) [164, 194].

Кроме анальгезии, в родах достаточно часто используются утеротонические препараты, в частности, окситоцин (L. S. Lewis с соавт, 2014, M. Prevost с соавт, 2014) [137, 156]. В нашей работе его использовали для коррекции слабости родовой деятельности. Было показано, что при лечении слабости родовой деятельности окситоцин использовался у каждой третьей пациентки в подгруппе с патологической КТГ (31,4% в группе ЭКГ+КТГ и 28% в группе КТГ). В остальных подгруппах его применяли в 2 раза реже (RR 2,06, CI 1,1-3,8). Таким образом, мы можем сделать вывод, что использование утеротонических препаратов является фактором риска развития патологической кривой КТГ и последующей гипоксии плода в родах. Аналогичные результаты были получены экспериментальным путем D. Mota-Rojas с соавт. (2006), которые показали, что применение окситоцина значительно повышает частоту перинатальной смертности, ухудшает сердечную активность. При инфузиях этого препарата чаще

выявляются мекониальные околоплодные воды [77]. Последние исследования Е. Wiberg-Itzel с соавт. (2014) показали значимое увеличение лактата в околоплодных водах, а, следовательно, нарастание ацидоза у плода при применении окситоцина [139].

На состояние плода влияет длительность безводного промежутка и общая продолжительность родов [196]. В нашей выборке мы отметили существенную разницу у пациенток в подгруппах FIGO 1 и 2 с пациентками третьей подгруппы (продолжительность второго периода в третьей подгруппе составила 70 ± 11 мин и 56 ± 8 мин соответственно в группах ЭКГ+КТГ и КТГ. Этим также можно объяснить повышенную частоту применения окситоцина в этих подгруппах. Таким образом, мы видим, что в подгруппе с патологической кривой КТГ отмечалось повышенное применение утеротоников, в то же время увеличена длительность второго периода. Все эти факторы способствуют дезадаптации плода и развитию гипоксии.

Также мы провели анализ между наличием мекониальных вод в течение родов и ацидозом у плода. В нашей работе мекониальные воды мы наблюдали в 54 наблюдениях из всей выборки, что составило 11,2%. При детальном анализе в зависимости от рН нами было показано, что при рН 7,2 частота мекониальных вод составила 75% (42/56), при рН 7,05 – 79,1% (19/24). Корреляционный анализ также позволил выявить сильную взаимосвязь между таким фактором риска и исходом родов: $r = 0,733$ и $r = 0,613$ соответственно.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что основными факторами риска развития патологической кардиотокограммы и гипоксии плода являются: выраженное нарушения состояния плода накануне родов (ПСП 2,0-2,9), применение утеротоников, длительное течение второго периода родов, наличие мекониальных вод. Наши результаты не показали зависимости между начальными нарушениями

состояния плода по данным антенатальной КТГ (ПСП 1,0-1,9), нарушением ФПК 1 степени по данным доплерометрии и гипоксией плода в родах.

Основной целью фетального мониторинга в родах является выявление плодов, которым требуется экстренное родоразрешение в связи с неблагоприятным состоянием и риском развития ацидоза.

В нашем исследовании большинство женщин родили через естественные родовые пути, однако в группе сочетанного применения КТГ и ЭКГ частота самопроизвольных родов оказалась выше, чем в группе КТГ (87,0 и 76,2% соответственно, $p < 0,05$). Частота оперативных родов также отличалась и составила 10,2% и 18,9% ($p < 0,01$). Частота вакуум-экстракции составила 2,8% и 4,5% соответственно ($p > 0,05$). Мы проанализировали также структуру оперативных родоразрешений и выявили, что в группе ЭКГ+КТГ ведущее показание – клинически узкий таз, операции по показанию «гипоксия» были проведены в 22% наблюдений, а в группе КТГ основное показание – острая гипоксия плода, которая составила 38% всех операций кесарева сечения. Таким образом, по показанию гипоксия в группе ЭКГ+КТГ было прооперировано 2,3%, в группе КТГ – 7,1% (OR 0,3, CI 0,1-0,8, $p = 0,02$). Также в основной группе общее число родов с диагнозом гипоксия было на 59% меньше, чем в группе КТГ, 5,1% и 11,6%, соответственно (OR 0,41, CI 0,2-0,83, $p = 0,01$).

Таким образом, в группе ЭКГ+КТГ отмечено меньшее количество оперативных родов по гипоксии плода на 59% и кесарева сечения на 69% по сравнению с группой КТГ ($p < 0,001$). Также отмечено уменьшение общего числа рождения детей с диагнозом «гипоксия» на 63% по сравнению с группой КТГ. Наши результаты согласуются с данными Плимутского исследования [172], в котором в группе ЭКГ+КТГ было отмечено снижение частоты оперативного

родоразрешения по гипоксии плода на 43%. У шведских авторов данный показатель составил 28% [50].

Для более точного исследования нами был проведен анализ в зависимости от типа кривой, мы выявили, что в основном, в группе ЭКГ+КТГ оперативное родоразрешение проводили при наличии патологической кривой, в то время, как в группе КТГ достоверно чаще оперировали при сомнительном типе кривых (FIGO2), что свидетельствует о затрудненной оценке состояния плода. Этот факт говорит о том, что проведение прямой ЭКГ плода позволяет более объективно оценивать его состояние при сомнительной кривой и соответственно скорректировать тактику ведения родов и избежать гипердиагностики и оперативных родов. В литературе встречается только одна похожая работа [76]. В ней авторы также подтвердили корреляцию между поздними децелерациями и гипоксией плода и показали низкую чувствительность сомнительной КТГ. В нашей работе чувствительность и специфичность сомнительной кривой составила 61,5 и 62,5% соответственно.

Помимо сниженной частоты оперативных родов по показанию «гипоксия плода» мы также выявили достоверную разницу в частоте госпитализации новорожденных в отделение реанимации и рождения детей с метаболическим ацидозом по сравнению с контрольной группой. В группе ЭКГ+КТГ в отделение реанимации было госпитализировано 3,2% новорожденных, в группе КТГ – 8,6% ($p=0,02$). С нашей точки зрения это обусловлено адекватной диагностикой состояния плода и своевременным оперативным родоразрешением при наличии признаков гипоксии плода по данным ЭКГ и КТГ.

Мы провели анализ неонатальной заболеваемости, большую часть составила асфиксия легкой и средней степени (23% и 30% соответственно). Асфиксия тяжелой степени была диагностирована в 9

наблюдениях. Среди детей, госпитализированных в реанимацию, у 3 новорожденных с тяжелой гипоксией было диагностировано внутрижелудочковое кровоизлияние.

В процессе обследования детей после родов особое внимание мы уделили состоянию кожных покровов детей в месте установки спирального электрода. Ни у одного новорожденного нами не было зафиксировано каких-либо осложнений после применения электродов для прямой ЭКГ. В литературе в 60-80-х гг. описаны скальп-абсцессы, кровотечения из мягких тканей кожи головки плода при дефектах гемостаза, некрозы, сепсис. Средняя частота осложнений, по данным исследователей, 0,6-6,4% [119, 154, 169]. Однако, начиная с конца 80-х и начала 90-х гг. мы не встретили в литературе ни одного описания осложнения при проведении прямой ЭКГ. Исключение составляет описанный случай в 2010 г массивного кровотечения из головки плода при заборе крови из подлежащей части [160]. Минимальное количество побочных эффектов можно объяснить усовершенствованием производства электродов, а также улучшением диагностики нарушений в системе гемостаза у матери. Также в литературе не описано каких-либо осложнений у женщин, в нашей работе все пациентки отмечали удовлетворительное состояние во время использования методики.

Частота метаболического ацидоза по данным КОС в группах также значительно отличалась и составила 14 (6,5%) в группе ЭКГ+КТГ и 42 (15,8%) в группе КТГ ($p=0,02$). Немецкие ученые в рандомизированном клиническом исследовании также отметили снижение частоты развития метаболического ацидоза, однако не выявили улучшения перинатального исхода в целом. В то же время С. Vayssière с соавт. (2007) показали, что применение прямой ЭКГ значительно снижает риск метаболического ацидоза, однако вопрос о снижении частоты оперативных родов остается [45]. Стоит отметить, что мы

проанализировали наличие ацидоза не только при рН менее 7,2, но и рН менее 7,05. С учетом этого значения рН мы выявили достоверную разницу в группах (2,7% и 6,7% соответственно, $p < 0,05$).

На сегодняшний день в мире не существует единого критерия ацидоза у плода. Т.к. оценка по Апгар субъективна, то верификация диагноза осуществляется с помощью лабораторных методик, нормативы которых различаются. По мнению наших ведущих специалистов Г. М. Савельевой [28] и Е. А. Чернухи [42], критическим значением рН является 7,2, в то время, как в США и странах Европы – 7,05 [50]. К. L. Dervaitis с соавт. (2004) предлагают значение рН 7,15 [187]. В нашем исследовании при рН 7,2 только один ребенок был госпитализирован в ОРИТН, в то время, как все дети с рН 7,05 находились в тяжелом состоянии и требовали дополнительной респираторной поддержки. Сравнительный анализ состояния новорожденных с рН 7,05 – 7,19 и 7,2 и более не выявил статистически значимых отличий, что свидетельствует о необходимости изменения критического уровня рН на более низкий – 7,05.

В течение родов мы оценивали параметры прямой ЭКГ и КТГ и их взаимосвязь с исходом. Было показано, что основные показатели кривой КТГ, коррелирующие с исходом – поздние децелерации и брадикардия ($r=0,844$). Наличие брадикардии во II периоде родов, монотонности ритма, ранних децелераций или наличие тахикардии – оказались высокоспецифичными маркерами, но мало чувствительными, что позволяет утверждать о нормальном состоянии плода в их отсутствие, но не может диагностировать наличие гипоксии. Чувствительность этих параметров составила 14,7 14,7, 22,9% и 47% соответственно, специфичность 97-98%.

Аналогичным образом мы провели корреляционный анализ параметров ЭКГ и исхода родов. Исходя из данных литературы [4, 27],

основным параметром КТГ, связанным с исходом является подъем сегмента ST. В нашей выборке мы наблюдали единичные подъемы ST сегмента у пациенток с нормальной кривой и родивших здорового ребенка, такие эпизоды мы объясняем, как проявление кратковременной гипоксии (во время схватки или случайного пережатия пуповины), не успевающей повлиять на состояние миокарда плода. Чувствительность и специфичность единичных событий составила 42,8% и 83% соответственно. Аналогичные результаты были получены при анализе ST-событий в количестве более 4 (57,1% и 95%) соответственно. Основные изменения на ЭКГ, которые были нами зафиксированы у детей, рожденных с диагнозом гипоксия плода, - наличие двухфазного ST-события (тип 2,3) ($r = 0,771$) и подъем базальной линии ($r = 0,724$). Чувствительность и специфичность этих параметров составила 78,5/100% и 64,2/98% соответственно. R. Rzerka с соавт. (2010) также указали корреляцию T/QRS и значения pH, а также связь с перинатальным исходом, однако авторы в понятие «изменение на ЭКГ» включили и подъем базальной линии, и наличие двухфазных ST событий [76].

Обобщая вышеизложенные данные, можно заключить, что применение прямой ЭКГ в сочетании с КТГ позволяет сократить количество оперативных родов по показанию гипоксия плода, снижает частоту метаболического ацидоза. При использовании этого метода нам отмечено значительно меньшая частота госпитализации новорожденных в отделение реанимации по сравнению с группой КТГ. В нашей работе больше всего с исходом родов коррелировали такие параметры, как подъем базальной линии и наличие двухфазных сегментов ST, а также брадикардия плода и поздние децелерации на КТГ.

Одной из задач нашего исследования был расчет чувствительности и специфичности сочетанного использования КТГ и ЭКГ, а также сравнение метода с обычной кардиотокографией.

Отдельно мы уделили внимание чувствительности и специфичности методов в каждой подгруппе. В подгруппе с нормальной кривой КТГ изученный нами метод комбинированной КТГ и ЭКГ плода обладает высокой специфичностью (98%), однако его чувствительность, снижена (78,6%). Это говорит о том, что при нормальной кардиотокограмме ST-анализ играет второстепенную роль и незначительные изменения соотношения T/QRS или эпизодические ST-события не означают ишемию миокарда плода в течение родов.

При сомнительных кривых, в которых, по мнению I. Amer-Wåhlin с соавт (2001), чаще всего возникает различия в интерпретации, чувствительность и специфичность метода ЭКГ+КТГ составили 100% и 97,5%, в то время, как в группе КТГ - 62,5% и 61,5% [50]. Полученные результаты согласуются с мнениями многих авторов, что расшифровка кривых КТГ в сомнительных случаях не всегда достоверна, что затрудняет диагностику состояния плода на данном этапе родов и соответственно негативно влияет на тактику родоразрешения [176, 191].

При анализе патологических кривых авторы также часто отмечают отсутствие единого диагноза у специалистов. В нашей работе чувствительность и специфичность комбинированного применения ЭКГ и КТГ в подгруппе FIGO3 составили 88,8% и 88,4% соответственно. При использовании только КТГ эти показатели составляли, соответственно, 76% и 68%. Таким образом, мы видим, что патологическая кривая, особенно при наличии поздних децелераций и брадикардии убедительно свидетельствует о гипоксии плода и требует ускоренного или срочного родоразрешения. В то же время при проведении прямой ЭКГ в

подобных ситуациях мы можем видеть подъем базальной линии или другие признаки, которые подтверждают эту ситуацию.

Второй период родов один из важнейших этапов всего родового процесса, т.к. именно в этот момент головка проходит плоскости таза. Диагностика состояния плода не всегда достоверна во втором периоде родов, а степень риска метаболического ацидоза, по мнению некоторых авторов, даже выше, чем в первом периоде [97].

К. Biringer с соавт. (2011) отмечают низкую чувствительность КТГ и высокую у прямой ЭКГ в связи с качеством проводимого сигнала [61]. I. Nunes с соавт. (2014) показали, что при использовании КТГ во II периоде родов в 10% наблюдений отмечали потерю сигнала с передней брюшной стенки [87]. В нашем исследовании во втором периоде родов чувствительность и специфичность ЭКГ+КТГ оказалась снижена только в первой подгруппе при нормальной кривой, а в группах с сомнительными и патологическими кривыми чувствительность и специфичность метода составила 92/100%. В случае с кардиотокографией, аналогичные параметры при сомнительных и патологических кривых составили 71/61,5% и 78,5/80% соответственно.

Как показали полученные нами результаты, чувствительность и специфичность комбинированного использования КТГ и прямой ЭКГ с автоматическим анализом изменений сегмента ST в целом выше, чем у КТГ. Но особенно важно, что чувствительность и специфичность данной комбинации оказалась значительно выше во втором периоде родов. При этом наиболее высокие значения чувствительности и специфичности (100% и 92%) зарегистрированы в наиболее трудных для интерпретации и выбора тактики наблюдениях с сомнительными и патологическими кардиотокографическими кривыми. Полученные результаты позволили нам скорректировать тактику ведения родов при таких КТГ и избежать ускоренного родоразрешения в случае нормального состояния плода.

Общая чувствительность и специфичность автоматического анализа сегмента ST составили 88,6% и 98% соответственно, PPV – 73,3%, NPV 98,5%. Аналогичные показатели чувствительности и специфичности для КТГ оказались ниже и составили 71,4% и 89,6%, PPV – 56,6%, NPV – 94,3%. Наиболее низкие значения получены при кривых типа FIGO 2 и 3. Аналогичные данные были получены R. Rzepka с соавт. (2010), однако в отличие от нашей работы, авторы не проводили отдельно изучение эффективности прямой ЭКГ во втором периоде родов [76].

Обобщая вышеизложенные данные, можно заключить, что применение прямой ЭКГ в сочетании с КТГ особенно эффективно при наличии сомнительной или патологической кривой. Кроме того, комбинированное использование КТГ и ЭКГ более информативно во втором периоде родов. Применение такого интранатального мониторинга позволяет достоверно снизить частоту оперативных родов по показанию гипоксия плода, а также уменьшить количество новорожденных, рожденных с метаболическим ацидозом. Критерием для диагностики ацидоза у плода, мы полагаем, является уровень рН 7,05

Особый научный и практический интерес представляют биохимические маркеры гипоксии, отражающие тяжесть состояния новорожденного.

До сих пор в научном мире нет данных относительно нормативов рН для верификации диагноза «гипоксия», большая часть использует значение 7,05, однако существуют и другие варианты. В связи с этим возникают предпосылки для поиска новых критериев гипоксии. В нашей работе мы провели поиск других маркеров, отражающих ацидоз плода. Одним из таких маркеров стал лактат в артерии пуповины новорожденного в течение 1 минуты после родов. Проведенный ROC

анализ выявил, что максимальная достоверность в диагностике гипоксии была выявлена при значении лактата 5,2 ммоль/л. Проанализировав концентрацию лактата в подгруппах, мы выявили прогрессивное увеличение этого маркера по мере снижения Апгар. Также была выявлена обратная линейная зависимость от значения рН. Помимо корреляции с перинатальным исходом, несомненным преимуществом определения лактата является удобство использования лактометра, который в нашей работе находился прямо в родильном отделении, в связи с чем мы получали результат в течение 1 минуты. Использование лактометра не требует установки специального анализатора в лаборатории. Кроме того, с экономической точки зрения определение рН и электролитов стоит 650 р на одного новорожденного, тогда как тест-полоска лактометра стоит 40 р, т.е. в 15 раз дешевле. В литературе описаны противоречивые данные о концентрации лактата в артерии пуповины» R.Rzerka с соавторами использовали критическое значение 12 ммоль/л [76]. А. Paris с соавт. (2011) использовали 5,0 ммоль/л, однако в этой работе критическим значением рН было 7,15 [157]. Большинство авторов пишут о значении лактата 4,8 ммоль/л, однако в этих работах забор крови осуществляли из предлежащей части, что не входило в наши задачи и цель работы [71].

Актуальным вопросом при наличии острой гипоксии плода остается степень ишемии органов. Для оценки ишемии миокарда новорожденных мы изучили концентрацию натрийуретического пептида. Нами была выявлена достоверная разница в концентрации пептида у здоровых детей, и у детей, родившихся с диагнозом гипоксия. В первом случае медиана составила 61,15 пг/мл, квартиль 36,42, во втором - 285,5 пг/мл, квартиль – 92,02 пг/мл ($p < 0,05$). Наибольшие значения гормона были 600-700 пг/мл. Именно эти дети провели 8 дней в отделении реанимации и затем были выписаны для проведения

второго этапа лечения. Мы также выявили прогрессивное увеличение этого белка по мере снижения рН, что может свидетельствовать, что при нарастающем ацидозе до определенного момента происходит централизация кровообращения, и миокард плода достаточно кровоснабжается. Однако при дальнейшем нарастании гипоксии при рН менее 7,05 наблюдается дезадаптация организма, и начинается ишемия таких важных органов, как сердце и головной мозг. Вследствие этого возрастает концентрация натрийуретического пептида в крови новорожденного. Похожие данные были получены Т. Kanbe и соавторами, однако в исследование были включены недоношенные новорожденные и дети, родившиеся с диагнозом гипотрофия [63]. Мы полагаем, что подобные изменения в концентрации гормона у недоношенных и при наличии задержки роста плода можно объяснить наличием гипоксии и последующей ишемии миокарда у таких новорожденных. В нашем исследовании мы исключили такие наблюдения. Е. Lechner (2009) полагает, что нормативы этого гормона 158 пг/мл, однако выборка составила всего 60 здоровых детей, в связи с чем авторы указали необходимость дальнейшего анализа [51].

Таким образом, суммируя полученные данные, можно заключить, что наиболее ценным диагностическим маркером на сегодняшний день является концентрация лактата в артерии пуповины, т.к. чувствительность и специфичность аналогична рН, однако получение результата более удобно в использовании, не требует специального оборудования и экономически выгодно. Натрийуретический пептид убедительно отражает степень гипоксии плода, свидетельствуя об ишемии миокарда.

Нами был проведен экономический анализ эффективности изучаемых методов диагностики состояния плода. Было показано, что при использовании сочетания ЭКГ+КТГ было потрачено 9251,4 т.р., а в

группе КТГ – 12407 т.р. В первой группе пребывание новорожденных в ОРИТН потребовало в 3 раза меньше средств, чем во второй. Также была отмечена достоверная разница в тратах на обеспечение наркоза при оперативном родоразрешении и в суммарных расходах. Для экономического расчета мы использовали данные о стоимости оперативных родов, самопроизвольных родов, стоимость электродов для ST-анализа и т.д. Также мы учли стоимость пребывания в палате интенсивной терапии матери после операции кесарево сечение и новорожденного в отделении реанимации. В зарубежной литературе имеются подобные рандомизированные исследования, которые указывают, что суммарная стоимость использования анализатора ST дешевле, чем применение кардиотокографии. Это обусловлено снижением частоты оперативных родов и частоты госпитализации новорожденных в отделение реанимации. Также в работах S. M. Vijgen с соавт. (2011) и E. Heintz (2008) были учтены стоимость анализатора ST и стоимость тренингов по ST анализу [81, 197]. В нашем исследовании такие данные не учитывались, т.к. все тренинги по интерпретации электрокардиографии плода являются обязательными для всех акушеров. В нашей работе экономическая разница достигла 3,8 т.р. на пациентку.

Клинико-экономический анализ, сравнивающий обе методики, показал, что вероятность родить ребенка без тяжелой асфиксии при родоразрешении путем кесарева сечения в случае применения рутинной КТГ составила 70% по сравнению с 82% в случае применения КТГ с прямой ЭКГ; а при естественном родоразрешении – 96% и 98% соответственно. Средняя стоимость родов в расчете на одного здорового ребенка (без тяжелой асфиксии) составила 54'647,78 руб. при применении КТГ, при применении КТГ/ЭКГ – 42'903,72 руб, дополнительные расчеты показали, что для улучшения эффективности

КТГ на 1% необходимо затратить 135 000 р, что делает этот метод экономически и клинически менее эффективным, чем использование прямой ЭКГ. Наши данные согласуются с данными зарубежных авторов, которые дополнительно учитывали стоимость тренировок по прямой ЭКГ плода [81]. Авторы показали, что стоимость родов различалась на 29 евро, однако перинатальный исход существенно отличался и был лучше в группе сочетанного применения прямой ЭКГ и КТГ по сравнению с группой КТГ.

Проведенная работа позволила разработать следующий алгоритм комплексной оценки состояния плода и решения вопроса о выборе наиболее рационального метода родоразрешения: 1) до излития вод всем пациенткам производится рутинная наружная КТГ, после излития вод и их визуальной оценки и при нормальной или сомнительной КТГ устанавливается электрод КТГ. Мы полагаем важным производить установку электрода именно при нормальной или сомнительной кардиотокограмме, чтобы избежать ошибки, обусловленной адаптацией плода к имеющейся гипоксии и, соответственно, ложноотрицательных результатов на ЭКГ.

2) При анализе прямой ЭКГ плода часто могут отмечаться незначительные отклонения сегмента ST, однако при нормальной КТГ это не является признаком дистресса плода. При наличии сомнительной кривой данные параметры также не являются строгими маркерами гипоксии, однако требуют повышенного внимания к беременной. Наличие двухфазных изменений 2 и 3 типа или подъема базальной линии свидетельствует о начинающейся гипоксии плода, вопрос о тактике родоразрешения зависит от степени открытия шейки матки и цвета околоплодных вод. Как показывают данные литературы и результаты нашей работы снижение сегмента ST в прямой ЭКГ плода, почти без исключения, является симптомом дефицита кислорода у

плода. При аналогичных изменениях на ЭКГ и патологической кривой необходимо родоразрешение. 3) При наличии претерминальной кривой, независимо от параметров ЭКГ, также показано родоразрешение.

Верификацию гипоксии плода мы рекомендуем осуществлять при концентрации рН 7,05, ВЕ -12 или при концентрации лактата более 5,2 ммоль/л. Для уточнения характера ишемии жизненно важных органов показан анализ для определения концентрации NT-proBNP.

Полученные нами результаты позволяют с высокой точностью диагностировать состояние плода в родах, выбирать рациональную тактику ведения беременности, способствуют принятию решения о пролонгировании родов или экстренном оперативном вмешательстве, достоверно верифицировать диагноз с помощью биохимических параметров и определить степень ишемии наиболее важных органов. Представленный алгоритм способствует предотвращению развития в дальнейшем тяжелых осложнений вследствие перенесенной асфиксии, что делает его возможным для применения в повседневной клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Данные соматического, репродуктивного и акушерского анамнеза, компенсированные заболевания матери и начальные нарушения состояния плода по данным КТГ и доплерометрии не являются факторами риска развития гипоксии плода.
2. Выраженные нарушения состояния плода по данным антенатальной КТГ, а также поздние децелерации, мекониальные воды и брадикардия плода в родах являются предикторами ацидоза у новорожденного.
3. Прямая ЭКГ плода с автоматическим анализом сегмента ST в комбинации с КТГ является объективным методом оценки функционального состояния плода в родах, особенно во втором периоде и у пациенток с повышенным ИМТ. Предикторами гипоксии плода являются подъем базальной линии, а также наличие двухфазных ST – событий 2 и 3 типа на фоне сомнительной и патологической кривой КТГ.
4. При использовании сочетания КТГ и ЭКГ общая частота оперативного родоразрешения на 59%, кесарева сечения по гипоксии плода на 69%, ацидоза новорожденных на 37% и их госпитализации в отделение реанимации на 59% меньше чем при традиционной КТГ ($p < 0,05$).
5. При верификации гипоксии плода и асфиксии новорожденного критериями являются уровень рН в артерии пуповины 7,05 и менее, концентрация лактата – 5,2 ммоль/л и более. При значениях рН выше 7,05 отсутствовали клинические и биохимические признаки ацидоза и неблагоприятные перинатальные исходы.
6. Натрийуретический пептид позволяет достоверно верифицировать гипоксию плода. Отмечается корреляция между его концентрацией и параметрами прямой ЭКГ, уровнем рН и содержанием лактата в пуповинной крови новорожденного.

7. Клинико-экономический анализ показал более высокую эффективность применения комбинации кардиотокографии и прямой электрокардиографии по сравнению с рутинной кардиотокографией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- При прогнозировании гипоксии плода в родах данные анамнеза, течения беременности, а также начальные признаки нарушения состояния плода (ПСП менее 2,0 по кардиотокографии и нарушение кровотока 1 степени при доплерометрическом исследовании) не должны учитываться, как факторы риска при выборе метода и тактики родоразрешения.
- Мекониальные воды, выраженное нарушение состояния плода по данным антенатальной КТГ (ПСП 2,0-2,9), поздние децелерации и/или брадикардия по данным интранатальной КТГ необходимо учитывать, как предикторы гипоксии плода.
- При сомнительных или патологических кривых КТГ подъем базальной линии и наличие двухфазных ST-событий 2 и 3 типа по данным прямой ЭКГ указывает на развитие гипоксии.
- Комбинацию прямой ЭКГ в сочетании с КТГ целесообразно применять при сомнительных и патологических типах кардиотокографической кривой, у пациенток с повышенным индексом массы тела и во втором периоде родов.
- Для верификации гипоксии плода и асфиксии новорожденного следует использовать анализ кислотно-основного статуса и содержание лактата в пуповинной крови, при этом критическим является снижение значения рН 7,05 и менее и повышение уровня лактата – 5,2 ммоль/л и более.
- При ведении родов следует учитывать, что применение эпидуральной анальгезии может вызывать снижение вариабельности и кратковременное изменение частоты сердечных сокращений плода, но не является причиной ацидоза. В то же время затяжное течение родов и использование окситоцина достоверно увеличивает риск развития гипоксии плода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АККТГ – автоматизированная компьютерная кардиотокография
- АФС – антифосфолипидный синдром
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ДЦП – детский церебральный паралич
- ЗРП – задержка роста плода
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – индекс резистентности
- КОС – кислотно-основной статус
- КС – кесарево сечение
- КТГ – кардиотокография
- МПК – маточно- плацентарный кровоток
- ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
- ПИ – пульсационный индекс
- ПИТ – палата интенсивной терапии
- ПСП – показатель состояния плода
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФПК – фето-плацентарный кровоток
- ЭА – эпидуральная анальгезия
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭхоКГ - эхокардиография
- ACOG – американское общество акушеров-гинекологов
- FIGO – всемирная федерация акушеров-гинекологов
- НIF – фактор, индуцирующий гипоксию
- RCOG – королевский колледж акушерства и гинекологии
- NT-pro BNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида.
- STAN – анализатор сегмента ST

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аборт (медико-социальные и клинические аспекты) / О.Г. Фролова [и др.] // М.: Триада-Х, 2003. – с. 154.
2. Агеева, М.И. Диагностические критерии актокардиографии в оценке степени тяжести хронической внутриутробной гипоксии плода / М. И. Агеева, Е. Е. Малахова, В. В. Митьков // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. - № 1. - С. 38-44.
3. Агеева, М. И. К вопросу о повышении надежности доплерометрии в диагностике нарушений плодово-плацентарного кровообращения при исследовании обеих артерий пуповины. / М. И. Агеева, В. В. Митьков И. А. Озерская // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002, №4, 13-18
4. Айламазян, Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике / Э. К. Айламазян. – Н. Новгород: НГМА, 1995. - С. 260-278.
5. Асфиксия плода / А. В. Михайлов [и др.] // Клиническое руководство по асфиксии плода и новорожденного / Под ред. А. В. Михайлова, Р. Тунелла. - СПб.: Петрополис, 2001. -С.33-100.
6. Барашнев, Ю. И. Клинико-морфологическая характеристика церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. – 2000. - №5. – С. 39-42.
7. Бекезин, В. В. Особенности метаболической адаптации и структурно-функциональные изменения ЦНС у новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию плода: Автореф. дис... .канд. мед. наук: 14.00.09 / Бекезин Владимир Викторович. – Смоленск, 1999. – 23 с.
8. Бунин, А. Т. Акушерская тактика в зависимости от показателей кардиотокографии при различных нарушениях маточно-

- плацентарного и плодово-плацентарного кровотока / А. Т. Бунин, И. Ю. Савченко // *Акушерство и гинекология*. – 1994. – № 5. – С. 8-11.
9. Грищенко, В.И. Современные диагностические технологии в акушерстве / В. И. Грищенко, О. В. Мерцалова // *Акушерство и гинекология*. – 2001. – №3. - С. 21-23.
10. Демидов, В.Н. Значение автоматизированной антенатальной кардиотокографии в снижении перинатальной смертности. / В. Н. Демидов, И. К. Сигизбаева, О. Ю. Огай // III Международный конгресс по репродуктивной медицине: матер. конгр. Москва, 2009, С. 36-37
11. Демидов, В. Н. Значение одновременного использования автоматизированной кардиотокографии и ультразвуковой доплерометрии для оценки состояния плода во время беременности / В. Н. Демидов, Б. Е. Розенфельд, И. К. Сигизбаева // *SonoAce-Ultrasound*. – 2001. – №9. – С. 73-80
12. Допплерометрическое и доплероэхокардиографическое изучение характера и этапности нарушения гемодинамики плода при внутриутробной задержке его развития / А. Н. Стрижаков [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 1992. – №1. – с. 22-26
13. Допплерометрия, в акушерстве: критический взгляд / М. В. Хитров [и др.] // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. - 2000. - №1. - С. 49-53.
14. Евсюкова, И. И. Формирование функций ЦНС и патогенез нарушений при неблагоприятных условиях внутриутробного развития ребенка (диагностика, прогноз, лечение) / И. И. Евсюкова // *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин.* – 1997. – №3. – С. 31- 36.
15. Затикян, Е. П. Кардиология плода и новорожденного. / Е. П. Затикян // М.: Инфо-медиа, 1996. – С. 31

16. Карагулян, Р. Р. Применение кардиотокографии и прямой электрокардиографии для оценки состояния плода во время родов / Р. Р. Карагулян, В. В. Абрамченко, Р. А. Шеповальников // III Всерос. междисциплинарная научн.-практ. конф. "Критические состояния в акушерстве и неонатологии": матер. конгр. Петрозаводск, 2005. - С. 102-105.
17. Кулаков, В. И. Кардиомониторинг в выборе метода родоразрешения у женщин с угрозой развития дистресса плода / В. И. Кулаков, Е. Н. Зарубина, В. Ф. Кузин // Клинич. вестн. – 1997. – № 2. – С. 10 - 12.
18. Кулаков, В.И. Экстренное родоразрешение / В. И. Кулаков, И. В. Прошина // Нижн. Новгород: НЕМА, 1996. – С. 19-25, 76 -92:
19. Медведев, М. В. О патогенезе децелераций в антенатальном периоде / М. В. Медведев, А. Н. Стрижаков, И. М. Агеева // Акушерство и гинекология. – 1991– №1– С.18-23.
20. Медведев, М.В. Морфофункциональное обоснование результатов доплерометрического: исследования кровотока в маточных артериях при физиологической и осложненной беременности / М. В. Медведев, А. Н. Стрижаков, А. П. Кирющенков // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1992. - №1. – С. 44-51.
21. Медведев, М. В. Задержка внутриутробного развития плода // М. В. Медведев, Е. В. Юдина. –М: Видар, 1998. – 219 с.
22. Пальчик, А. Б. Современные представления о перинатальной энцефалопатии / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов, А. П. Шумилина // Российский педиатрический журнал. – 2001 . – N 1 . – С. 31-35
23. Панина, О. Б. Пренатальный период: перинатальные исходы / О. Б. Панина, В. А. Гнетецкая // VII Российский форум «Мать и дитя»: матер. конгр. М., 2005. –С. 193-194
24. Перинатальная кардиология / П. Б. Цывьян [и др.] // - Екатеринбург, 1998.-С.14-21.

- 25.Петрухин, В.А. Диабетическая фетопатия: механизмы развития и профилактика : Автореф.; дис... канд. мед. наук: 14.00.01 / Петрухин Василий Алексеевич. – М., 1998. – 43 с.
- 26.Полянин, А.А. Оценка кардиотокограмм при беременности и в родах / А. А. Полянин, И. Ю. Коган, Н. Г. Павлова, – СПб: Н-Л, 2002. – С. 16.
- 27.Савельева, Г.М. Акушерство // Под ред. Г.М. Савельевой: М.: Медицина, 2000.- С. 481-490.
- 28.Савельева, Г.М. Гипоксические перинатальные повреждения центральной нервной системы и пути ее снижения / Г. М. Савельева, Л. Г. Сичинава //Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.–1995.–№3.– С. 19–23.
- 29.Салдусова, О.А. Интранатальная гипоксия плода при фетоплацентарной недостаточности: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.01 / Салдусова Ольга Анатольевна – М., 2006, –С. 17
- 30.Самсыгина, Г.А. Гипоксическое поражение центральной нервной системы у новорожденных детей: клиника, диагностика, лечение / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 1996. – №5. –С.74-77.
31. Самсыгина, Г.А. Здоровье плода и новорожденного: современное состояние и прогноз / Г. А. Самсыгина, Г. М. Дементьева, А. Г. Талалаев // Педиатрия. – 1999, N:5. – С.4-6
32. Сичинава, Л. Г. Течение беременности и родов при маловодии / Л. Г. Сичинава, Н. Б. Горюшина, В. А. Устинова // Акушерство и гинекология. – 2003. – №2. – С.25-28
- 33.Соболев, А. В. Новый подход к оценке индивидуальной суточной variability ритма сердца у пациента / А. В. Соболев // Кардиология. – 2003. – № 8 . – С.16-21.
- 34.Сопоставление сердечной деятельности: плода и кислотно-щелочного состояния его крови в динамике нормальных и

- осложненных родов / Г. М. Савельева [и др.] //Акушерство и гинекология. – 1977. –№10. – С.22–26.
- 35.Справочник по акушерству и гинекологии / под ред. Г. М. Савельевой. -М.: Медицина, 1996. –384 с.
- 36.Трегубова, И. А. Действие антиоксидантных веществ на систему мать- плод при гипоксических состояниях: Автореф. дис...канд. мед. наук.: 14.00.25 / Трегубова Ирина Александровна. – Волгоград, 2000. – С.15
- 37.Федорова, М.В. Диагностика и лечение внутриутробной гипоксии плода / М. В. Федорова. – М.: Медицина, 1982. – С. 208
- 38.Цидвинцева, Л. Н. Определение информативности автоматизированной КТГ в оценке состояния плода во время родов / Л. Н. Цидвинцева // VI Росс. форум "Мать и дитя": матер.конгр. – Москва, – 2004. – С. 249.
- 39.Цывьян, П. Б. Современные аспекты патофизиологии развивающегося сердца / П. Б. Цывьян // Перинатальная кардиология. – Екатеринбург, 1998. – С.7-14.
- 40.Черданцева, Г. А. Тропонин Т - биохимический маркер повреждения миокарда у новорожденных / Г. А. Черданцева, О. А. Мякишева, П. Б. Цывьян // Перинатальная кардиология. – Екатеринбург, 1998. – С.22-27.
- 41.Черкасов, Н. С. Особенности состояния миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию и рожденных путем планового кесарева сечения / Н. С. Черкасов, К. Ш. Енгибарян, В. Н. Щербакова // Перинатальная кардиология. – Екатеринбург, 1998. – С.100-102.
- 42.Чернуха, Е. А. Родовой блок / Е. А. Чернуха. – М.: Триада-Х, 2003. – С. - 89-98, 341 -347.
- 43.Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман . – М.: Триада, 1999. – С.816

- 44.1H NMR based metabonomics of human amniotic fluid for the metabolic characterization of fetus malformations / G. Gracëa [et al.] // Journal of Proteome Research. – 2009. – Vol.8, №8. – P.4144-4150
- 45.A French randomized controlled trial of ST-segment analysis in a population with abnormal cardiotocograms during labor / C. Vayssière [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol.197, №3. – P. 1-6.
- 46.Alfirevic, Z. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour / Z. Alfirevic, D. Devane // Cochrane Database Syst Rev. –2006. – Vol. 19. –P.3.
- 47.Alfirevic, Z. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour / Z. Alfirevic, D. Devane, G. M. Gyte // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – Vol. 31. – P.5
- 48.Alfirevic, Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies / Z. Alfirevic, J. P. Neilson // Cochrane Database Syst Rev. – 2010, Vol.20. –P.1
- 49.Alterations in Doppler velocimetry indices of the umbilical artery during fetal hypoxia in labor, in relation to cardiotocography and fetal pulse oximetry findings / C. Siristatidis [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2005. – Vol.272, №3. – P. 191-196.
- 50.Amer-Wåhlin, I. Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomised controlled trial / I. Amer-Wåhlin, C. Hellsten // Lancet. –2001, Vol.18, № 358(9281). – P.534-538.
- 51.Amino terminal pro B-type natriuretic peptide levels are elevated in the cord blood of neonates with congenital heart defect / E. Lechner [et al.] // Pediatr. Res. – 2009. – Vol.66, №4. – P.466-469

52. A multicenter controlled trial of fetal pulse oximetry in the intrapartum management of nonreassuring fetal heart rate patterns / T. J. Garite [et al.] // *Am.J.Obstet.Gynecol.* –2000. – Vol.183. – P. 1049–1058.
53. Analysis of the Metabolic Footprint and Tissue Metabolome of Placental Villous Explants Cultured at Different Oxygen Tensions Reveals Novel Redox Biomarkers / A. E. P. Heazell [et al.] // *Placenta.* – 2008. – Vol.29, №8. – P. 691–698
54. A new Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance. Behavior and significance during hospitalization of patients with acute myocardial infarction / N. Nearchou [et al.] // *Hellenic J. Cardiol.* – 1999. – Vol.40. – P. 486-496.
55. An overview of proteomic and metabolomic technologies and their application to pregnancy research / R. P. Horgan [et al.] // *BJOG.* – 2009. – Vol.116, №2. – P. 173-181
56. Antepartum cardiotocography: a study of fetal reactivity in frequency domain / M. Romano [et al.] // *Comput. Biol. Med.* – 2006. – Vol.36, №6. – P. 619-633.
57. Aromatic amino acid biomarkers of preeclampsia – a nuclear magnetic resonance investigation / E. Turner [et al.] // *Hypertension in Pregnancy.* – 2008. – Vol.27, №3. – P. 225–235
58. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies / J. W. Meekins [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 101. – P. 669-674
59. Bayesian interpretation of trials: the example of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring / J. Hornbuckle [et al.] // *BJOG.* – 2000. – Vol.107. – P. 3-10
60. Beecher, C.W. Metabolomic studies at the start and end of the life cycle / C.W. Beecher // *Clinical Biochemistry.* –2011. – Vol. 44, №7. – P. 518–519

61. Biringer, K Quality and effectiveness of electronic fetal monitoring / K. Biringer, J. Danko // *Ceska Gynekol.* –2011. – Vol.76, №6. – P. 481-484
62. Blair, E. Cerebral palsy in low-birthweight infants / E. Blair, F. J. Stanley // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1988. –Vol. 30, № 4. – P. 550-552.
63. Brain-type natriuretic peptide at birth reflects foetal maturation and antenatal stress / T. Kanbe [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2009. – Vol.98, №9. – P. 1421-5.
64. Bretscher, J. pH values in the human fetus during labor / J. Bretscher, E. Saling // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1967. – Vol. 97. – P. 906–911.
65. Bruch, C. Tei index in patients with mild to moderate congestive heart failure / C. Bruch, A. Schmermund, D. Marin // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol.21. – P. 1888-1895.
66. Caldeyro-Barcia, R. Control of human fetal heart rate during labour. The heart and circulation in the newborn and infant / R. Caldeyro-Barcia // Cassels D.E. /ed./. Grüne and Stratton, New-York, –1966.
67. Caliskan, E Reduction in caesarean delivery with fetal heart rate monitoring and intermittent pulse oximetry after induction of labour with misoprostol / E. Caliskan, Y. Cakiroglu, A. Corakci // *J. Matern Fetal Neonatal. Med.* –2009, № 22. – P.445-451.
68. Cameron, V.A. Minireview: natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation / V. A. Cameron, L. J. Ellmers // *Endocrinology.* – 2003. – Vol.144. –P. 2191–4.
69. Carbonne, B. Fetal scalp blood sampling for pH and lactate measurement during labour / B. Carbonne, A. Nguyen // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 2008. – Vol. 37 (Suppl. 1). – P. S65–S71.
70. Cardiac troponin T and amino-terminal pro-natriuretic peptide concentrations in fetuses in the second trimester and in healthy neonates / G. Fortunato [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* –2006. – Vol.44. – P.834-836

71. Cardiotocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia / M. Holzmann [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2014, подана в печать
72. Changes in the metabolic footprint of placental explant-conditioned medium cultured in different oxygen tensions from placentas of small for gestational age and normal pregnancies / R. P. Horgan [et al.] // *Placenta.* – 2010. – Vol.31, №10. – P. 893–901
73. Chu, C. Evaluation of cardiac function in fetuses from pregnant women with abnormal blood glucose levels by brain natriuretic peptide in umbilical cord blood / C. Chu, Y. H. Gui., Y. Y. Ren // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2009. – Bd.10. – S.805-8.
74. Circulating MicroRNAs in maternal blood as potential biomarkers for fetal hypoxia in-utero / C. L. Whitehead [et al.] // *PLoS One* . –2013. – Vol.8, №1. – P.e78487
75. Clerici, G. Monitoring of antepartum and intrapartum fetal hypoxemia: pathophysiological basis and available techniques / G. Clerici, R. Luzietti. G. C. Di Renzo // *Biol. Neonate.* – 2001. – Vol. 79, №3–4. – P. 246-253.
76. Clinical outcomes of high-risk labours monitored using fetal electrocardiography / R. Rzepka [et al.] // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2010. – Vol.39, №1. – P. 27-32.
77. Comparative routes of oxytocin administration in crated farrowing sows and its effects on fetal and postnatal asphyxia / D. Mota-Rojas [et al.] // *Anim Reprod Sci.* – 2006 – Vol.92, №1-2. – P.123-143
78. Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia / G. Türker [et al.] // *Biol. Neonate.* – 2004. – Vol.86, №2. –P. 131-137.
79. Cord blood metabolomic profiling in intrauterine growth restriction. / D. Favretto [et al.] // *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* – 2012. – Vol. 402, № 3. – P. 1109–1121

80. Costa, V.N. Cord blood B-type natriuretic peptide levels in placental insufficiency: correlation with fetal Doppler and pH at birth / V. N. Costa, R. M. Nomura, S. Miyadahira // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 171(2). – P. 231-234
81. Cost-effectiveness of cardiotocography plus ST analysis of the fetal electrocardiogram compared with cardiotocography only / S. M. Vijgen [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2011. – Vol.90, №7. – P. 772-8.
82. Curry, F. R. Atrial natriuretic peptide: an essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume / F. R. Curry // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1458–61.
83. Daviss, B. Growing pains for metabolomics / B. Daviss // *The Scientist.* – 2005. – Vol. 19, №8. – P. 25–28
84. Diagnostic value of troponin T in neonates of mild pre-eclamptic mothers / N. Narin [et al.] // *Biol. Neonate.* – 1999. – Vol.75. – P. 137–142.
85. Diaz, S. O. Metabolic biomarkers of prenatal disorders: an exploratory NMR metabonomics study of second trimester maternal urine and blood plasma / S. O. Diaz, J. Pinto, G. Gracëa // *Journal of Proteome Research.* – Vol. 10, №8. – P. 3732–3742
86. Die direkte fetale Elektrokardiographie / B. Komáromy [et al.] // *Zbl. Gynäkol.* - 1967. - Bd.89. - S.608
87. Differences between external and internal fetal heart rate monitoring during the second stage of labor: a prospective observational study / I. Nunes [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2014. – Vol.16. – P.1-6
88. Dildy, G. A. Fetal Pulse Oximetry / G. A. Dildy // *Fetal Clinical obstetrics and gynecology.* – 2011. – Vol.54, №.1. – 66-73.
89. Does hypercapillarization influence the branching pattern of terminal villi in the human placenta at high altitude? / K. Z. M. Ali [et al.] // *Placenta.* – 1996. – Vol 17. – P. 677-682

90. Dokus, K. Impact of fetal pulse oximetry and ST analysis surveillance withdrawal on rates of obstetric surgery and frequency of low birth umbilical artery pH: a cause of rising caesarean rates? / K. Dokus, P. Zubor, K. Matasova, // *J. Obstet. Gynaecol.* –2013. – Vol. 33, №7. – P. 685-688
91. Doppler blood flow velocity waveforms of the umbilical artery during variable decelerations in labor / M. Sakai [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1997. – Vol.59, №3. – P. 207-211.
92. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function / C. Tei [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1996. – Vol.9 – P. 838-847.
93. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis / C. Tei [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol.28. – P. 658-664.
94. Doppler velocimetry of the cerebral and umbilical circulation in high-risk fetuses / D. Gramellini [et al.] // *J. Matern. Fetal Invest.* –1991.–Vol. 1, №2. –P. 146–148.
95. Dubiel, M. Blood redistribution in the fetal brain during chronic hypoxia / M. Dubiel, G.O. Gunnarsson, S. Gudmundsson // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol.20, №2. –P. 117–121.
96. Dunn, W. B. Changes in the Metabolic Footprint of Placental Explant-Conditioned Culture Medium Identifies Metabolic Disturbances Related to Hypoxia and Pre-Eclampsia / W. B. Dunn, M. Brown, S. A. Worton // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, № 11. – P. 974–980
97. Dupuis, O. Fetal monitoring during the active second stage of labor / O. Dupuis, A. Simon // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris).* – 2008. – Vol. 37. (Suppl. 1). –P. 93-100.
98. East, C.E. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace /C. E. East, L. R.

- Leader, P. Sheehan // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol. 17, № 3.
99. East, C.E. The effect of intrapartum fetal pulse oximetry, in the presence of a nonreassuring fetal heart rate pattern, on operative delivery rates: a multicenter, randomized, controlled trial (the FOREMOST trial) / C. E. East, S. P. Brennecke, J. F. King // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 194. – P.: 606e1–606e16.
100. Effects of maternal analgesia and anesthesia on the fetus and the newborn / L. Arnaout [et al.] // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2008. – Vol. 37, (Suppl.1). – P. 46-55.
101. Electronic fetal monitoring: what's reassuring? / M. Berkus [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* - 1999.-Vol.78.-P.15-21.
102. Elevation of uterine basal tone and fetal heart rate abnormalities after labor analgesia: a randomized controlled trial / K. C. Abrão [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 113, №1. – P. 41-47
103. Epidural analgesia in labour and neonatal respiratory distress: a case-control study / M. Kumar [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2014. – Vol. 99, №2. – P. 116-119
104. Eslamian, L. Doppler findings in intrapartum fetal distress / L. Eslamian, K. Tooba // *Acta Med Iran.* – 2011. – Vol. 49, №8. – P. 547-550.
105. Évaluation du bien-être néonatal par micro-dosage rapide des lactates au sang du cordon / T. Linet [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2002. – Vol. 31. – P. 352–357
106. Evaluation of right-ventricular function by Doppler echocardiography in patients with chronic respiratory failure / E. Nishimura [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 1999. – Vol. 27. – P. 65-73.
107. Factors affecting fetal bradycardia following combined spinal epidural for labor analgesia: a matched case-control study / S.L. Cheng [et al.] // *J Anesth.* – 2013. – Vol. 27, №2. – P. 169-174

108. Farrell, T. Intrapartum umbilical artery Doppler velocimetry as a predictor of adverse perinatal outcome: a systematic review / T. Farrell, P. F. Chien, A. Gordon // *Br J Obstet Gynaecol.* –1999. – Vol. 106, №8. – P. 783-792.
109. Fehlinterpretation des Kopfschwarten-EKG bei intrauterinem Fruchttod/ U. Neeb [et al.] // In: Dudenhausen J.W. u. Saling E // *Perinatale Medizin.* - Stuttgart: Georg Thieme," 1974. - Bd.V. - S.191-194.
110. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes / R. Romero [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004. –. Vol.16, №3. – P. 146-157.
111. Fetal monitoring with computerized ST analysis during labor: a systematic review and meta-analysis / A. Salmelin [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2013. – Vol.92, №1. – P. 28-39
112. Fetal pulse oximetry and cesarean delivery. // S. L. Bloom [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol.355. – P. 2195–2202
113. Fetal pulse oximetry: correlation between oxygen desaturation, duration, and frequency and neonatal outcomes / D. M. Gorenberg [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 136–138.
114. First-trimester prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers: a discovery phase study / A. O. Odibo [et al.] // *Prenatal Diagnosis.* – 2011. – Vol.31. – P. 990–994
115. Four channel fetal ECG data collection system / J. Curnow [et al.] // *Med. Eng. Phys.* - 1995. - Vol. 17/2. - P.122- 125
116. Gagnon, R. The use of fetal Doppler in obstetrics / R. Gagnon, M. van den Hof // *J. Obstet. Gynaec. Can.* –2003. – Vol. 25, №7. – P. 601–614.
117. Galazios, G. Fetal distress evaluation using and analyzing the variables of antepartum computerized cardiotocography / G. Galazios, G. Tripsianis // *Arch Gynecol Obstet.* –2010. –Vol. 281, № 2. – P. 229-233.

118. Gender-specific differences in fetal cardiac troponin T in pregnancies complicated by placental insufficiency / R. M. Nomura [et al.] // *Gend Med.* –2011. – Vol.8, №3. – P. 202-208
119. Goldkrand, J. Intrapartum inoculation of herpes simplex virus by fetal scalp electrode / J. Goldkrand // *Obstet. Gynecol.* – 1982. – Vol.59. – P.263-265
120. Grivell, R. M. Antenatal cardiotocography for fetal assessment / R. M. Grivell, Z. Alfirevic // *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 – Vol. 20, №1.
121. Guzikowski, W. Diagnosis of true umbilical cord knot / W. Guzikowski, D. Kowalczyk, J. Więcek // *Arch Med Sci.* –2014. – Vol.10, №1. – P. 91-95
122. Hajdo, J. Prognostic value of the combination of Doppler examination and biophysical tests in evaluation of the risk of adverse neonatal outcome / J. Hajdo, J. Wilczyński, D. Nowakowska // *Ultrasound Obstet.Gynecol.* – 2010. – Vol.36. (Suppl.1). – P. 261-262
123. Hamed, H. O. Intrapartum fetal asphyxia: study of umbilical cord blood lactate in relation to fetal heart rate patterns / H. O. Hamed // *Arch Gynecol Obstet.* – 2013. – Vol.288. №6. – P. 1067-1073
124. Harvey, B. Use of CTG monitoring: are recommendations suitable? / B. Harvey // *RCM Midwives.* – 2004. – Vol.7, № 12. – P. 518-520
125. Highresolution ¹H NMR spectroscopy of amniotic fluids from spina bifida fetuses and controls / P. M. W. Groenen [et al.] // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.* – 2004. – Vol.112, №1. – P. 16–23
126. How deviations from STAN guidelines contribute to operative delivery for suspected fetal distress / M. Massoud [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* –2012. – Vol.162, №1. – P. 45-49
127. Human placental metabolic adaptation to chronic hypoxia, high altitude: hypoxic preconditioning / M. C. Tissot van Patot [et al.] // *Am. J.*

- Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. .–2010. – Vol.298.. №1. – P.166-172
128. Impact of prenatal disorders on the metabolic profile of second trimester amniotic fluid: a nuclear magnetic resonance metabonomic study / G. Graca [et al.] //Journal of Proteome Research. – 2010. – Vol.9, №11. – P. 6016–6024
129. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/ NT-ANP and BNP/ NT-ProBNP / J. Hogenhuis [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2005, №7. – P.81–86.
130. Internal versus external intrapartum foetal heart rate monitoring: the effect on linear and nonlinear parameters / H. Gonçalves [et al] // Physiol. Meas. – 2006. – Vol.27, №3. P. 307-319.
131. Intra- and interobserver variability of intrapartum cardiotocography: a multicenter study comparing the FIGO classification with computer analysis software / S. Schiermeier [et al.] // Gynecol Obstet Invest. – 2011. – Vol.72, №3. – P.169-173.
132. Intrapartum cardiotocography – the dilemma of interpretational variation / O. Palomki [et al.] // J Perinat Med. – 2006. – Vol.34, №4. – P. 298-302.
133. Jacquemyn, Y. Foetal monitoring during labour: practice versus theory in a region-wide analysis / Y. Jacquemyn, E. Martens, G. Martens // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2012. – Vol.39, №3. – P. 307-309
134. Kingdom, J. C. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia / J. C. Kingdom, P. Kaufmann // Placenta. – 1997. – Vol.18, №8. – P.613-621
135. Kruger, K. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability / K. Kruger, B. Hallberg, M. Blennow // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 181. – P. 1072–1078

136. Kuhnert, M. Intrapartum management of nonreassuring fetal heart rate patterns: a randomized controlled trial of fetal pulse oximetry / M. Kuhnert, S. Schmidt // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol.191. – P.1989–1995
137. Labor and pregnancy outcomes after adoption of a more conservative oxytocin labor protocol / L. S. Lewis [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol.123. (Suppl.1). – P. 66
138. Larks, S. The abnormal fetal electrocardiogram / S. Larks, G. Anderson // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* –1962. – Vol.84. – P.1893-189
139. Level of lactate in amniotic fluid and its relation to the use of oxytocin and adverse neonatal outcome / E. Wiberg-Itzel [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* –2014. – Vol.93, №1. – P. 80-85
140. MacLennan, A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement / A. MacLennan // *Br. Med. J.* – 1999. – Vol. 319. – P. 1054–1059.
141. Metabolic profiling uncovers a phenotypic signature of small for gestational age in early pregnancy / R. P. Horgan [et al.] // *Journal of Proteome Research.* – 2011. – Vol.10, №8 – P. 3660–3673
142. Metabolite profiling of human amniotic fluid by hyphenated nuclear magnetic resonance spectroscopy / G. Gracëa [et al.] // *Analytical Chemistry.* – 2008. – Vol.80, №15. – P. 6085–6092
143. Metabolomics in premature labor: a novel approach to identify patients at risk for preterm delivery / R. Romero [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2010. – Vol.23, №12. – P. 1344–1359.
144. Metabolomics to predict severe preeclampsia in early pregnancy / P. C. Woodham [et al.] // *Am.J. Obstet.Gynecol.* – 2012. – Vol.206, №1. Suppl.1 . – P348

145. Miyake, T. Doppler echocardiographic studies of diastolic cardiac function in the human fetal heart / T. Miyake // *Kurume Med. J.* –2001. – Vol. 48, № 1. – P. 59-64.
146. Müller, A. L. The tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome /A. L. Müller, P. de Moura Barrios, L. M. Kliemann // *Ultrasound Obstet Gynecol.* –2010. – Vol.36, №1. – P. 26-31
147. Murphy, K. Clinical assessment of the fetal electrocardiogram in labour / K. Murphy, V. Russell, P. Johnson// *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol.99. – P.32-37.
148. Murray, H. Evaluation of the fetal electrocardiogram /ECG/// H. Murray / MD thesis. University of Nottingham. – 1992. – P.18-19
149. Murray, H. The intrapartum fetal electrocardiogram- a study of time intervals / H. Murray // *III Symposium: Fetal and Neonatal Physiol. Measur.* – 1986. – P.133-148.
150. Narbona López, E. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide, vasopressin and aldosterone in the umbilical cord blood: its relation to perinatal asphyxia / E. Narbona López, J. Maldonado Lozano // *An Esp Pediatr.* –1990. – Vol.32, №1. – P. 49-52
151. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy / C. Tei [et al.] // *J. Cardiol.* – 1995. – Vol.26. – P. 357-366.
152. Nordström, L. Fetal scalp and cord blood lactate / L. Nordström // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2004. – Vol. 18, № 3. – P. 467–476.
153. Nordström, L. International symposium on intrapartum surveillance / L. Nordström // *Fetal medicine foundation.* – 2006. – Vol. 6.

154. Okada, D. Neonatal scalp abscess following Intrapartum fetal monitoring: Prospective comparison of two spiral electrodes / D. Okada, A. Chow // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1977. – Vol.127. – P.875-878.
155. Olofsson, P. Current status of intrapartum fetal monitoring: cardiotocography versus cardiotocography + ST analysis of the fetal ECG / P. Olofsson // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2003. – Vol.22, № 110. (Suppl. 1). – P.113-118.
156. Oxytocin in pregnancy and the postpartum: relations to labor and its management / M. Prevost [et al.] // *Front Public Health.* – 2014. – Vol.2. – P. 1-2.
157. Paris, A. Interest of lactate micro-dosage in scalp and umbilical cord in cases of abnormal fetal heart rate during labor. Prospective study on 162 patients / A. Paris, S. Maurice-Tison, F. Coatleven // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* –2012. – Vol. 41, №4. – P. 324-332
158. Pattison, N. Cardiotocography for antepartum fetal assessment / N. Pattison, L. McCowan // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol.20. – №1. –CD001068187.
159. Perinatal changes of cardiac troponin-I in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies / N. Iacovidou [et al.] // *Mediators Inflamm.* –2007. – Vol.2007. – P.53921.
160. Perinatal hemorrhagic shock after fetal scalp blood sampling / H. Sabir [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol.115, № 2. – P. 419-420.
161. Potti, S. ST waveform analysis versus cardiotocography alone for intrapartum fetal monitoring: a meta-analysis of randomized trials / S. Potti, V. Berghella // *Am J Perinatol.* – 2012. – Vol.29, №8. – P. 657-664
162. Poulsen, S. The influence of heart rate on the Doppler derived myocardial performance index / S. Poulsen, J. Nielsen, H. Andersen // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, – 2000. – №. 13. – P.379-384.

163. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: A case-control study / F. R. Vargas [et al.] // *American Journal of Medical Genetics.* – 2000. – Vol.95, №4. – P. 302–306.
164. Prospective case control comparison of fetal intrapartum oxygen saturations during epidural analgesia / E. Caliskan [et al.] // *International Journal of Obstetric Anesthesia.* –2010. – Vol.19. – P. 77–81.
165. Proximity of term labor deepens the fall of Doppler impedance in the fetal cerebral arteries / J. Morales-Roselló [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol.27, №3. – P. 283-90.
166. Ragupathy, K The use of STAN monitoring in the labour ward / K. Ragupathy // *J Obstet Gynaecol.* – 2010. – Vol.30, №5. – P. 465-469
167. Ramanah, R. Value of fetal scalp lactate sampling during labour: a comparative study with scalp pH / R. Ramanah, A. Martin, D. Riethmuller // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2005. – Vol. 33, № 3. – P. 107–112.
168. Reinhard, J. Comparison of non-invasive fetal electrocardiogram to Doppler cardiotocogram during the 1st stage of labor / J. Reinhard, B. R. Hayes-Gill // *J Perinat Med.* – 2010. – Vol. 38, №2. – P. 179-185.
169. Reveri, M. Gonococcal scalp abscess / M. Reveri, Ch. Krishnamurthy // *J. Pediat.* – 1979. – Vol.94. – P.819-820.
170. Review: the effects of oxygen on normal and pre-eclamptic placental tissue–insights from metabolomics / A. E. P. Heazell [et al.] // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32. (Suppl.2). – P. 119–124.
171. Robust early pregnancy prediction of later preeclampsia using metabolomic biomarkers / L. C. Kenny [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol.56, №4. – P. 741–749
172. Rosen, K.G. Fetal electrocardiogram waveform analysis in labour / K. G. Rosen // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2005, №17. – P.147-150.
173. Rosen, K.G. Fetal surveillance must go on / K. G. Rosen // *Lancet.* – 2000. – №20. – P.1823-1825.

174. Rosen, K.G. Waveform analysis of the fetal electrocardiogram: methodologic aspects / K. G. Rosen // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – №183. – P.1588-1589.
175. Rubak, S.L. Lactate measurement in umbilical cord blood in neonates / S. L. Rubak, T. B. Henriksen // *Ugeskr Laeger.* –2010. – Bd.172, №1. – S. 364-368
176. Santo, S. Human factors affecting the interpretation of fetal heart rate tracings: an update / S. Santo, D. Ayres-de-Campos // *Curr Opin Obstet Gynecol.* –2012. – Vol.24, №2. – P. 84-88
177. Scalp blood lactate: a new test strip method for monitoring fetal wellbeing in labour / L. Nordström [et al.] // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1995. – Vol. 102, № 11. – P. 894–899.
178. Schiermeier, S. Sensitivity and specificity of intrapartum computerised FIGO criteria for cardiotocography and fetal scalp pH during labour: multicentre, observational study / S. Schiermeier // *BJOG.* –2008. – Vol.115, №12. – P.1557-1563
179. Seong, W.J. Umbilical cord blood amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels according to the mode of delivery / W. J. Seong, D. H. Yoon, G. O. Chong // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2010. Vol.281, №5. – P. 907-912
180. Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular performance after a first myocardial infarction / J. Moller [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, – 2001. – Vol.14. – P. 249-255.
181. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index / T. Tsutsumi [et al.] // *Pediatr Int.* – 1999. – Vol. 41, №6. – P. 722-727.
182. Shiva, R. Cardiac troponin T levels of umbilical cord in neonates with abnormal fetal heart rate / R. Shiva, R. Maryam, B. Hajie // *Iran J Pediatr.* –2013. – Vol.23, №1. – P.85-88

183. Simpson, K. R. Effects of oxytocin-induced uterine hyperstimulation during labor on fetal oxygen status and fetal heart rate patterns / K. R. Simpson, D. C. James // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.199, №34. – P. 34.e1-5
184. Stefanovic, V. Amniotic fluid cardiac troponin T in pathological pregnancies with evidence of chronic fetal hypoxia / V. Stefanovic, M. Loukovaara // *Croat Med J.* – 2005. – Vol. 46, №5. – P. 801-807.
185. Stereological evaluation of vascular adaptations in human placental villi to differing of hypoxic stress / G. J. Burton [et al.] // *Placenta.* – 1996. – Vol. 17. – P. 49-55.
186. Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms / L. M. Macara [et al.] // *Placenta.* – 1996. – Vol. 17. – P. 37-48.
187. ST segment analysis of the fetal electrocardiogram plus electronic fetal heart rate monitoring in labor and its relationship to umbilical cord arterial blood gases / K. L. Dervaitis [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol.191, №3. – P. 879-884
188. Stuart, I. P. Fetal acidosis and Doppler velocimetry of the umbilical arteries in labor / I. P. Stuart, S. W. Lindow, C. W. van der Elst // *Ultrasound Obstet Gynecol.* –1993. Vol.3, №4. – P. 256-259
189. Subpartal diagnosis of umbilical cord encirclement using color-coded Doppler ultrasonography and correlation with cardiotocographic changes during labor/ A. Funk [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 1995. – Bd.55. – №11. – S. 623-627
190. Symonds, E. Vectorcardiography and acid-base-balance in the Human fetus / E. Symonds // *J. Obstet. Gynecol. Brit. Commonw.* – 1972. – Vol.79. – P.416-423

191. Tasnim, N. Predictive accuracy of intrapartum cardiotocography in terms of fetal acid base status at birth / N. Tasnim, G. Mahmud, S. Akram // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2009. – Vol. 19, №10. – P. 632-635.
192. The clinical significance of Doppler findings in fetal middle cerebral artery during labor / D. Kassanos [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2003. – Vol.109, №1. – P. 45-50.
193. The incidence and implications of cerebral palsy following potentially avoidable obstetric complications: a preliminary burden of disease study / S. Leigh [et al.] // *BJOG.* – 2014, подана в печать
194. The influence of maternal epidural analgesia upon intrapartum fetal oxygenation / G. Caracostea [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2007. – Vol.20, №2. – P.161-165
195. Tei, C. New non-invasive index of combined systolic and diastolic ventricular function / C. Tei // *J. Cardiol.* – 1995, №26. –135-136.
196. The influence of prolonged preterm premature rupture of the membranes on neonatal outcome of the presenting and non-presenting twin / A. Cohen [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2014. – Vol.181. – P. 28-31
197. The long-term cost-effectiveness of fetal monitoring during labour: a comparison of cardiotocography complemented with ST analysis versus cardiotocography alone / E. Heintz [et al.] // *BJOG.* – 2008. – Vol.115, №13. – P. 1676-87.
198. The metabolomic profile of umbilical cord blood in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy / B. H. Walsh [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7, №12, –e50520
199. The prediction of fetal acidosis by means of intrapartum fetal pulse oximetry / B. Seelbach-Gobel [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* –1999. – Vol.180. – P.73–81.

200. Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life / T. Güneş [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2005. – Vol.94, №11. – P. 1638-43
201. True umbilical cord knot and obstetric outcome / S. Räisänen [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* 2013– Vol.122, №1. – P. 18-21
202. Tuffnell, D. How long does a fetal scalp blood sample take? / D. Tuffnell, W. L. Haw, K. Wilkinson // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol. 113. – P. 332–334.
203. UPLC-MS metabolic profiling of second trimester amniotic fluid and maternal urine and comparison with NMRspectral profiling for the identification of pregnancy disorder biomarkers / G. Gracëa [et al.] // *Molecular Biosystems.* – 2012. – Vol.8, №4. – P.1243-1254
204. Umbilical artery Doppler velocimetry compared with fetal heart rate monitoring as a labor admission test / F. Y. Chan [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 1994. – Vol.54, №1. – P.1-6.
205. Usefulness of cardiac troponin T and echocardiography in the diagnosis of hypoxic myocardial injury of full-term neonates / M. Szymankiewicz [et al.] // *Biol Neonate.* – 2005. – Vol.88, №1. – P. 19-23.
206. Use of fetal pulse oximetry among high-risk women in labor: a randomized clinical trial / C. K. Klauser [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005, №192. – P. 1810–1817
207. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin / D. Mota-Rojas [et al.] // *Anim Reprod Sci.* – 2005. – Vol.86, №1-2. – P.131-141
208. Value of myocardial hypoxia markers (creatine kinase and its MB-fraction, troponin-T, QT-intervals) and serum creatinine for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia / J. C. Moller [et al.] // *Biol Neonate* – 1998. – Vol.73. – P. 367-74

209. Valverde, M. Effectiveness of pulse oximetry versus fetal electrocardiography for the intrapartum evaluation of nonreassuring fetal heart rate / M. Valverde // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – №159. – P. 333–337
210. Vardon, D. Fetal pulse oximetry: clinical practice / D. Vardon, Y. Hors, E. Grossetti // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* –2008. – Vol37, №7. – P. 697-704.
211. Variation of B-type natriuretic peptide concentrations and intrauterine growth restriction: mother, fetus and newborn / F. Garofoli [et al.] // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2012. – Vol. 26, №4. – P.733-739
212. Westerhuis, M. E. A randomised clinical trial on cardiotocography plus fetal blood sampling versus cardiotocography plus ST-analysis of the fetal electrocardiogram (STAN) for intrapartum monitoring / M. E. Westerhuis, K. G. Moons. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2007. – №7. – 13-18
213. Westerhuis, M.E. Cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram compared with cardiotocography only for intrapartum monitoring: a randomized controlled trial / M. E. Westerhuis, G. H. Visser, K. G. Moons // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol.115, №6. – P. 1173-1180.
214. Whitehead, C. Quantifying circulating hypoxia-induced RNA transcripts in maternal blood to determine in utero fetal hypoxic status / C. Whitehead, W. T. Teh, S. P. Walker // *BMC Med.* – 2013. №11. – P.256-259
215. Wiberg-Itzel, E. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomised controlled multicenter trial / E. Wiberg-Itzel, C. Lipponer, M. Norman // *Br. Med. J.* – 2008. – Vol. 336. – P. 1284–1287.
216. Winkel, C.A. Scalp abscess: A complication of the Spiral fetal electrode // C. A. Winkel, D. L. Snyder, J. B. Schaerth // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1976. – Vol.126. – P.720-722.

217. Wittenberg, E. How illness affects family members: a qualitative interview survey / E. Wittenberg, A. Saada, L. A. Prosser // Patient. – 2013. – Vol.6, №4 P. 257-268

Алгоритм фетального мониторинга в родах

