

УДК 618.33:616.152.21

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЛОДА

Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю., Аджиева Д.Н., Великорецкая О.А.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Курск, e-mail: ivanovao1@mail.ru

Работа посвящена изучению функционального состояния центральных и периферических отделов гемодинамической системы мать – плацента – плод (ГСМПП) в динамике физиологического течения беременности и беременности, завершившейся рождением плода с перинатальными гипоксически-ишемическими повреждениями (ПГИП). Показано, что плодовая гемодинамика, являющаяся ведущим механизмом обеспечения жизнедеятельности, роста и развития плода, тесно взаимосвязана с центральной гемодинамикой матери и маточно-плацентарным кровотоком. Даны критерии адекватности адаптационных изменений центральной гемодинамики матери. Разработаны способы диагностики начальных нарушений маточно-плацентарного (МП) и плацентарно-плодового (ПП) кровотока по результатам доплерометрического исследования. Разработанные прогностические критерии гемодинамической дезадаптации в системе мать – плацента – плод позволяют выделить группы высокого перинатального риска и на основе объективных данных проводить профилактические мероприятия по снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: гемодинамическая система мать – плацента – плод, перинатальная заболеваемость и смертность, внутриутробная гипоксия

PREVENTION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF HYPOXIC-ISCHEMIC DAMAGES

Gazazyan M.G., Ponomariova N.A., Ivanova O.Y., Adzhieva D.N., Velikoretskaya O.A.

Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: ivanovao1@mail.ru

The work is aimed at studying mechanisms of the development of perinatal hypoxic-ischemic damages by investigating the functional condition of central and peripheral divisions of mother-placenta-fetus hemodynamic system in the dynamics of pregnancy. It has been demonstrated that that fetal hemodynamics, a leading mechanism in providing fetal vital activity, growing and development, is closely interconnected with central hemodynamics and uterine-placental blood-flow in the mother's body. Criteria to demonstrate the adequacy of adaptive change in the mother's central hemodynamics have been suggested. Pathways have been designed to diagnose primary pathological changes in uterine and uterine-placental blood-flow, utilizing dopplerometric studies. The devised criteria predicting hemodynamic abnormalities in the maternal-placental-fetus system make it possible to predict groups of patients with increased perinatal risk. These objective data can serve as a basis for prophylactic treatments of patients at high risk.

Keywords: hemodynamic system of the maternal-placental-fetal, perinatal morbidity and mortality, intrauterine hypoxia

Частота рождения детей в состоянии гипоксии составляет от 0,5 до 9% и занимает 3 место в структуре причин неонатальной смертности [5, 6]. До настоящего времени не разработаны принципы индивидуализации перинатального прогноза, позволяющие с уверенностью предсказать рождение ребенка в состоянии гипоксии и оценить степень тяжести перинатальных гипоксически-ишемических повреждений (ПГИП). Наиболее перспективным следует считать профилактический подход, направленный на предотвращение развития ПГИП до начала органических повреждений центральной нервной системы и жизненно важных органов плода. Важнейшее значение имеет разработка достоверных прогностических и диагностических маркеров, отражающих адекватность функционирования гемодинамической системы мать – плацента – плод (ГС МПП). Предпосылкой для проведения исследования в данном направлении является изучение ПГИП не как проявлений

изолированных нарушений в плацентарном и плодовом кровотоке, но как следствие нарушений взаимодействия центральных и периферических отделов ГС МПП, включающих центральную гемодинамику беременной, маточный, плацентарный и плодовый кровотоки.

Цель исследования – снижение перинатальной заболеваемости гипоксически-ишемического генеза путем своевременной диагностики и коррекции патогенетически обусловленных нарушений в гемодинамической системе мать – плацента – плод.

Материал и методы исследования

Проведено комплексное обследование 898 беременных в динамике беременности (на сроках 3–5, 10–12, 18–20, 28–30, 34–35 и 37–40 недель). После ретроспективной оценки течения беременности, исхода родов, особенностей течения периода ранней неонатальной адаптации, результатов морфологического исследования плацент были выделены две группы.

Контрольную группу (КГ) составили 484 пациентки с неосложненным течением беременности

и родов, родившие доношенных детей без признаков гипоксической энцефалопатии и других гипоксически-ишемических повреждений жизненно важных органов. Морфологическое исследование последов не выявило признаков плацентарной недостаточности, а гистологическое строение плаценты соответствовало гестационному возрасту.

В основную группу (ОГ) вошли 414 беременных и их новорожденные с признаками ПГИП. Критериями выделения беременных в основную группу было наличие гемодинамических нарушений в системе мать – плацента – плод, проявления ПГИП, а также результаты морфологического исследования плацент, подтверждающих хроническую плацентарную недостаточность.

Всем пациенткам в динамике беременности осуществлялось клинико-лабораторное и эхокардиографическое исследование центральной материнской гемодинамики (ЦГ), ультразвуковое и доплерометрическое исследование фетоплацентарного комплекса (аппарат «Aloka-SSD-1700»). Эхо-КГ исследование проводилось в М-режиме по расчетной формуле Teichholz. Для оценки адаптационных изменений использовали предложенный нами способ индивидуальной оценки гестационных изменений параметров ЦГ с учетом исходного типа материнской гемодинамики по процентному приросту МО (патент № 2221481 от 20.01.2004 г.). Допплерометрическая оценка МПП кровотока проводилась путем определения индексов резистентности (ИР) в маточных артериях (МА), в артериях пуповины (АП), в аорте (Ао) и средней мозговой артерии плода (СМА). Взаимосвязь МП и ПП кровотока оценивали с помощью показателя ИР МА/ИР АП (патент на изобретение № 2193864). Тяжесть ПГИП новорожденных определялась по совокупности данных клинического состояния, данных лабораторного исследования и результатов эхоэнцефалографии.

Полученные результаты исследования обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программы Statistika for Windows 5.11. Для оценки статистической достоверности применяли t-тест Стьюдента; показатели считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст беременных в основной и контрольной группах был сопоставим ($23,2 \pm 4,6$ и $24,8 \pm 2,3$ года соответственно). В основной группе сопутствующие экстрагенитальные заболевания и хронические воспалительные заболевания различной локализации (40,6%) встречались в 2,4 раза чаще (273 жен. (66%)), чем в контрольной. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез встречался в 1,5 раза чаще, чем в КГ.

Течение настоящей беременности носило осложненный характер с первых недель гестации. Рецидивирующая угроза прерывания беременности отмечена у 141 жен. (34,1%), внутриутробное инфицирование у 108 жен. (47,1%). Частота преэклампсии умеренной и тяжелой степени составила 24,6%, плацентарная недостаточность ком-

пенсированной и субкомпенсированной степени встречалась в 63,6% наблюдений, стадии декомпенсации в 36,4% наблюдений. Оперативное родоразрешение, ведущие показания к которому были со стороны плода, отмечено практически у каждой третьей (153 (37,0%)) пациентки ОГ.

Масса тела новорожденных ОГ составляла $2870,2 \pm 280,7$ г, что было достоверно ниже в сравнении с КГ ($3599,6 \pm 337,3$ г). Клинические признаки незрелости выявлены у 69 новорожденных (16,7%), гипотрофия I степени диагностирована у 33 (8,0%), II степени – у 117 (28,2%) и III степени – у 195 (47,1%) младенцев. Легкая степень повреждения ЦНС выявлена у 24 (5,8%) новорожденных, средняя степень – у 171 (41,3%) и тяжелая – у 219 (52,9%) детей. В интенсивном лечении нуждалось 192 ребенка (46,4%).

Исследование ЦГ показало, что при неосложненной беременности преобладали пациентки с гипер- (31,2%) и эукинетическим (58,3%) типами ЦГ. В динамике I и II триместров происходит увеличение показателей объемной работы сердца (УО, МО) с параллельным снижением периферического сосудистого сопротивления, связанное с усилением гестационных гормональных влияний и завершением первой волны инвазии трофобласта. Второй гемодинамический скачок был диагностирован на сроке беременности 15–19 недель, что соответствовало завершению 2 волны инвазии трофобласта. МО дополнительно увеличился на 10,1–14,0% при одновременном снижении ОПСС на 9,0–10,2% у беременных с эу- и гиперкинетическим типом ЦГ и на 6,1–8,0% с гипокинетическим типом ЦГ ($p > 0,05$). Вторая волна совпала с началом реализации адаптивных программ беременности и зависела от функциональной активности факторов роста, белков беременности и гормонов трофобласта.

С 20 до 28–30 недели изменения параметров ЦГ матери характеризовались статистически достоверным увеличением объемных показателей работы сердца при одновременном снижении ОПСС на фоне стабильных значений пульса и артериального давления, что совпадало с быстрым ростом плаценты и активизацией кровотока в межворсинчатом пространстве. Общий прирост УО и МО с начала беременности у пациенток с исходным эу- и гиперкинетическим типами ЦГ составил более 35,0%, а у пациенток с гипокинетическим типом ЦГ – более 25,0%.

Период с 30–32 до 35–36 недели характеризовался стабильными максимально высокими значениями УО, МО и мини-

мальными значениями ОПСС. Характерной особенностью данного периода было то, что он продолжался не менее 5–6 недель, а снижение объемных показателей работы сердца начиналось не ранее 35–36 недели.

Период медленного снижения объемных показателей ЦГ продолжался с 35–36 недели до родов. В этот временной промежуток отмечено снижение УО, МО у пациенток с исходным эу- и гиперкинетическим типами ЦГ в среднем на 8,1–12,0% по отношению к его максимальным величинам в 3 триместре, а у пациенток с исходным гипокинетическим типом ЦГ – на 10,1–15,0%. Умеренное, статистически недостоверное снижение УО, МО связано с прогрессивным повышением ОПСС матери и особенностями МПП гемодинамики.

На основании полученных данных разработан способ прогнозирования адекватности адаптационных изменений ЦГ матери (патент на изобретение № 2221481). Адекватными считали такие гестационные изменения параметров ЦГ, при которых у беременных с исходным эу- и гиперкинетическим типами ЦГ процентный прирост МО с начала беременности до периода максимальных гемодинамических нагрузок (30–32 недели) превышал 35,0%, а у беременных с гипокинетическим типом ЦГ – 25,0%.

Динамические изменения маточного кровотока в КГ регистрировались с первых недель беременности. Первый гемодинамический скачок (10–12 недель) соответствовал завершению 1 волны инвазии трофобласта и характеризовался снижением ИР МА в среднем на $13,2 \pm 3,4\%$. Второй гемодинамический скачок с 15 до 19 недели соответствовал 2 волне инвазии трофобласта. ИР МА дополнительно снизился на $10,6 \pm 2,6\%$. На сроке беременности с 20 до 28–30 недели темп увеличения интенсивности маточного кровотока был максимальным ($9,4 \pm 2,5\%$ за 2 недели), что указывает на возможность дополнительной инвазии трофобласта в сосуды МП области. На протяжении 3 триместра темп снижения ИР МА не превышал 1–2% за 4 недели. В динамике беременности интенсивность маточного кровотока увеличилась на $42,2 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$).

Гемодинамические изменения пуповинного кровотока на протяжении неосложненной беременности проходили неравномерно с двумя периодами быстрого повышения интенсивности пуповинного кровотока. Первое статистически достоверное снижение резистентности АП на $11,1 \pm 0,7\%$ отмечено на сроке 15–19 недель. С 20 до 28–30 неделю был диагностирован 2 пе-

риод быстро, но статистически недостоверного снижения ИР АП на 6,5–7,0%. В динамике 3 триместра ИР АП снижался медленно без статистически достоверных колебаний. За время беременности ИР АП снизился на $33,3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$), что подтверждает адаптационную перестройку ПП гемодинамики, проявляющуюся увеличением интенсивности кровотока и снижением резистентности АП.

Показатели плодового кровотока свидетельствовали о постоянном приросте интенсивности гемодинамики плода в течение неосложненной беременности.

В процессе изучения состояния маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики нами разработан показатель, отражающий сбалансированность функционирования маточно-плацентарного кровообращения – маточно-пуповинное отношение (ИР МА/ИР АП), которое во второй половине неосложненного течения беременности остается постоянным в пределах 0,7–0,8 отн. ед. (патент на изобретение № 2193864).

Отличительной особенностью гестационной трансформации ЦГ матери при осложненной беременности являлось отсутствие первого гемодинамического скачка. Увеличение УО и МО составило у пациенток с исходным эу- и гиперкинетическим типом ЦГ 5,1–8,0%, с гипокинетическим типом –2,0–3,0% ($p > 0,05$). Статистически достоверное повышение УО, МО и снижение ОПСС было отмечено на сроке 17–19 недель. Общий прирост МО к сроку 28–30 недель составил у пациенток с исходным гипокинетическим типом ЦГ менее 25,0%, а с эу- и гиперкинетическим типом – менее 35,0%. Полученные результаты свидетельствовали о нарушении адекватности гемодинамической трансформации ЦГ матери. Период максимальных гемодинамических нагрузок был на 3–4 недели короче в сравнении с КГ. Снижение объемных показателей работы сердца и одновременное увеличение ОПСС продолжалось до конца беременности (с 34–35 до 39–40 недель) с чрезмерно выраженным снижением УО, МО и повышением ОПСС перед родами.

Нарушения гестационной трансформации ЦГ матери находились в четкой взаимосвязи с патологическими изменениями МПП кровотока. Неадекватно низкий прирост МО ниже 25,0–35,0% на сроке беременности 30–32 недели в 66,0% случаев сочетался с нарушением МПП кровотока различной степени тяжести в конце беременности.

Наиболее значимые патологические изменения маточной гемодинамики прослеживались нами в периоды, совпадающие

по времени с периодами инвазии трофобласта. Так, к 10–12 и 18–20 неделе интенсивность увеличения кровотока МА была в 1,5 и 3,6 раза меньше в сравнении с КГ. Слабая выраженность гемодинамических скачков обусловила довольно короткую продолжительность периода максимально высоких гемодинамических показателей (с 18–20 по 28–32 неделю), что было на 4–5 недель короче, чем в КГ, и привело к тому, что общий прирост интенсивности кровотока в магистральных маточных сосудах был в 3,3 раза меньше в сравнении с КГ.

Анализ гемодинамических изменений в ПП комплексе выявил два периода прироста интенсивности пуповинного кровотока на сроках от 16 до 20 недели и от 21 до 28–30 недели, достоверно менее выраженных в сравнении с КГ. В период с 30 по 34–35 неделю была зафиксирована относительная стабильность в показателях пуповинного кровотока ($p > 0,05$). С 34–35 по 38–40 неделю отмечено снижение интенсивности пуповинного кровотока. Общее повышение интенсивности кровотока в АП в динамике осложненного течения беременности было в 2,3 раза меньше, чем в КГ ($p < 0,05$).

Значения ИР Ао плода динамично снижались с 16–20 недель ($0,84 \pm 0,03$ отн. ед.) до 36 недель ($0,76 \pm 0,05$ отн. ед.). Начиная с 36–37 недели вплоть до момента родоразрешения, отмечено снижение скорости кровотока в Ао плода на фоне повышения ИР ($0,84 \pm 0,04$ отн. ед.), что расценивалось как проявление централизации плодового кровотока в ответ на нарушения МП гемодинамики.

Интенсивность мозгового кровотока с 15 до 19 недели отличалась стабильностью (ИР СМА $0,76 \pm 0,05$ отн. ед.). На сроке с 20 до 33–34 недели отмечен прогрессивный рост периферического сопротивления в СМА (ИР СМА увеличился на 12,1–13,0%). С 34–35 недель и до начала родов происходила активизация мозгового кровотока, что проявлялось снижением ИР СМА на 27,0–28,0% ($p < 0,05$).

Исследование гемодинамических взаимосвязей в динамике осложненной беременности показало, что снижение показателей интенсивности МП кровотока более чем на 10% в сравнении с нормативными влечет за собой активизацию компенсаторно-приспособительных возможностей ПП гемодинамики и способствует поддержанию удовлетворительного состояния гемодинамики плода (28–30 недель). Отношение ИР МА/ИР АП составляет 0,7–0,75 отн. ед., что свидетельствует об адаптационной трансформации ПП крово-

тока в условиях незначительно сниженной плацентарной перфузии.

Снижение интенсивности маточного кровотока на 29–33% приводит к истощению возможностей ПП комплекса, снижению интенсивности пуповинного кровотока (с 30–31 по 35–36 неделю), и повышению ИР МА/ИР АП до 0,9–1,03 отн. ед.

Дефицит маточного кровотока более 35% (35–36...38–40 недель) приводит к выраженной разбалансировке в функционировании МПП гемодинамической системы, истощению компенсаторно-приспособительных возможностей ПП кровотока и централизации кровообращения плода. Это подтверждается высокими цифровыми значениями показателя ИР МА/ИР АП в пределах 1,04–1,09 отн. ед.

Таким образом, состояние ГС МПП находится в неразрывной связи с периодами развития всего фетоплацентарного комплекса, что позволило выделить группу риска развития ПИГП и проводить мероприятия, направленные на снижение частоты данного осложнения. Так, в первом триместре в группе высокого риска целесообразно проведение гормональной терапии с коррекцией микробиоценоза влагалища. Во втором триместре – применение средств, способствующих улучшению реологии крови. В динамике третьего триместра тактика ведения беременности зависит от выраженности нарушений в маточно-плацентарном звене. Так, при отсутствии нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса (ИР МА/ИР АП – 0,75–0,85 отн. ед.) возможно пролонгирование беременности до доношенного срока и ведение родов через естественные родовые пути на фоне профилактики внутриутробной гипоксии плода. При снижении интенсивности маточного кровотока на 20–34% и компенсаторном увеличении интенсивности пуповинного кровотока на 10–12% от гестационной нормы (ИР МА/ИР АП – 0,9 отн. ед.) пациентки нуждаются в стационарном лечении с проведением контрольного доплерометрического исследования через 2 недели. При снижении интенсивности маточной и пуповинной гемодинамики более чем на 35% от гестационной нормы (ИР МА/ИР АП – 1 отн. ед. и выше) беременные подлежат досрочному родоразрешению путем кесарева сечения.

Использование в практической работе поэтапной индивидуализированной оценки функционирования ГС МПП на протяжении беременности позволило провести своевременную коррекцию выявленных нарушений и тем самым снизить частоту и тяжесть ГИПП и новорожденного в 2,5 раза.

Список литературы

1. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. Состояние центральной гемодинамики при ишемически-гипоксических повреждениях плода // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 1. – С. 54–60.
2. Милованов А.П. Патология системы мать – плацента – плод: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
3. Патент № 2193864/ 10.12. 2002. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности.
4. Патент на изобретение № 2221481/ 20.01.2004. Пономарева Н.А., Газазян М.Г., Иванова О.Ю., Долженкова Н.В. Способ диагностики адекватности адаптационных изменений центральной гемодинамики матери во время беременности.
5. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 5–15.
6. Суханова Л.П., Глушенкова В.А., Кузнецова Т.В. Эволюция акушерской патологии в России // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2010. – № 4. – С. 27–32.

References

1. Gazazian M.G., Ponomareva N.A., Ivanova O.U. *Kurskiy nauchno-practicheskiy vestnik «Chelovek I Zdorovie»*, [Kursk scientific and practical messenger «Man and his health»] 2009. no. 1. pp. 54–60
2. Milovanov A.P. *Patologia sistemi mat-placent-plod: rucovodstvo dlia vrachei*. [Pathology mother-placenta-fetus:

a guide for physicians. M.: Medical, 1999. 448] M.: Medicina, 1999. 448.

3. Gazazyan M.G., Ponomareva N.A., Ivanova O.U. Patent no. 2193864 10.12. 2002. *Metod rannei diagnosticy vtorichnoy placentarnoy nedostatochnosti* [The method of early diagnosis of secondary placental insufficiency].
4. Ponomareva N.A., Gazazian M.G., Ivanova O.U., Dolzhenkova N.V. Patent no. 2221481 20.01.2004. *Metod diagnosticy adekvatnosti adaptacionnishi ismeneniy centralinoy gemodinamicy matery vo vremia beremennosti* [A method of diagnosing the adequacy of adaptive changes in the central hemodynamics during pregnancy].
5. Strizhakov A.N., Ignatko I.V. *Voprosy gynecologii, akusherstva i perinatologii* [Questions of gynecology, obstetrics and perinatology] 2009. Vol. 8, no. 2. pp. 5–15.
6. Sukhanova L.P. Glushenkova V.A., Kuznetsova T.V. *Zdravoochranenie rossiiskoi federacii* [Health of the Russian Federation] 2010. no. 4. pp. 27–32.

Рецензенты:

Харди́ков А.В., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Курск;

Коно́пля А.А., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПО, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 18.04.2014.