

Алгоритм прогноза задержки развития плода и предупреждения перинатальной патологии при беременности, осложненной гестозом

И. В. Чиркова, О. Ю. Севостьянова, О. И. Якубович

Отделение антенатальной охраны плода, отделение реанимации и интенсивной терапии для женщин
Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Резюме

Цель исследования — обоснование алгоритма прогноза задержки развития плода и повышения эффективности комплексной терапии субкомпенсированной формы хронической фетоплацентарной недостаточности с применением непрерывно-поточного плазмафереза.

Проведен ретроспективный анализ клинико-anamnestических факторов риска формирования синдрома задержки развития плода у 100 женщин с гестозом различной степени тяжести. Для получения индивидуального прогностического критерия предложен гемостазиологический скрининг в сроке 23-24 недели с вычислением интегрального показателя, содержащего уровень тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и концентрацию фибриногена периферической крови беременной. Эффективность метода составляет 77%.

Для улучшения качества терапии гестоза, осложненного задержкой развития плода, предлагается применение непрерывно-поточного плазмафереза в сроке 32-33 нед., что способствует снижению частоты оперативного родоразрешения и преждевременных родов, пролонгированию беременности в среднем на 3-3,5 нед., формированию более высокого уровня здоровья новорожденных детей.

Ключевые слова: прогноз, задержка развития плода, гестоз, непрерывно-поточный плазмаферез.

Введение

Гестоз является наиболее распространенным и изучаемым осложнением беременности. По данным института удельный вес этой патологии составляет от 63,8 до 88% среди пациенток группы высокого риска. Спектр перинатальных проблем, сопряженных с гестозом, включает нарушение роста и развитие плода, рождение недоношенных детей, формирование перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) и других систем жизнеобеспечения гипоксического характера, что определяет сохранение значительного уровня заболеваемости и смертности [2, 3]. В связи с этим совершенствование антенатального прогнозирования и терапии фетоплацентарной недостаточности остается актуальным.

Проблема прогнозирования задержки развития плода (ЗРП) разрабатывалась в отечественном акушерстве в двух направлениях. Первое из них предполагает формирование прогноза с помощью ультразвуковой фетомет-

рии и доплерометрии маточно-плацентарного кровотока [1]. Другое направление объединяет методы, основанные на отдельных показателях гомеостаза материнского организма, в частности, таких как тромбоцитопения и гиповолемия, определяемая по гематокриту [6]. Однако это не ограничивает поиск и разработку новых методов, доступных для практического здравоохранения.

Целью исследования явилось обоснование алгоритма прогноза задержки развития плода и повышения эффективности комплексной терапии субкомпенсированной формы хронической фетоплацентарной недостаточности с применением непрерывно-поточного плазмафереза.

Материалы и методы

Работа выполнялась в два этапа. Под наблюдением находились 140 беременных с гестозом, которые были родоразрешены в условиях института. На 1-ом этапе проведен ретроспективный анализ для обоснования клинико-anamnestических и индивидуальных факторов риска. Для этого выделена основная группа, которую составили 70 женщин с задержкой развития, и группа сравнения — 35 женщин, родивших детей с пропорциональным типом

И. В. Чиркова — врач акушер-гинеколог.

О. Ю. Севостьянова — д. м. н., рук. отделения антенатальной охраны плода

О. И. Якубович — к. м. н., Заслуженный врач РФ — зам. директора по медико-экономическим вопросам и экспертизе.

развития. В последующем для разработки индивидуальных критериев исследовали сроки развития гестоза, задержки развития плода по данным протокола ультразвуковой фетометрии, а также сравнительную характеристику системы гемостаза. Все пациентки имели объем обследования в соответствии с отраслевыми стандартами с использованием унифицированных автоматизированных методов. Например, гемостазиологическое исследование выполняли на анализаторе «Thromsoluser Chrom» фирмы «Behnk Electronic», Германия.

Задачей 2-го этапа явилась апробация применения непрерывно-поточного плазмафереза в комплексной терапии гестоза и фетоплацентарной недостаточности. Во вторую основную группу вошли 20 беременных, которым традиционная комплексная терапия была дополнена непрерывно-поточным плазмаферезом, группу сравнения для них составили 20 беременных, получавших только медикаментозную терапию.

Непрерывно-поточный плазмаферез (ПА) проводили на аппарате «Haemonetics-PSC-2» по заданной программе в сроке беременности 32-35 недель. Объем эксфузии составлял 25-30% ОЦП или в среднем — 400-600 мл со скоростью 25-30 мл/мин при скорости центрифугирования 7000 об./мин. Форменные элементы крови возвращались со скоростью 50 мл/мин. Плазмазамещение проводили кристаллоидными растворами и 6% раствором стабизола. В последующем для купирования гипопротейнемии применяли питательную смесь для беременных «Мадонна».

Статистическую обработку результатов проводили с использованием показателя относительного риска (RR), а также на персональном компьютере с применением пакета стандартных программ. Исследование совокупности изучаемых признаков выполняли для построения модели прогноза на основе регрессионного и дискриминантного анализа с помощью программы Statgrafics, версия 2.1. Определение

значимых признаков и расчет коэффициентов осуществляли с помощью пошаговой процедуры в классе линейных моделей. Полученные интегральные критерии тестировали, вычисляя диагностическую эффективность [4].

Результаты и обсуждение

Обобщая результаты анализа наследственного, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, а также особенностей течения 1-го триместра развивающейся беременности пришли к выводу, что к клинико-анамнестическим факторам риска задержки развития плода следует отнести следующие признаки:

- повышенный уровень наследственных заболеваний у родителей (RR=3,4);
- экстрагенитальную патологию беременных с преобладанием болезней систем-мишеней, повреждаемых при гестозе: сердечно-сосудистой (RR=3,3) и выделительной (RR=3,9), а также дыхательной (RR=11,0), желудочно-кишечного тракта (RR=1,7) и миопии (RR=4,6);
- гинекологические заболевания воспалительного генеза (RR=3,4), бесплодие (RR=20,4).

Течение 1-го триместра беременности имели особенности, что, несомненно, имело влияние на формирование фетоплацентарной системы (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что угроза прерывания беременности в 1-ом триместре, осложненная частичной отслойкой хориона и требующая заместительной гормональной терапии, урогенитальные инфекции, обладают ассоциативной связью с задержкой развития плода и являются факторами риска.

Вторая половина беременности у пациенток основной группы и группы сравнения имела различные клинические особенности. Для пациенток первой группы было характерно более раннее развитие гестоза, что проявилось, в основном, отеком симптомом, начиная с 27,43±0,6 недель беременности в сопоставлении

Таблица 1. Осложнения в 1-ом триместре беременности (Q±q), %

Виды патологии	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=32)	p	RR
Угроза прерывания беременности	57,1±5,9	25,0±0,8	<0,01	4,0
Симптоматика угрозы прерывания беременности				
Отслойка хориона	30,0±5,5	12,5±5,9	<0,05	3,0
Болевой симптом	15,7±4,5	3,1±0,6	>0,05	5,8
Гипертонус миометрия по данным УЗИ	17,4±4,5	3,1±3,1	<0,05	6,6
Деформация плодного яйца по данным УЗИ	36,6±3,0	28,3±4,9	>0,05	0,2
Виды терапии угроза прерывания беременности				
Потребность в заместительной гормональной терапии	21,4±4,9	6,3±0,04	<0,05	3,9
Маркеры урогенитальных инфекций	24,6±5,7	9,3±3,2	>0,05	3,1

Примечание. n — число наблюдений; p — уровень достоверности различий.

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей гемостазиограммы у беременных женщин исследуемых группах во втором триместре, (M±m)

Показатели	Пациентки при неосложненной беременности (n=30)	Пациентки основной Группы (n=30)	Пациентки группы сравнения (n=22)	p
Гематокрит, л/л	0,36±0,01	0,35±0,05	0,37±0,05	>0,050
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	235,10±7,40	187,90±5,70*	219,30±6,40	<0,001
АЧТВ, сек	40,60±1,70	36,20±0,80*	33,40±0,80*	<0,050
ПТИ, %	100,20±4,20	101,80±0,80	98,40±2,00	>0,050
Фибриноген, г/л	4,60±0,30	4,00±0,20	4,90±0,20	<0,010
Тромбиновое время, сек	11,00±2,10	15,40±0,60*	15,10±0,40	>0,050
ФА, %	6,90±1,00	6,90±0,50	6,68±0,50	>0,050
Ретракция сгустка, %	-	37,00±0,20	34,45±1,01	<0,050
Агрегация с УИА, сек	12,00±2,00	14,00±0,50	14,32±0,57	>0,050

Примечание. n — число наблюдений; p — уровень достоверности различий;

* — достоверность различий показателя по сравнению с нормой беременности при p<0,05.

с группой сравнения — 31,1±0,7 недель. Таким образом, временной интервал между манифестацией клиники осложнения в среднем составил 4 недели, что нами было использовано для анализа состояния системы гемостаза.

Понимание закономерностей, происходящих в организме беременной женщины, и их влияние на плод чрезвычайно важно для клиницистов. Известно, что состояние всех систем организма, в том числе системы гемостаза, претерпевает значительные специфические изменения, основная задача которых — это сохранение оптимальной текучести, обеспечивающее перфузию органов и тканей. Поэтому нами проведен анализ гемостазиограмм во 2-ом триместре беременности, то есть на этапе, предшествующем диагностике гестоза и ЗРП. Такая методология проведения исследований позволяет обосновать критерии прогноза изучаемой перинатальной патологии и определить индивидуальные сроки для терапевтических мероприятий. Сопоставление результатов проведено в среднем за 4 недели до предполагаемой клинической манифестации осложнений, что определило аналогичный временной диапоз в группах и сроки проведения исследований в основной группе 23-24 недели, в группе сравнения — 26-28 недель (табл. 2).

Из табл.2 следует, что при практически идентичных гемореологических характеристиках достоверно снижалась численность популяции тромбоцитов у беременных основной группы, как маркера повреждения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, не только в сопоставлении с «нормой» беременности, но и с группой сравнения.

Происходит напряжение в коагуляционном звене гемостаза, что проявилось в укорочении АЧТВ и торможении скорости ретракции сгустка при стабильных значениях показателя фибринолитической активности крови. Отличитель-

ной чертой для обеих групп стало удлинение тромбинового времени по сравнению с гестационной нормой, что достигало статистически значимых различий только в группе женщин с ЗРП.

Доступность гемостазиологического скрининга и несомненная его диагностическая эффективность для обеспечения предупреждения кровотечений явились предпосылками для поиска прогностических критериев нарушений внутриутробного роста и развития плода. Поэтому определенные нами статистически значимые отклонения в системе гемостаза позволили провести исследования по формированию интегрального критерия прогноза ЗРП. В качестве методологии обоснования такого критерия выбран дискриминантный анализ. Информационную совокупность признаков составили только статистически значимые показатели гемостаза при беременности, осложненной гестозом. Функции решающей векторной величины при ретроспективном анализе выполнял синдром задержки развития плода, верифицированный по клинической симптоматике в раннем неонатальном периоде. Правило прогноза развития ЗРП при беременности, осложненной гестозом, имеет вид при уровне значимости различий 0,0004:

$$S = AK_1 + BK_2 + CK_3 + const,$$

где S — прогностический индекс; A — число тромбоцитов, в 10⁹/л; B — АЧТВ, сек; C — уровень фибриногена, г/л; K_1, K_2, K_3 — коэффициенты, равные соответственно: 0,02; 0,046; -0,06; $const = -4,39$

При значении S менее нуля прогнозируют развитие ЗРП, при значении S более нуля предполагают пропорциональное развитие плода. Диагностическая эффективность метода составляет 77% и защищена патентом РФ [5].

Таким образом, результаты гемостазиологического скрининга, выполненного во 2-ом

триместре, позволяют выделить не только самостоятельные прогностические критерии ЗРП: уровень тромбоцитов, АЧТВ и концентрация фибриногена, но и интегральный показатель, составляющими частями которого являются ранее перечисленные признаки с диагностической эффективностью — 77%, начиная с 23-24 недель беременности.

Следующим этапом практической деятельности исследователя является совершенствование терапевтического комплекса субкомпенсированной формы хронической фетоплацентарной недостаточности. Поэтому при отсутствии эффекта от проводимой медикаментозной терапии задержки развития плода при гестозе легкой степени использовали непрерывно-поточный плазмаферез. Исходно основная группа и группа сравнения этого этапа исследования были сопоставимы по степени тяжести соматической патологии, гестоза и состоянию фетоплацентарной системы.

После ПА все женщины отмечали улучшение самочувствия, сна. Повышение аппетита, активное поведение плода в течение трех недель. Несмотря на отсутствие достоверных различий в группах при исследовании гемостазиологических показателей, на 10-ые сутки после ПА в основной группе наметилась тенденция увеличения численности тромбоцитов. В группе сравнения этот показатель не изменялся. Со стороны плазменных факторов определена положительная динамика ПТИ ($p < 0,05$). Достоверно ниже была величина вязкости крови после ПА.

Положительные результаты получены при динамическом контроле состояния фетоплацентарной системы. Темпы прироста основных фетометрических показателей были значительно выше в основной группе. При использовании традиционной терапии положительной динамики не наблюдали. Полученные результаты объясняются разнонаправленными гемодинамическими изменениями у плодов исследуемых групп. После ПА S/Dma в основной группе составило $1,50 \pm 0,50$, в группе сравнения — $3,10 \pm 0,50$ ($p < 0,05$). У женщин основной группы систоло-диастолическое соотношение в артерии пуповины нормализовалось к 10-ым суткам после ПА. В группе сравнения нарушение плодово-плацентарного кровообращения имело стойкий характер в виде повышения плацентарной резистентности до $3,10 \pm 0,30$ ($p < 0,05$).

Применение плазмафереза в комплексном лечении субкомпенсированной плацентарной недостаточности существенно повлияло на дальнейшее течение беременности и перинатальные исходы, сроки и способ родоразрешения. Пациентки основной группы родоразрешены в сроке $37,7 \pm 0,76$, группы сравнения — в

$34,0 \pm 1,16$ недель ($p < 0,05$). Показатель недонашивания был в 1,5 раза выше в группе сравнения. Отличалась структура родов по способу родоразрешения. Роды через естественные родовые пути имели $66,0 \pm 0,2\%$ женщин основной группы, в группе сравнения — $34,7 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$). Частота операции кесарева сечения имела противоположную направленность.

В связи с тем, что применение ПА способствовало пролонгированию беременности до доношенного срока в 69,4% наблюдений и нормализации плодово-плацентарного кровотока, отмечены различные характеристики здоровья новорожденных детей в группах. Структура асфиксии существенно отличалась. Дети, которым для коррекции ЗРП антенатально применялся плазмаферез, страдали только асфиксией легкой степени в $66,7 \pm 0,5\%$ наблюдений. В группе сравнения достоверно преобладала асфиксия средней и тяжелой степени ($p < 0,05$) — $86,7 \pm 0,1$ и $13,3 \pm 0,1\%$, соответственно. У новорожденных основной группы все антропометрические показатели приближались к гестационным нормам. Кроме того, у 40,13% новорожденных группы сравнения развился кардио-респираторный дистресс-синдром, каждый 2-ой ребенок имел отек головного мозга ($50,0 \pm 0,13\%$; $p < 0,05$). Перинатальные повреждения ЦНС наблюдались у $78,50 \pm 0,10\%$ детей группы сравнения ($p < 0,001$), среди которых в $89,60 \pm 0,06\%$ наблюдений неврологическая симптоматика проявлялась двигательными нарушениями ($p < 0,001$).

Выводы

Алгоритм прогноза задержки развития плода включает определение клинико-anamnestических факторов риска и гемостазиологический критерий индивидуального прогноза в сроке 23-24 недели беременности, объединяющий уровень тромбоцитов, АЧТВ и концентрация фибриногена.

Применение ПА в комплексной терапии задержки развития плода определяет снижение частоты оперативного родоразрешения и преждевременных родов, способствует пролонгированию беременности в среднем на 3-3,5 недели, улучшает перинатальные исходы, способствует формированию более высокого уровня здоровья новорожденных детей, родившихся у женщин с гестозом.

Нормализация функций фетоплацентарной системы определяется за счет улучшения реологических свойств, стабилизации маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики на уровне гестационных норм и сохранения перфузионной способности плаценты, что подтверждается положительной динамикой основных фетометрических показателей.

Полный список литературы см. на сайте www.urtm.ru