

УДК 618.36-008.64-036.12-07:618.2

© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 20.12.2018
Решение о публикации принято / Accepted: 25.01.2019

ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПОДХОД К КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СТАНДАРТИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ

COMBINED APPROACH TO CLINICAL CLASSIFICATION OF CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PERINATAL PERIOD: SETTING STANDARD IN DIAGNOSTIC AND OBSTETRIC MANAGEMENT

Ю.В. Тезиков
И.С. Липатов
Л.Ю. Гогель
А.Р. Азаматов
В.К. Эрметов

Yurii V. Tezikov
Igor' S. Lipatov
Lyudmila Yu. Gogel
Amir R. Azamatov
Valibek K. Ermetov

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский
университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Samara State Medical
University (Samara, Russia)

Цель — оптимизация перинатальных исходов путем применения новой клинической классификации хронической плацентарной недостаточности (ХПН) и комплексной оценочной шкалы с расчетом интегрального показателя компенсаторно-приспособительных реакций плаценты.

Материал и методы. Для разработки оценочной шкалы диагностики степени тяжести ХПН обследованы 154 беременные женщины группы высокого риска по тяжелым формам ПН, у которых в сроки 18–24 нед. и 28–38 нед. проведено определение содержания в крови маркеров апоптоза, эндотелиальной дисфункции, клеточной трансформации, энергообмена. Диагностические параллели у 359 беременных женщин с различной клинической и морфологической реализацией хронической ПН позволили разработать оригинальный способ диагностики степени тяжести данного осложнения беременности.

Результаты и их обсуждение. Цепь изменений в плаценте при ХПН («дисфункция плаценты» → «декомпенсированная ПН» → «прогрессирующая ДПН» → «критическая ПН») легла в основу новой клинической классификации ХПН. Применяя комплексную балльную шкалу, рассчитывают итоговый показатель. При его значении от 1 до 3 баллов диагностируют дисфункцию плаценты; от 4 до 9 баллов — декомпенсированную ПН; от 10 до 13 баллов — прогрессирующую декомпенсированную ПН; от 14 баллов и более — критическую ПН. При значении итогового показателя 0 баллов констатируют отсутствие ПН.

Objectives — to implement both a new clinical classification of chronic placental insufficiency (CPI) and a new complex rating scale based on calculation of an integral indicator of compensatory-adaptive placental reactions in order to improve perinatal outcomes.

Material and methods. We examined 154 pregnant women with high risk of severe placental insufficiency (PI) in whom the markers of apoptosis, endothelial dysfunction, cell transformation and energy exchange were detected in gestation weeks 18–24 and 28–38 via blood analysis. It served the basis for development of the CPI severity rating scale. Diagnostic correlations in 359 pregnant women with various clinical and morphological manifestation of chronic PI allowed us to develop an original method of diagnosing the severity of this complication.

Results and Discussion. The sequential changes in placenta in CPI ("placenta dysfunction" → "decompensated PI" → "progressive decompensated PI" → "acute PI") formed the basis of a new CPI clinical classification. The final indicator was calculated according to the complex point scale. The indicator's value from 1 to 3 points corresponds to placental dysfunction; the decompensated PI is diagnosed at 4 to 9 points; at 10 to 13 points — progressive decompensated PI; starting from 14 points — acute PI. The absence of PI is reported if the value of the final indicator scores zero.

Выводы. Стандартизация подхода к диагностике ХПН повышает точность диагностики тяжелых форм ПН на 39%, улучшает перинатальные исходы на 60%, позволяет избежать инвалидизирующих состояний новорожденных. Высокая информативность и достоверность разработанного способа диагностики степени тяжести ПН подтверждена с позиции доказательной медицины.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, апоптоз, факторы роста, эндотелиальная дисфункция, клиническая классификация, диагностическая шкала.

Конфликт интересов: не заявлен.

■ ВВЕДЕНИЕ

Внедрение ультразвуковой и молекулярно-генетической диагностики, успехи в области микробиологии, развитие клеточных технологий позволили на высокотехнологичном уровне изучать физиологические и патофизиологические процессы, лежащие в основе функционирования фетоплацентарной системы, течения беременности и родового акта [1].

Снижение перинатальной смертности характеризует уровень репродуктивного здоровья населения, а также качество акушерской и неонатологической помощи. Уровень перинатальной смертности в России прогрессивно снижается: в 2013 г. — 9,60/00, 2014 г. — 8,80/00, 2015 г. — 8,30/00, 2016 г. — 7,90/00, 2017 г. — 7,50/00. В большинстве стран Евросоюза он составляет менее 5,60/00. Несмотря на ощутимое сокращение различий в перинатальной смертности с европейскими странами в последние годы, резерв снижения ее уровня сохраняется. Ведущей причиной перинатальной смертности является патология плаценты (ВОЗ, 2016). При этом результативность профилактических мероприятий остается достаточно низкой, возможно, вследствие недостаточной изученности механизмов плацентарной альтерации. В настоящее время термин «фетоплацентарная недостаточность» является дискуссионным и современные знания о теории развития хронической плацентарной недостаточности (ХПН) не отвечают возможностям практической медицины. Многие вопросы, касающиеся причин, методов диагностики, действующей клинической классификации, несмотря на большое количество исследований, посвященных синдрому ПН, сохраняют свою актуальность и не имеют прямого ответа [2, 3, 4].

Многокомпонентный подход к изучению функциональной активности плаценты позволяет решать основную задачу по высокоинформативным прогнозированию ПН и диагностике степени ее тяжести. Практически значимая и перспективная клиническая оценка защитной функции плаценты от иммунологических реакций путем индукции трофобластоапоптоза иммунокомпетентных клеток как основной в эволюционно закрепленной иерархии биологических функций позволила существенно дополнить возможности оценки состояния фетоплацентарного комплекса [3]. Основным механизмом нарастания структурно-функциональных нарушений, приводящих к неадекватному обеспечению плода, считается дисбаланс регуляторных механизмов на уровне запрограммированной клеточной гибели

Conclusion. Setting a standard in the CPI diagnostic makes it 39% more accurate in severe PI, improves the perinatal outcomes by 60%, helps to avoid the disabling conditions in the neonates. High informativity and reliability of the developed PI severity rating diagnostic method was confirmed within the evidence-based medicine approach.

Keywords: placental insufficiency, apoptosis, growth factors, endothelial dysfunction, clinical classification, diagnostic scale.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

и трансформации, энергообеспечения, синтеза белка, роста сосудов и микроциркуляции крови [5, 6, 7]. Поскольку унифицированных подходов к диагностике и акушерской тактике при ПН различной степени тяжести нет, необходим концептуальный подход к стандартизации диагностического поиска при недостаточности фетоплацентарной системы.

■ ЦЕЛЬ

Оптимизация перинатальных исходов путем применения новой клинической классификации ХПН и комплексной оценочной шкалы с расчетом интегрального показателя компенсаторно-приспособительных реакций плаценты.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Верификация диагноза ПН должна основываться на оценке состояния плода и новорожденного, данных лабораторно-инструментального обследования фетоплацентарного комплекса, результатах морфологического исследования плаценты. В основу исследования положен комплексный подход к оценке ведения беременных высокого риска по развитию тяжелых форм ПН и неблагоприятных перинатальных исходов. Он включает использование прогностических и диагностических возможностей неинвазивных методов исследования (УЗИ, УЗДГ, КТГ) в сочетании с оценкой маркеров эндотелиальной дисфункции, запрограммированной клеточной гибели, децидуализации, клеточной пролиферации и энергообеспечения, характеризующих ключевые биологические процессы жизнеобеспечения и функционирования [8].

Для реализации поставленной цели была сформирована группа наблюдения, состоящая из 154 беременных женщин группы высокого риска по тяжелым формам ПН [5]. В сроки 18–24 нед. и 28–38 нед. гестации им проведено определение в крови содержания:

— маркеров эндотелиальной дисфункции (МЭД) — индекса цитотоксичности антиэндотелиальных антител (ИЦ АЭАТ), общего IgE, количества и адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов;

— маркеров апоптоза (МА) — лимфоцитов с фенотипом CD95+ (FasR (CD95) — мембранный рецептор инициации апоптоза системы FasR-FasL) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α — «лиганд смерти» и провоспалительный цитокин семейства фактора некроза опухолей);

— маркера децидуализации стромальных клеток (МД) — плацентарного альфа-1 микроглобулина (ПАМГ — плацентарный белок, характеризующий состояние материнской части плаценты, регулятор биоактивности инсулиноподобных факторов роста);

— маркеров клеточной пролиферации и энергообеспечения клетки — фактора роста плаценты (ФРП — разновидность сосудисто-эндотелиального фактора роста) и плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ — фермент регуляции энергетического обмена по принципу «фосфорилирование — дефосфорилирование»).

ИЦ АЭАТ определялся по стандарту Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (США) — технике перекрестной пробы с моноцитами: до 10% разрушенных клеток — результат отрицательный, 10–20% — слабopоложительный, 20–50% — положительный, 50–100% — резкоположительный [9, 10]. Идентификацию лимфоцитов CD95+ (ЛСД95+) осуществляли методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов человека, меченных FITSFab-фрагментами антимышиных иммуноглобулинов. Уровни общего IgE, ПАМГ, ФНО α , ФРП и ПЩФ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Ретроспективно с учетом клинического течения беременности из 154 женщин были сформированы две группы сравнения: I группу составили 109 женщин с ПН; II группу — 45 женщин с ПН в сочетании с преэклампсией и экстрагенитальной патологией (ЭГП). Контрольную группу (III группа) составили 30 здоровых беременных женщин. Во II группе сравнения преэклампсия диагностирована в 100% наблюдений (умеренной степени — у 40 (88,9%) беременных; средней степени — у 5 (11,1%)). ЭГП была представлена хроническим пиелонефритом у 6 женщин (13,3%), НЦД по гипертоническому и смешанному типам у 14 женщин (31,1%), гипертонической болезнью у 3 женщин (6,7%), сахарным диабетом у 2 женщин (4,4%), хроническим бронхитом у 6 женщин (13,3%), железодефицитной анемией у 31 женщины (68,9%). В исследование включались беременные с отрицательными результатами клинического и лабораторного (бактериоскопическое, бактериологическое, ИФА, ПЦР) обследования на урогенитальную инфекцию.

Для разработки комплексной балльной шкалы степени тяжести хронической ПН были выделены следующие диагностические критерии:

1) степень несоответствия данных ультразвуковой фетометрии (УЗ-фетометрия) гестационному возрасту плода;

2) оценка по балльной диагностической шкале хронической ПН — ультразвуковое и лабораторное тестирование;

3) степень нарушения кровотоков в маточных и пуповинной артериях;

4) интегральный показатель состояния плода (ИПСП);

5) реакция сердечно-сосудистой системы плода (РСССП).

Количественная оценка изменений указанных диагностических критериев была проанализирована у 359 беременных женщин, обследованных в динамике гестации. Из них у 96 беременных имела место задержка роста плода (ЗРП) различной степени тяжести, у 140 — внутриутробная гипоксия плода (ХГП), у 53 — сочетание ЗРП и ХГП, у 70 — беременность протекала без осложнений и завершилась рождением здорового ребенка.

Для стандартизации диагностики степени тяжести ХПН была проведена балльная градация выделенных критериев от 0 до 3 баллов с учетом результатов корреляционного анализа между диагностическими критериями хронической ПН и перинатальными исходами (оценка по шкале Апгар, морфофункциональная зрелость новорожденного, течение периода ранней адаптации), данными морфологического исследования плаценты. При сильной корреляционной связи — коэффициент корреляции равен 0,8 и более ($0,8 \leq k < 1,0$) — количественное значение параметра соответствует 3 баллам. При корреляционной связи средней силы — коэффициент корреляции от 0,3 до 0,8 ($0,3 \leq k < 0,8$) — количественное значение параметра соответствует 2 баллам. При слабой степени корреляционной связи — коэффициент корреляции от 0,1 до 0,3 ($0,1 \leq k < 0,3$) — количественное значение параметра соответствует 1 баллу. При отсутствии (незначимой) корреляционной связи — коэффициент корреляции менее 0,1 — количественное значение параметра соответствует 0 баллов.

Оценка по балльной ультразвуковой диагностической шкале хронической ПН является среднеарифметическим значением суммы баллов по каждому параметру [11]. В данной шкале учитываются 7 параметров: размеры плода (соответствие фетометрических показателей предполагаемому сроку гестации), сердечная деятельность плода (частота сердцебиений, нарушение ритма, наличие эпизодов брадикардии), дыхательная активность плода (продолжительность эпизодов, частота, форма дыхательных движений), двигательная активность плода, тонус плода (оценка положения конечностей относительно туловища), исследование плаценты (расположение, состояние миометрия в зоне плацентации, степень зрелости, толщина, патологические включения) и объем околоплодных вод. Каждый параметр оценивается в баллах от 5 до 0 в соответствии с выявленным доминирующим признаком или количественным значением показателя. УЗ-сканирование проводилось по трансабдоминальной методике с применением ультразвуковой системы «Voluson E6» GE Healthcare (Австрия) с цветным доплеровским картированием. Степень несоответствия УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода определяли путем измерения основных фетометрических параметров (бипаритальный размер головки плода, средние диаметры живота и груди, длина бедренной кости). По отклонениям от нормы судили о наличии ЗРП различной степени тяжести: при несоответствии на 1–2 нед. диагностировали ЗРП I степени, на 3–4 нед. — ЗРП II степени, более 4 нед. — ЗРП III степени. Особенности маточной и фетальной гемодинамики изучали по результатам УЗДГ. Степень нарушения кровотоков оценивали согласно

классификации А.Н. Стрижакова [12]. Регистрировали ИПСП и РСССП оценивали по КТГ на полностью автоматизированном компьютерном фетальном мониторе АУСП-2 (фирма «Уникос») [13].

Гистологические срезы производили с помощью видеокамеры ССД КОСОН КСС-310РД и светового микроскопа Nikon ALPHAPHOT – 2 YS2 – H (Japan). Согласно критериям, разработанным А.П. Миловановым, выделяли 3 степени тяжести хронической ПН [14].

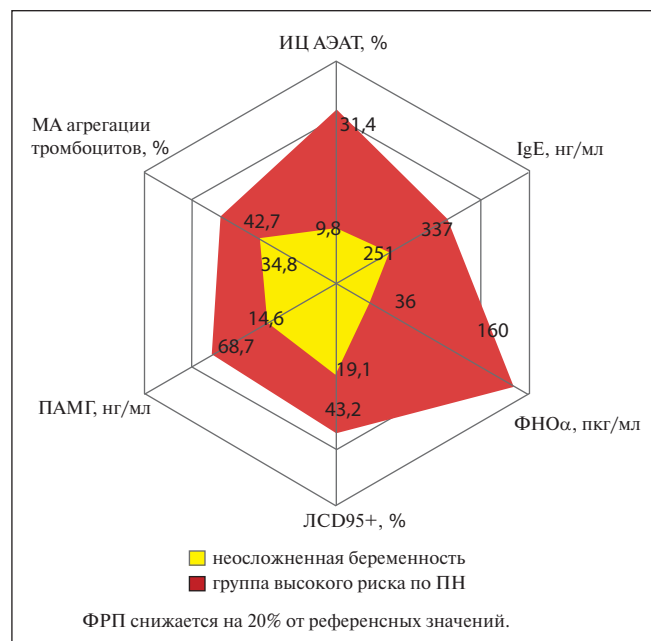
Обработка результатов исследования осуществлялась на персональном компьютере AMD Athlon II в среде Windows XP с использованием программы SPSS Statistics версия 21 (лицензия №20130626-3). В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа. При гауссовском распределении вычислялась средняя арифметическая величина (M), среднее квадратическое отклонение (σ). Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Оценка значимости различий средних арифметических значений проводилась с помощью критерия Стьюдента, возможность использования которого определялась критерием Фишера – Снедекора. Для расчета необходимого количества измерений и получения достоверных результатов применялся метод математического планирования. При этом определялся минимальный объем выборок, который обеспечивал достоверность полученных результатов 95%. Информативность диагностических исследований оценивалась тестами доказательной медицины, в соответствии с рекомендациями Г.П. Котельникова и А.С. Шпигеля [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лабораторного тестирования 154 беременных группы высокого риска по тяжелым формам ПН показали, что в середине II триместра содержание в периферической крови маркеров апоптоза – ЛСD95+ и ФНО α , а также ПАМГ и ФРП достоверно не отличается между собой в группах беременных с ПН без преэклампсии и с ПН на фоне преэклампсии ($P>0,05$), но имеются достоверные отличия от референсных значений ($P<0,05$). Это подтверждает специфичность данных маркеров в отношении ПН (рисунк 1).

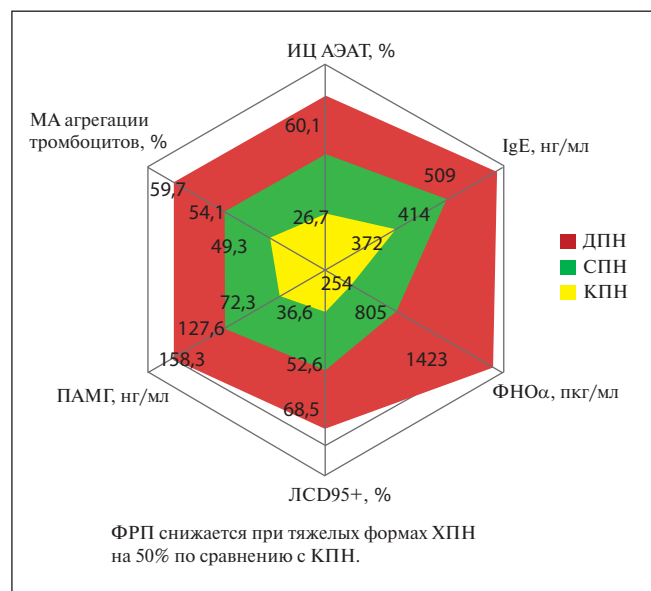
Полученные результаты по маркерам эндотелиальных нарушений – ИЦ АЭАТ и общему IgE – свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции во II триместре беременности при высоком риске развития тяжелых форм ПН. Однако, учитывая патогенетическую связь повреждений сосудистого эндотелия со многими осложнениями беременности вследствие нарушения формирования гемохориального типа плацентации и волн инвазии цитотрофобласта, целенаправленно для прогнозирования ПН данные маркеры можно применять лишь в комбинации с другими показателями.

Лабораторное тестирование в III триместре физиологической и осложненной ПН беременности выявило достоверные различия в содержании МА, МД, клеточной пролиферации и энергообеспечения, а также их корреляцию со степенью тяжести ПН (рисунк 2).



Рисунк 1. Предикторные значения лабораторного тестирования хронической ПН во II триместре гестации.

В целом мониторинг количественных значений параметров, объективизирующих степень эндотелиальной дисфункции, нарушения децидуализации, апоптоза, клеточной пролиферации и энергообеспечения в плаценте показал их значимость в патогенезе ПН, заключающейся в первичности данных патологических отклонений в отношении реализации плацентарной дисфункции и жесткой ассоциации с формированием ПН различной степени тяжести. Разнонаправленность изменений содержания маркеров эндотелиальной дисфункции, запрограммированной клеточной гибели, децидуализации и ФРП в крови беременных женщин и наличие отрицательной корреляционной связи между ними свидетельствуют о взаимообусловленности указанных процессов при беременности и патогенетически обосновывают разработку новых подходов



Рисунк 2. Диагностические критерии степени тяжести хронической ПН.



Рисунок 3. Патогенез хронической плацентарной недостаточности.

к прогнозированию и ранней диагностике плацентарной недостаточности, оценке степени ее тяжести.

Результаты исследования показывают, что в сложной, до конца не изученной цепи механизмов развития хронической ПН объективизированы основные звенья ее патогенеза, включая этап плацентарной дисфункции. В представленной схеме патогенеза хронической ПН, наряду со звеньями патогенеза, учтена и реакция плода на нарушения функций плаценты. В отношении плода хроническую ПН можно рассматривать как дизонтогенетический антенатальный процесс. Он, как правило, сопровождается полисистемной и полиорганной дисфункцией или недостаточностью (рисунок 3).

Данные исследования позволили патогенетически обосновать включение маркеров ПН и степени ее тяжести (наряду с УЗ-компонентом) в программу

диагностики данного осложнения с целью повышения ее точности. Для удобства интерпретации проведена градация лабораторных критериев по 5-балльной системе оценки аналогично УЗ-части шкалы, включающей 7 параметров (таблица 1).

Результаты диагностики ПН во время беременности с применением оценочной диагностической шкалы, с лабораторным и УЗ-тестированием в сопоставлении с гистологическим диагнозом показали их совпадение в 91% наблюдений, несовпадение — в 9%, при тяжелых формах повышение точности диагностики по сравнению только с УЗ-обследованием отмечено на 39%.

Исходами беременности при тяжелых формах ПН явились гипоксически-ишемические и травматические поражения ЦНС, отечный синдром, дыхательные нарушения, неонатальная желтуха, геморрагический синдром и гематологические нарушения у новорожденных в 100% наблюдений при ведении беременных по УЗ-шкале и в 40% наблюдений — при ведении беременных по диагностической шкале с лабораторным и УЗ-тестированием.

Комплексная диагностика позволила избежать инвалидизирующих состояний новорожденных.

В настоящее время нет унифицированной клинической классификации ХПН. Понятия «компенсированная», «субкомпенсированная», «декомпенсированная», «критическая ПН»

Балл	ИЦ АЭАТ, %	IgE, нг/мл	ЛСД 95+, %	ФНО α , пкг/мл	ПАМГ, нг/мл	ФРП, пкг/мл	Степень ПН
5	16,7 $\pm$ 4,1 (5–20)	328 $\pm$ 24 (280–352)	21,9 $\pm$ 2,1 (17–26)	92 $\pm$ 11 (50–150)	23,7 $\pm$ 4,1 (19–30)	353 $\pm$ 18 (330–430)	норма
4	26,7 $\pm$ 2,5 (22–33)	372 $\pm$ 12 (356–392)	36,6 $\pm$ 3,3 (30–42)	254 $\pm$ 22 (200–350)	72,3 $\pm$ 6,2 (60–85)	282 $\pm$ 23 (241–315)	компенсированная ПН
3	39,3 $\pm$ 4,0 (34–45)	414 $\pm$ 11 (395–450)	52,6 $\pm$ 3,5 (47–58)	805 $\pm$ 99 (650–950)	127,6 $\pm$ 10,1 (92–140)	182 $\pm$ 13 (162–203)	субкомпенсированная ПН
2	60,1 $\pm$ 6,9 (47–75)	509 $\pm$ 31 (460–570)	68,5 $\pm$ 3,8 (63–76)	1423 $\pm$ 125 (1000–1700)	158,3 $\pm$ 13,2 (141–182)	141 $\pm$ 10 (110–157)	декомпенсированная ПН
1	–	–	–	–	–	–	прогрессирующая декомпенсированная ПН
0	–	–	–	–	–	–	критическая ПН

Таблица 1. Балльная оценка лабораторной составляющей оценочной шкалы диагностики степени тяжести ПН (М $\pm$ δ, разброс показателя)

Показатели степени тяжести ПН	Баллы			
	0	1	2	3
Несоответствие данных УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода (в неделях)	нет	на 1–2	на 3	на 4 и более
Оценка по диагностической шкале ПН (в баллах)	5–4,6	4,5–3,6	3,5–2,1	2,0–0
Степень нарушения кровотоков	нет	IA, IB	II	III
ИПСП	менее 1	1–2	2–3	3 и более
РСССП (в баллах)	5	4–3	2	1–0

Таблица 2. Комплексная балльная шкала оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности

сированная» для клинической оценки степени тяжести плацентарной недостаточности взяты из морфологической оценки плаценты, в которой дифференцируются в зависимости от наличия или отсутствия компенсаторно-приспособительных реакций [12, 13]. Однако до родоразрешения и получения возможности проведения морфологического исследования достоверно судить об уровне компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте невозможно. При этом одни и те же изменения могут иметь как компенсаторно-приспособительный характер, так и патологический. Следовательно, термин «компенсированная» плацентарная недостаточность не может полноценно отражать состояние фетоплацентарного комплекса с клинических позиций. Ряд отечественных авторов к компенсированной плацентарной недостаточности относят случаи задержки роста плода I степени [12, 14]. То же касается и так называемой «субкомпенсированной» плацентарной недостаточности — с неясной сутью, клинически расцениваемой как начало декомпенсации (фаза начавшегося истощения, срыва компенсаторно-приспособительных реакций). Несмотря на то что субкомпенсированная плацентарная недостаточность является начальной стадией декомпенсации, выбор врачебной тактики, отличной от тактики при декомпенсированной плацентарной недостаточности, приводит иногда к более неблагоприятным перинатальным исходам, чем при диагнозе «декомпенсированная» плацентарная недостаточность [7, 13, 14].

Выявляемые в ходе лабораторно-инструментального обследования функциональные изменения плаценты предшествуют клиническим проявлениям ПН. То есть дисфункция плаценты — это начальный этап патологического процесса. Наличие задержки роста плода или его гипоксии свидетельствует в пользу истощения компенсаторных возможностей плаценты в отношении обеспечения нормального внутриутробного развития плода, то есть по сути развившейся декомпенсации ее функций, которая выражается в нарушении его состояния. Нарастание тяжести ПН, в том числе на фоне лечения, свидетельствует о ее прогрессировании, которое может достигнуть при несвоевременном родоразрешении критических значений с тяжелой внутриутробной асфиксией и антенатальной гибелью. Поэтому логично рассматривать последовательную цепь изменений в

плаценте при хронической ПН следующим образом: «дисфункция плаценты» → «декомпенсированная ПН» → «прогрессирующая ДПН» → «критическая ПН».

Для практической реализации данного подхода разработан способ диагностики степени тяжести ХПН, предусматривающий стандартизацию диагностического процесса и унифицированную клиническую классификацию данного осложнения беременности.

Корреляционный анализ между выделенными диагностическими критериями (данные УЗ-фетометрии; оценка по диагностической шкале с УЗ и лабораторным тестированием; степень нарушения кровотоков в маточных и пуповинной артериях; ИПСП; РСССП) и перинатальными исходами, результатами морфологического исследования плаценты позволил провести балльную градацию указанных параметров от 0 до 3 баллов, объединенную в комплексную балльную шкалу оценки степени тяжести хронической ПН (таблица 2).

Сущность разработанного способа заключается в том, что, применяя комплексную балльную шкалу, рассчитывают итоговый показатель. При его значении в соответствии с разработанной клинической классификацией степени тяжести хронической ПН от 1 до 3 баллов диагностируют дисфункцию плаценты; от 4 до 9 баллов — декомпенсированную ПН; от 10 до 13 баллов — прогрессирующую декомпенсированную ПН; от 14 баллов и более — критическую ПН. При значении итогового показателя 0 баллов констатируют отсутствие ПН.

Клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности:

I степень. Дисфункция плаценты (нарушение состояния плода отсутствует); изменения на уровне лабораторно-инструментальных показателей, характерных для компенсаторно-приспособительных реакций. Оценка по комплексной балльной шкале степени тяжести ХПН — от 1 до 3 баллов. Тактика — превентивное лечение в отношении возможной реализации ДПН с учетом выявленных отклонений в лабораторно-инструментальных параметрах.

II степень. Декомпенсированная плацентарная недостаточность (нарушения состояния плода по типу задержки развития и/или хронической гипоксии плода). Оценка по комплексной балльной шкале степени тяжести ХПН — от 4 до 9 баллов.

IIA степень. ДПН с преимущественным нарушением трофической функции плаценты. Тактика — лечение ПН с акцентом на нормализацию трофической функции плаценты.

IIБ степень. ДПН с преимущественным нарушением газообменной функции плаценты. Тактика — лечение ПН с акцентом на нормализацию газообменной функции плаценты.

IIВ степень. ДПН с сочетанным нарушением функций (трофической и газообменной) плаценты. Тактика — комплексное лечение ПН с учетом выявленных нарушений, при необходимости подготовка к родоразрешению.

III степень. Прогрессирующая ДПН (нарастание степени тяжести ПН, в том числе на фоне лечения). Оценка по комплексной балльной шкале степени

Показатель Степень тяжести ПН	Несоответствие данных УЗ-фетометрии гестацион- ному возрасту плода	Оценка по диагностической шкале ПН (баллы)	Степень нарушения кровоотоков	ИПСП	РСССП (баллы)
I ст. – дисфункция плаценты	нет	от 4,5 до 3,5	норма или IA	менее 1	5–4
II ст. – декомпенсированная ПН: IIA – с преимущественным нарушением трофической функции плаценты;	на 1–2 нед. или 2–4 нед.	от 3,4 до 2,5	IA, IB, II	менее 1	5–4
IIБ – с преимущественным нарушением газообменной функции плаценты;	нет	от 3,4 до 2,5	IA, IB, II	от 1 до 2	3
IIВ – с сочетанным нарушением функций	на 1–2 нед. или 2–4 нед.	от 3,4 до 2,1	IA, IB, II	от 1 до 2	3
III ст. – прогрессирующая декомпенсированная ПН	2–4 нед. и более	от 2,0 до 1,1	II, III	от 2 до 3	2
IV ст. – критическая ПН	на 3 и более недель	от 1 до 0	III	3 и более	1–0

Таблица 3. Критерии диагностики хронической плацентарной недостаточности в соответствии с клинической классификацией

тяжести ХПН – от 10 до 13 баллов. Тактика – интенсивное лечение ПН, срочное родоразрешение путем кесарева сечения.

IV степень. Критическая плацентарная недостаточность (тяжелая внутриутробная асфиксия плода; антенатальная гибель плода). Оценка по комплексной балльной шкале степени тяжести ХПН – 14 баллов и более. Тактика – интенсивное лечение ПН, экстренное родоразрешение. При антенатальной гибели плода подготовка к родоразрешению.

При разработке клинической классификации хронической ПН мы рассматривали степень тяжести ПН с позиции состояния плода, руководствуясь тем, что в оценке степени тяжести плацентарной недостаточности приоритет следует отдавать не степени изменений функций плаценты и морфологической структуры, а ее возможности обеспечить нормальное развитие плода. Особенностью данной классификации является то, что вслед за дисфункцией плаценты, при которой отсутствует страдание плода, а имеются лишь изменения на уровне лабораторно-инструментальных показателей, выделяется декомпенсированная ПН, свидетельствующая

о невозможности плаценты адекватно обеспечить развитие плода. Разделению декомпенсированной ПН на три степени в зависимости от клинического варианта страдания плода по типу «задержки роста», «гипоксии» или их сочетания соответствует конкретная акушерская тактика. При нарастании тяжести ПН и отсутствии эффекта от ее лечения диагностируют прогрессирующую или критическую степень тяжести.

Критерии диагностики хронической ПН в соответствии с предложенной клинической классификацией представлены в **таблице 3**.

Изменение пороговых значений итогового показателя, предложенного для оценки состояния фетоплацентарного комплекса, позволяет судить о различных стадиях компенсаторно-приспособительных процессов в плаценте, контролировать эффективность проводимой терапии хронической ПН и служить основанием для срочного родоразрешения. Классификация исключает выделение промежуточных форм типа «субкомпенсированной» плацентарной недостаточности с неоднозначной акушерской тактикой и неблагоприятными перинатальными исходами.

Анализ результатов диагностики степени тяжести плацентарной недостаточности в период беременности в сопоставлении с перинатальными исходами, данными морфологического исследования плацент показал высокую точность совпадения клинического и гистологического диагнозов, соответствие наблюдений срочного/экстренного абдоминального родоразрешения, асфиксии новорожденных детей тяжелой степени, осложненного течения раннего неонатального периода степени тяжести ПН, диагностируемой в период гестации. Это объясняется своевременной диагностикой и более точной оценкой степени тяжести ПН за счет стандартизованного подхода к диагностике с применением комплексной балльной шкалы и разработанной новой классификации хронической ПН, позволивших выбрать адекватную акушерскую тактику (**рисунок 4**).

Для разработанного способа диагностики степени тяжести хронической ПН с позиции доказательной медицины определены чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов: 98%; 97%; 98%; 92%; 94%, что свидетельствует о его высокой информативности и достоверности.

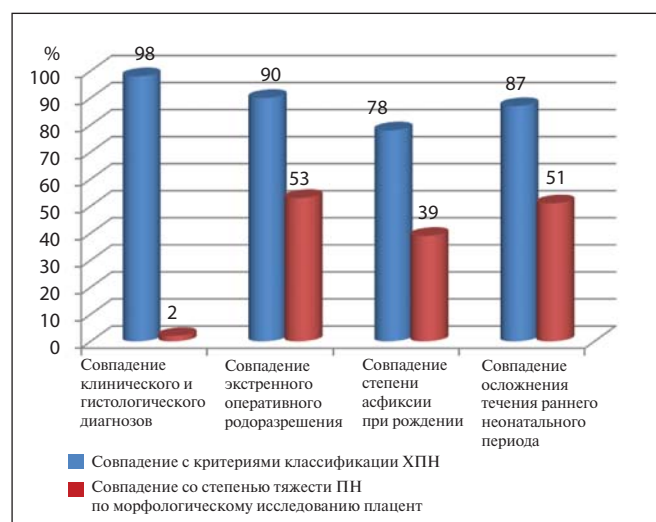


Рисунок 4. Совпадение клинического и гистологического диагнозов ПН, перинатальные исходы при апробации клинической классификации ХПН.

■ ВЫВОДЫ

1. Сроки реализации и степень тяжести ПН обусловлены началом и степенью дезадаптации эндотелиальной системы, активацией иммунопатологических реакций в плаценте, проявляющихся индуцированной трофобластом, запрограммированной клеточной гибелью лимфоцитов, изменениями регуляции клеточной трансформации, децидуализации и энергообмена в плаценте.

2. Использование современных подходов к оценке степени тяжести ПН с применением новой клинической классификации хронической ПН, базирующейся на комплексной балльной шкале с расчетом итогового показателя, позволяет стандартизировать диагностику, контроль результативности лечения и акушерскую тактику при ПН. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Barker DJ, Thornburg KL. The obstetric origins of health for a lifetime. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(3):511–519.
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of the Human Placenta*. New York: Springer. 2012; 941.
- Ahmed A., Dunk C. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen – a review. *Placenta*. 2009;21:16–24.
- Neerhof MG, Thaete LG. The Fetal response to chronic placental insufficiency. *Semin. Perinatol*. 2008;32 (3):2549–2554.
- Giussani DA, Niu Y, Herrera EA. Heart disease link to fetal hypoxia and oxidative stress. *Adv Exp Med Biol*. 2014;814:77–87.
- Курманбаев Т.Е., Яковлев Н.В., Хасанов А.А. и др. Современные методы оценки состояния системы гемостаза в акушерстве. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2016;5–6:68–73. [Kurmanbaev TE, Yakovlev NV, Khasanov AA et al. Modern assays of hemostatic system in obstetric practice. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2016;5–6:68–73. (In Russ.)].
- Овчинникова М.А. Влияние рецидивирующего течения герпетической инфекции у беременных на фетоплацентарный комплекс и состояние здоровья новорожденных детей. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2014; 1–2: 123–127. [Ovchinnikova MA. The impact of recurrent flow of herpes infection in pregnant by the fetoplacental complex and the health condition of newborn children. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2014;1–2:123–127. (In Russ.)].
- Devisme L, Merlot B, Ego A et al. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2013;120(2):165–168.
- Cerilli J, Brasile L. The vascular endothelial cell-specific antigen system: Three years experience in monocitecrossmathing. *Transplant. Proc*. 2002;17(1):567–510.
- Anderson UD. Fetal hemoglobin, α 1-microglobulin and hemopexin are potential predictive first trimester biomarkers for preeclampsia. *Pregnancy Hyperten*. 2016;6(2):103–109.
- Кузнецов М.И., Ордынский В.Ф., Васильев А.Р. Анализ результатов 3-летнего применения шкалы определения плацентарной недостаточности и шкалы оценки реактивности сердечно-сосудистой системы плода. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. 2000;2:113–122. [Kuznetsov MI, Ordynskiy VF, Vasilyev AR. Placental insufficiency scale and fetal cardiovascular reactivity scale: results of application within 3 years. *Ultrazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii*. 2000;2:113–122. (In Russ.)].
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода: Патогенез. Диагностика. Лечение. Акушерская тактика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:120. [Strizhakov AN, Ignatko IV, Timokhina YeV, Belotserkovtseva LD. Sindrom zaderzhki rosta ploda: Patogenez. Diagnostika. Lecheniye. Akusherskaya taktika. M.: GEOTAR-Media; 2012:120. (In Russ.)].
- Сидорова И.С., Макаров И.О. Методы исследования при беременности и в родах. Стандартные и новые технологии. М.: МЕДпресс-информ; 2005: 128. [Sidorova IS, Makarov IO. Metody issledovaniya pri beremennosti i v rodakh. Standartnyye i novyye tekhnologii. M.: MEDpress-inform; 2005:128. (Russ.)].
- Милованов А.П., Кириченко А.К. Морфологическая характеристика второй волны цитотрофобластической инвазии. *Архив патологии*. 2010;1:3–6. [Milovanov AP, Kirichenko AK. Morphology of the second wave of cytotrophoblast invasion. *Arkhiv patologii*. 2010;1:3–6. (In Russ.)].
- Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:210–222. [Kotel'nikov GP, Shpigel' AS. Dokazatel'naya medicina. Nauchno-obosnovannaya medicinskaya praktika. M.: GEOTAR-Media; 2012: 210–222. (In Russ.)].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тезиков Ю.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: yura.75@inbox.ru
ORCID 0000-0002-8946-501X

Липатов И.С. – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7277-7431

Гогель Л.Ю. – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: golludmila@yandex.ru
ORCID 0000-0003-0769-2954

Азаматов А.Р. – ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: azamatov.amir@yandex.ru
ORCID 0000-0003-0372-6889

Эрметов В.К. – ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: vali_ermetow@mail.ru
ORCID 0000-0001-7811-0240

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tezиков YuV – PhD, Professor, Head of chair №1 of obstetrics and gynecology of the SamSMU.
E-mail: yura.75@inbox.ru
ORCID 0000-0002-8946-501X

Lipatov IS – PhD, Professor, Professor of chair №1 of obstetrics and gynecology of the SamSMU.
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7277-7431

Gogel LYU – PhD, assistant Professor of obstetrics and gynecology chair №1 of the SamSMU.
E-mail: golludmila@yandex.ru
ORCID 0000-0003-0769-2954

Azamatov AR – resident of obstetrics and gynecology chair №1 of the SamSMU.
E-mail: azamatov.amir@yandex.ru
ORCID 0000-0003-0372-6889

Ermetov VK – resident of obstetrics and gynecology chair №1 of the SamSMU.
E-mail: vali_ermetow@mail.ru
ORCID 0000-0001-7811-0240

■ Автор для переписки

Тезиков Юрий Владимирович
Адрес: 155, ул. Ташкентская, г. Самара, Россия, 443095.
E-mail: yura.75@inbox.ru
Тел.: + 7 (927) 685 44 85

■ Corresponding Author

Tezиков Yuri Vladimirovich
Address: 155 Tashkentkaya st., Samara, Russia, 443095.
E-mail: yura.75@inbox.ru
Phone: +7 (927) 685 44 85