

Ю.Э. Доброхотова
Л.С. Джохадзе
П.А. Кузнецов
П.В. Козлов

ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

Содержание

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Эпидемиология.....	9
Классификация.....	13
Этиология.....	19
Патогенез.....	23
Клинические проявления плацентарной недостаточности.....	26
Диагностика.....	30
Лечение.....	42
Варикозная болезнь и плацентарная недостаточность.....	47
Заключение.....	56
Список литературы.....	57

Клинические проявления плацентарной недостаточности

Клиническое течение ПН обусловлено:

- основной патологией, при которой она развилась;
- интенсивностью, длительностью и характером воздействия повреждающих факторов;
- стадией развития плода и плаценты;
- сроком беременности;
- степенью выраженности адаптационно-компенсаторных возможностей системы «мать—плацента—плод».

Клиническими признаками ПН на ранних сроках беременности являются начавшийся самопроизвольный аборт, неразвивающаяся беременность, аномальное расположение плаценты.

Наиболее ярким проявлением острой ПН на более поздних сроках является острая гипоксия плода, возникшая в связи с нарушением дыхательной и транспортной функций плаценты. Типичная клиническая картина острой ПН наблюдается при преждевременной отслойке плаценты.

Клиническая картина ХПН проявляется в нарушениях основных функций плаценты. При изменении дыхательной функции в основном отмечаются симптомы гипоксии плода: вначале повышенная (беспорядочная) двигательная активность плода, затем ее уменьшение или полное отсутствие. Нарушение трофической и

дыхательной функции плаценты проявляется формированием СЗРП. Отражением нарушений защитной функции плаценты при ослаблении плацентарного барьера является внутриутробное инфицирование под действием проникающих через плаценту патогенных микроорганизмов. Возможно также проникновение через плацентарный барьер различных токсичных веществ, также оказывающих на плод повреждающее действие. Изменение синтетической функции плаценты сопровождается дисбалансом уровня вырабатываемых ею гормонов и снижением синтеза белков, что проявляется СЗРП, внутриутробной гипоксией. Гемодинамические нарушения снижают газообмен между организмом матери и плода, что затрудняет поступление к плоду кислорода, питательных веществ, выведение продуктов метаболизма, а также способствует нарастанию гипоксии плода. Нарушение эндокринной функции плаценты может приводить и к перенашиванию беременности. При нарушении выделительной функции плаценты и околоплодных оболочек отмечается маловодие.

Ведущие позиции в клинической картине занимают признаки основного заболевания или осложнения, при котором развилась ПН. Степень выраженности ПН и нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов находятся в прямой зависимости от тяжести основного заболевания и длительности его течения.

Объективными клиническими проявлениями ХПН являются **СЗРП, признаки гипоксии плода (нарушение кровотока, нарушение сердечного**

ритма, ранний пассаж мекония), а также мало-водие. Считается, что снижение поступления питательных веществ и кислорода к плоду ведет к снижению образования и выделения мочи, из которой в основном состоит амниотическая жидкость.

Значимость **мекониального окрашивания вод** до сих пор четко не определена. Существуют полярные мнения на этот счет.

1. Выделение мекония является нормальной физиологической функцией, свидетельствующей о созревании желудочно-кишечного тракта и миелинизации вегетативной нервной системы плода.
2. Меконий попадает в околоплодные воды только на фоне гипоксии, которая приводит к повышению моторики кишечника и расслаблению анального сфинктера.

Katz и Bowes в 1992 г. провели масштабный анализ исходов родов при мекониальном окрашивании вод и показали, что прогностическая ценность данного фактора в отношении гипоксии плода остается очень «мутным вопросом». С одной стороны, при мекониальном окрашивании вод вероятность рождения ребенка в состоянии асфиксии выше, чем при светлых водах, с другой — опасность в таком случае представляет в первую очередь аспирация мекониальных вод. Суммируя имеющуюся в литературе информацию, а также результаты собственных исследований, мы приходим к выводу, что наличие мекония в водах следует считать не проявлением гипоксии, а «агрессивным окружением», на фоне

которого любая, даже кратковременная, гипоксия может привести к аспирации мекония и тяжело-му вреду для здоровья.

Важным клиническим проявлением хронической гипоксии плода является нарушение его двигательной активности. Уменьшение количества шевелений плода относительно обычного графика или менее трех шевелений в час является показанием для дополнительного инструментального обследования.

Диагностика

Диагностика ПН, выявление характерных клинических симптомов не представляют трудности, однако диагноз устанавливается тогда, когда проведение терапии и улучшение перинатальных исходов становится практически невозможным. Куда более затруднительно выявить признаки ПН на доклиническом этапе.

Диагностика ХПН в основном опирается на результаты ультразвукового исследования (УЗИ), хотя заподозрить эту патологию можно и при наружном акушерском обследовании (отставание высоты стояния дна матки от сроковой нормы, отсутствие прироста высоты дна матки в динамике). По результатам УЗИ можно с высокой достоверностью оценить размеры плода и количество околоплодных вод. Функциональное состояние плода позволяют оценить кардиотокография и биофизический профиль плода. Состояние гемодинамики в системе «мать–плацента–плод» характеризуют кривые кровотока, зафиксированные при помощи доплерометрии. С учетом многофакториальной этиологии и патогенеза ПН ее диагностика должна быть ориентирована на комплексное обследование пациентки. Разнообразие патологических состояний, приводящих к развитию ПН, усиливает значение своевременной диагностики нарушений во внутриутробном состоянии плода и правильной оценки их тяжести для снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Все большую популярность приобретают методы лабораторной и инструментальной диагностики, которые позволяют выявлять нарушения на более ранних стадиях и своевременно приступить к лечебным мероприятиям.

Ультразвуковую диагностику за время беременности необходимо выполнять троекратно в сроки:

- 11–14 нед;
- 20–24 нед;
- 32–34 нед.

Последние два следует дополнить доплерометрическим исследованием кровотока.

Основой ультразвуковой диагностики для уточнения соответствия размеров плода предполагаемому сроку беременности и выявления задержки внутриутробного роста плода является сопоставление фетометрических показателей с нормативными данными. Непременным условием является оценка анатомических структур плода для выявления аномалий его развития. Эхографическое исследование включает и плацентографию. При этом определяют локализацию плаценты, толщину плаценты, расстояние плаценты от внутреннего зева, патологические включения в структуре плаценты, расположение плаценты по отношению к миоматозным узлам или рубцу на матке. В процессе исследования проводят оценку объема околоплодных вод, строения пуповины.

Основное значение эхографии для диагностики ПН заключается в выявлении внутриутробной задержки роста плода и определении ее формы.

Из всех случаев СЗРП, диагностированных на основании данных ультразвуковой диагностики в антенатальном периоде, только в 10–15% случаев диагноз подтверждается после рождения, в 5–10% случаев у новорожденного выявляется хромосомная патология, а в 50–70% случаях это здоровые маловесные дети. Основными причинами гипердиагностики СЗРП являются: неправильно установленный срок гестации, конституционально маловесный плод, ошибка специалиста ультразвуковой диагностики.

Срок беременности рассчитывают:

- 1. От первого дня последней менструации** (только при регулярном менструальном цикле).
- 2. По дате овуляции или зачатия.** При расчете от даты зачатия или овуляции к сроку нужно прибавить 2 нед. Расчет срока беременности и предполагаемой даты родов по овуляции полезен при коротком (21–26 дней) или длинном (30–36) менструальном цикле. При коротком цикле овуляция наступает раньше, поэтому срок беременности на 3–4 дня больше. При длинном менструальном цикле овуляция может происходить позже, поэтому срок беременности на 3–4 дня меньше.
- 3. Результаты УЗИ, произведенных на сроках 11–14 нед беременности.** При этом если данные расчета срока беременности по последней менструации и УЗИ на сроке 11–14 нед расходятся на 5 дней и более, то срок устанавливают по дате УЗИ! При

отсутствии данных УЗИ на сроках 11–14 нед используют результаты УЗИ во II триместре. Если между расчетным сроком по менструации и по результатам УЗИ во II триместре разница превышает 10 дней, то срок устанавливают по результатам УЗИ. В заключении УЗИ не должен быть установлен срок беременности, но указано, какому сроку соответствует эмбрион или плод.

4. У пациенток с **экстракорпоральным оплодотворением срок беременности легко рассчитать по дате пункции фолликула**, что равнозначно овуляции в естественном цикле, и этот день следует определять как 2 нед беременности (по расчету классического срока родов 40 нед). При известной дате переноса эмбрионов необходимо знать их возраст (3, 4 или 5 дней). Тогда дата переноса эмбрионов соответствует сроку 2 нед беременности плюс возраст эмбрионов.

В связи со значительными индивидуальными колебаниями размеров плодов после 24 нед беременности при определении срока беременности и даты родов на результаты УЗИ на этих сроках не следует опираться.

Эхографическое исследование плода чрезвычайно важно сочетать с методами функциональной оценки состояния фетоплацентарной системы. К этим методам можно отнести ультразвуковую доплерометрию, кардиотокографию, оценку биофизического профиля плода. Хотя последний метод в современном акушерстве применяется редко.

Исследование кровотока в маточно-плацентарном и плодовом звеньях имеет исключительное значение. Наиболее широко распространен качественный анализ кривых, при котором основное значение имеет не абсолютная скорость движения крови, а соотношение скоростей кровотока в разные фазы сердечного цикла. На основании соотношения этих показателей вычисляют пульсационный индекс, индекс резистентности и систолодиастолическое отношение, значения которых возрастают при увеличении периферического сопротивления кровотоку. Чаще всего исследуют кровоток в маточных, спиральных артериях, артерии пуповины, средней мозговой артерии и аорте плода.

Одним из наиболее широко распространенных методов функциональной оценки состояния плода является кардиотокография. Кардиотокография — незаменимый метод в клинической диагностике фетоплацентарной недостаточности. В физиологических условиях цикл «активность—покой» формируется к 34–35 нед беременности. Задержка или отсутствие формирования цикла свидетельствует о нарушении функционального состояния центральной нервной системы плода. Наиболее широко применяется нестрессовый тест, который оценивает характер сердечной деятельности плода в естественных условиях.

В прошлом большое распространение получило определение при эхографическом исследовании так называемого биофизического профиля плода, который включает комплексную балль-

ную оценку дыхательных движений, двигательной активности и мышечного тонуса, количества околоплодных вод, а также результатов нестрессового кардиотокографического теста. Однако принципы оценки показателей биофизического профиля плода не в полной мере отвечают современным требованиям. Диагностическая ценность этого метода ниже по сравнению с доплерометрическим определением кровотока в сосудах фетоплацентарной системы. Кроме того, для проведения только ультразвуковой части биофизического профиля требуется не менее 20 мин.

Как уже отмечалось, установить диагноз ПН или СЗРП в то время, когда появилась клиническая картина, не представляет сложности. Но, к сожалению, в это время (а чаще это уже III триместр) проводимая терапия не приносит результата. Врачу приходится констатировать факт, выставить диагноз, наблюдать и выбрать оптимальный срок и метод родоразрешения, так как кардинально изменить ситуацию он уже не в силах. Поэтому в современном акушерстве одной из наиболее важных задач является доклиническая диагностика ПН.

Доплеровское исследование маточных артерий в I и II триместрах ясно показало возможность прогнозирования развития ПЭ и СЗРП. В начале II триместра размер плаценты может быть биомаркером — предиктором формирования ПЭ и СЗРП. В I триместре малый плацентарный объем может предсказать рождение плода с малой массой для гестационного возраста.

Диагностирована корреляция между плацентарным объемом и индексами васкуляризации. При высоком пульсационном индексе маточной артерии ($>1,5$ МоМ) обнаружен меньший плацентарный объем, чем у женщин с низким пульсационным индексом маточной артерии. Таким образом, возможно раннее выявление женщин с высоким риском ПН. Малый размер плаценты у беременных с низким уровнем PAPP-A может коррелировать с высоким риском формирования СЗРП, преждевременных родов и мертворождения. Повышение индексов кровотока в спиральных, дугообразных и маточных артериях после 12 нед беременности — прогностический признак развития ПЭ и СЗРП. Признаками централизации кровообращения являются снижение резистентности в средней мозговой артерии и снижение церебро-плацентарного отношения (отношение ИР в средней мозговой артерии к ИР в артерии пуповины) менее 1,0. Отсутствие ортоградного кровотока в венозном протоке во все фазы сердечного цикла и диастолического кровотока в артерии пуповины является критерием нарушения оксигенации жизненно важных органов плода. Сохранение пульсации в вене пуповины после 16 нед является признаком сердечно-сосудистой декомпенсации у плода. У беременных с факторами риска формирования СЗРП доплерометрия с 19-й до 23-й недели гестации может определить риск мертворождения и преждевременных родов.

Все беременные с СЗРП нуждаются в наблюдении: оценка массы плода (каждые 2 нед), доплерометрия сосудов матки и пупочной артерии

в динамике. УЗИ с расчетом массы плода и индекса амниотической жидкости целесообразно проводить после 26 нед, если высота дна матки отклоняется на 3 см и более от гестационного срока. При СЗРП следует провести тщательное УЗИ с определением анатомии плода, плацентарной морфологии и доплеровское исследование сосудов матки и пупочной артерии. Оценка кровотока в маточных сосудах в общей популяции не обладает достоверностью и точностью, однако в группах высокого риска имеет умеренную прогностическую ценность в 20–24 нед беременности. У женщин без факторов риска развития СЗРП комплексное УЗИ в III триместре беременности, в том числе биофизического профиля плода, биометрии, объема амниотической жидкости и доплерометрии пупочных артерий, не рекомендуется.

При анализе применяемых функциональных тестов было выявлено, что они только при тяжелых формах ПН и СЗРП высокоинформативны. Используемые методы оценки функционального состояния плода и всей плацентарной системы отражают различные аспекты ее функционирования, в связи с чем должны применяться в комплексе, с учетом того, что при различных акушерских состояниях информативность их не всегда одинакова. Параллельное использование нескольких разнонаправленных методов диагностики состояния плацентарной системы, активное внедрение лабораторных методов исследования дают возможность своевременно выявить ПН и СЗРП и выработать акушерскую тактику.

Среди лабораторных методов применяют исследования, направленные на оценку гормональной и белоксинтезирующей функции плаценты (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол, α -фетопротеин, β -ХГЧ щелочной фосфатазы и другие). Высокий риск формирования ПН и СЗРП ассоциирован со снижением уровня PAPP-A, снижением уровня β -ХГЧ, увеличением уровня α -фетопротеина (чем выше уровень α -фетопротеина, тем выше риск СЗРП и преждевременных родов), снижением уровня трофического β -гликопротеида, повышением уровня ингибина А. Но, к сожалению, большинство гормональных и биохимических тестов обладают широкими границами индивидуальных колебаний и низкой специфичностью, что не дает возможности их широкого применения.

Перед клиницистами встает актуальный вопрос о поиске новых диагностических критериев, которые позволили бы наиболее рано выявлять пациентов с высоким риском развития тяжелых форм ПН, диагностировать ранние проявления на доклиническом уровне, прогнозировать возможный вариант течения ПН и, следовательно, акушерскую тактику в каждом конкретном случае.

В последние годы активно обсуждается роль сосудистых факторов роста в патогенезе различных акушерских осложнений, в том числе ПН и СЗРП. ПН сопровождается изменением в соотношении сосудистых факторов роста, приводящим к нарушению процессов нормального ангиогенеза и репарации эндотелия при беременности.

Мы провели исследование, целью которого являлось определение роли сосудистых факторов роста в патогенезе ПН, в ходе которого нами были определены количественные значения концентрации проангиогенных и антиангиогенных сосудистых факторов роста в сыворотке крови беременных. Наше исследование было направлено на определение роли сосудистых факторов роста в развитии ПН, на выявление дополнительных диагностических критериев, которые помогли бы дифференцированно подходить к пациенткам с ПН, выбирать наиболее подходящую акушерскую тактику, оптимизировать ее с целью снижения перинатальных потерь и улучшения постнатальных исходов.

Было показано, что формирование ПН и СЗРП характеризуется нарушением фетоплацентарного ангиогенеза, которое проявляется в виде дисбаланса сосудистых факторов роста, при котором уменьшается уровень проангиогенного фактора роста (PlGF) и увеличивается уровень антиангиогенных факторов роста (s-Flt-1 и эндоглина). С утяжелением ПН и увеличением степени СЗРП дисбаланс сосудистых факторов усугубляется в сторону нарастания антиангиогенных факторов роста и уменьшения проангиогенных.

В ходе исследования при анализе показателей сосудистых факторов роста в обследованных группах нами определен ангиогенный коэффициент (Ka), определяемый по формуле $Ka = s\text{-Flt-1} \times 10 / \text{PlGF}$ и отражающий глубину сосудистых нарушений и выраженность сосудистого дисбаланса.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что тяжелая ПН и СЗРП сопровождаются выраженными сосудистыми нарушениями и дисбалансом сосудистых факторов роста, что отражается в резком возрастании значений Ка. Нами выявлена обратная корреляционная связь между ангиогенным коэффициентом Ка, сроком родоразрешения и средним весом новорожденных.

На практике беременные с установленным диагнозом ПН схожей степени тяжести могут быть разделены на несколько групп: женщины, состояние которых позволило пролонгировать беременность, что привело к рождению здорового плода; женщины, состояние которых позволило пролонгировать беременность, но у новорожденного были зафиксированы функциональные и органические изменения, типичные для ПН; женщины, пролонгирование беременности у которых может привести к антенатальной и интранатальной гибели плода. При этом на момент постановки диагноза ПН и СЗРП эти группы беременных демонстрировали сходные или близкие клинические и лабораторные картины по данным стандартных общепринятых методов обследования.

Данный факт потребовал поиска дополнительных критериев определения тактики ведения беременности у пациенток с ПН и СЗРП; критериев, определение которых позволило бы сделать вывод о необходимости родоразрешения или о возможности пролонгирования беременности без опасности для жизни женщины и плода.

В качестве такого критерия нами предложен ангиогенный коэффициент K_a .

При значении K_a от 0,1 до 10 у беременной отсутствуют признаки эндотелиальной дисфункции. Пациентке не требуется госпитализация, и нет необходимости в динамическом контроле функционального состояния плода. При значении K_a 150 и выше очень велика вероятность неблагоприятного исхода беременности (тяжелый СЗРП, антенатальная гибель плода), а при показателе более 250 крайне высок риск ПЭ.

У беременных с ПЭ задолго до появления первых клинических симптомов данного осложнения формируется патология эндотелия, которая проявляется в значительном дисбалансе сосудистых факторов роста и находит отражение в определении аномально высоких значений ангиогенного коэффициента K_a .