

На правах рукописи

Семина Виктория Ивановна

**ОЦЕНКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПЛОДА
В УСЛОВИЯХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕСТАЦИИ И
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**Автореферат диссертации
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Степанова Юлия Александровна

Официальные оппоненты:

Озерская Ирина Аркадиевна – доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, факультет повышения квалификации медицинских работников, кафедра ультразвуковой диагностики и хирургии, профессор кафедры

Поморцев Алексей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра лучевой диагностики, заведующий кафедрой

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «16» сентября 2020 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.06 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8 стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

к.м.н.



Павлова Ольга Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Патологические состояния во время беременности, такие как плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, резус-сенсibilизация часто приводят к изменениям церебральной гемодинамики плода. Нарушения мозгового кровотока у плода являются основной причиной перинатальных поражений головного мозга, поэтому его исследование имеет важнейшее значение. Перинатальная церебральная патология является актуальной проблемой в структуре неврологической заболеваемости у детей в связи с ее широкой распространённостью. Частота повреждений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных, по данным современной литературы, достигает вплоть до 60-80%. Такие повреждения связаны с серьёзными отдаленными осложнениями такими как: детский церебральный паралич, глухота, хронические заболевания легких, ретинопатия. Они в большинстве случаев сопряжены с выраженными психоэмоциональными проблемами внутри семей, а также значительными расходами со стороны государства.

По данным экспериментальных исследований на животных установлено, что в условиях сниженной плацентарной перфузии при внутриутробной гипоксии происходит усиление мозгового кровотока. Данный компенсаторный механизм представляет собой перераспределение кровотока плода с преимущественным кровоснабжением жизненно важных органов, таких как головной мозг, сердце и надпочечники. Аналогичные механизмы регуляции были подтверждены и у людей. Данный феномен может рассматриваться как адаптивный ответ, сохраняющий церебральную гемодинамику при хронической гипоксии.

Также Figueroa-Diesel Н. и соавторами было обнаружено, что при возникновении гипоксических состояний кровотоков в разных частях мозга плода значительно различался. Такое локальное перераспределение церебральной гемодинамики является необходимым компенсаторным механизмом в условиях

перинатальной гипоксии, поскольку существуют участки мозга, наиболее уязвимые к дефициту кислорода.

В настоящее время в клинической практике церебральная гемодинамика плода оценивается по показателям кровотока в средней мозговой артерии (МСА) плода. Особенности кровотока в передней мозговой артерии (ПМА) и задней мозговой артерии (ЗМА) в перинатальном периоде до сих пор до конца не изучены.

В результате, изучение церебрального кровотока плода в различные гестационные периоды и расширение изучаемых показателей представляет серьезный интерес с точки зрения раннего прогнозирования гипоксических состояний плода с целью снижения перинатальных потерь и риска осложнений.

Цель исследования

Усовершенствовать диагностику гемодинамических нарушений плода и прогнозирование перинатальных исходов, основываясь на изучении доплеровских особенностей мозгового кровотока плода при физиологической и осложненной гестации.

Задачи исследования

1. Изучить мозговую гемодинамику плода во II, III триместрах при физиологическом и осложненном течении беременности.
2. Оценить прогностическую значимость изменения кровотока церебральных артерий плода в условиях физиологической гестации и перинатальной гипоксии для риска возникновения неблагоприятных перинатальных исходов и взаимосвязь изменения церебральной гемодинамики плода с доплеровскими показателями пупочных и маточных артерий.
3. Разработать критерии прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов у беременных женщин с осложненным течением беременности на основании показателей кровотока церебральных артерий плода.

4. Разработать алгоритм ультразвукового доплеровского исследования беременных женщин с осложненным течением беременности для выявления нарушений функционального состояния плода на ранних этапах.

Научная новизна проведенного исследования

Были изучены ультразвуковые особенности церебрального кровообращения плода в условиях нормально протекающей беременности, а также изменения его показателей при беременностях с осложненной гестацией; в группе женщин с физиологической гестацией были рассчитаны процентиля ИР для каждой из мозговых артерий плода (ПМА, СМА, ЗМА).

Разработана методика, улучшающая информативность доплерографии в оценке мозгового кровообращения плода, на основе исследования кровотока в трех мозговых артериях плода (ПМА, СМА, ЗМА) во II и III триместрах беременности: исследование спектра кровотока ПМА, СМА, ЗМА; сопоставление показателей кровотока между собой с целью выявления наиболее чувствительной к гипоксии зоны кровотока; проанализирована взаимосвязь частоты выявления нарушений кровотока по маточным и пупочным артериям и снижением ИР церебральных артерий плода ниже 5-го процентиля в общей группе пациенток.

Осуществлен поиск прогностически значимых показателей индекса резистентности церебральных артерий плода для риска возникновения неблагоприятных перинатальных исходов, обусловленных нарушением мозгового кровообращения плода.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработанные критерии доплеровской диагностики нарушения мозгового кровообращения плода позволяют оптимизировать гемодинамическое обследование плода и улучшить эффективность прогнозирования перинатального исхода.

Использование алгоритма доплеровского обследования беременных женщин с методикой комплексного исследования мозгового кровотока плода

позволяет повысить эффективность оценки функционального состояния плода, а также снизить уровень перинатальной заболеваемости и смертности.

Применение нормативных параметров индекса резистентности мозговых артерий плода при исследовании церебрального кровотока позволяет обеспечить своевременную диагностику тяжелых гемодинамических нарушений у плода, повысить эффективность лечения и упростить выбор наиболее рациональной акушерской тактики ведения беременных женщин.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнялась в несколько этапов. На первом этапе была изучена зарубежная и отечественная литература, посвященная данной теме исследования. Всего проанализировано источников 159 литературных источников, из них 54 – отечественных, 105 – зарубежных.

На втором этапе были обследованы 84 беременные женщины, которые были условно разделены на две группы: 52 соматически здоровые женщины с физиологической беременностью без тяжелых форм преэклампсии в анамнезе (контрольная группа) и 32 беременные женщины с осложненным течением беременности, а также наличием тяжелых форм преэклампсии в анамнезе (основная группа). На втором этапе работы беременным проводили комплексное ультразвуковое обследование: комплексное эхографическое обследование в В-режиме и доплерографию церебральных артерий плода, пупочных и маточных артерий (ЦДК, импульсно - волновая доплерометрия) во II и III триместрах (20–21 недель, 28–32 недель, 37–40 недель).

На третьем этапе исследования анализировали и обобщали результаты ультразвукового, общеклинического, лабораторного обследований беременных женщин, а также были проанализированы перинатальные исходы в обеих группах; была выполнена статистическая обработка полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту диссертации

1. При нормально протекающей беременности у плода происходит ряд закономерных и взаимосвязанных изменений гемодинамики головного мозга. Данные особенности церебрального кровообращения плода необходимо

учитывать при доплеровской оценке кровотока с использованием нормативных параметров и учётом гестационного возраста.

2. При осложненном течении беременности происходят изменения церебральной гемодинамики плода с локальным внутримозговым перераспределением кровотока. Такие нарушения носят последовательный характер и могут отражать степень тяжести нарушений мозговой гемодинамики плода в целом, взаимосвязанной с сопутствующими маточно-плодовыми нарушениями кровообращения.

3. Перинатальный прогноз находится в тесной зависимости от степени нарушения церебральной гемодинамики плода.

4. Комплексное исследование мозговой гемодинамики плода повышает эффективность доплеровской оценки гемодинамических нарушений во время беременности.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно - исследовательской программой кафедры лучевой диагностики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). (№ 3857/АС-15.06).

Тема диссертации и научный руководитель утверждены на Ученом совете Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 21 ноября 2014 года.

Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения исследований с участием человека» с учетом поправок 2013 года, а также положений, утвержденных Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 июня 2003 г. № 266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации».

Диссертационная работа на тему «Оценка церебральной гемодинамики плода в условиях физиологической гестации и перинатальной гипоксии» одобрено Локальным этическим комитетом (протокол № от 06-15).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Цель, задачи и результаты исследования полностью соответствуют паспорту специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Научные положения и результаты исследования имеют высокую степень достоверности и аргументации. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом полученных ультразвуковых исследований с применением современных средств обработки полученных данных и оборудования и проведенным статистическим анализом, что соответствует принципам доказательной медицины.

Апробация работы

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры лучевой диагностики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 29 ноября 2019 года (протокол №8).

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на:

1. Научно-практической конференции «IV Байкальские встречи 2015», Иркутск, 24-25 августа 2015 г.;
2. 27th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) EUROSON 2015, Athene. Greece, November 6-8, 2015;
3. Научно-практической конференция молодых ученых «Новые горизонты лучевой диагностики». Москва, 19 октября 2017 г.;
4. Научно-образовательной конференции «Авторские технологии в ультразвуковой диагностике. Перспективы развития и красота специалистов», Москва, 19 февраля 2018 г.;

5. «Второй научно-практической конференции аспирантов», Москва, 21 февраля 2018 г.;

6. XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2018», Москва, 22-24 мая 2018 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования широко используются и внедрены в учебный процесс на кафедре лучевой диагностики Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедре лучевой диагностики ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, а также в ООО «Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики» на последипломном этапе образования по специальности «Ультразвуковая диагностика», а также на циклах общего и тематического усовершенствования врачей лучевой диагностики.

Практические рекомендации, алгоритм доплеровского исследования беременных внедрены в практику работы перинатального центра ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница».

На основании основных результатов диссертации оформлены патенты на изобретения: №RU2685922C1 «Способ выбора тактики ведения беременных группы риска с 28-ой недель беременности от 23.04.2019; №RU267865C1 «Способ прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов с помощью комплексной оценки мозгового кровообращения плода» от 13.12.2018.

Личный вклад автора

Автором лично разработаны тема и дизайн диссертации, определена концепция научной работы, на основании которой сформулированы цели и задачи. Автор лично сформировал рабочую гипотезу, научно обосновал основные доплеровские особенности изменения мозговой гемодинамики

плода при физиологической гестации, а также при осложненном течении беременности; разработал критерии прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с осложненным течением беременности на основании доплеровских показателей индекса резистентности церебральных артерий плода, а также разработал алгоритм ультразвукового доплеровского исследования беременных женщин, входящих в группу риска по перинатальной гипоксии, для выявления нарушений функционального состояния плода на ранних этапах.

Автор провел исследование по всем разделам диссертации, собрал и проанализировал результаты доплеровских показателей в церебральных артериях плода, маточных и пупочных артериях, данные ультразвуковых исследований беременных женщин во 2 и 3 триместрах беременности, организовал сбор научного материала, осуществил статистический анализ результатов исследования, написал статьи, диссертацию и автореферат.

Автором лично проведено обследование 84 беременных женщин во 2 и 3 триместрах беременности, проходивших ультразвуковые исследования во время беременности в ГБУЗ РМ «МРЦКБ» Перинатальном центре в период с 2013 по 2016 годы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 работы опубликованы в российских рецензируемых научных журналах.

На основании основных результатов диссертации оформлено два патента на изобретения.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 54 отечественных источника и 105 иностранных, содержит 10 таблиц и 42 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 84 беременные женщины старше 18 лет с физиологическим и осложненным течением одноплодной беременности с 20-40 неделю гестации без видимых пороков развития плода: 52 соматически здоровых женщины с физиологической гестацией без наличия тяжелых форм преэклампсии в анамнезе (группа 1, контрольная группа) и 32 беременные женщины с осложненным течением беременности в сроках 20–40 недель (задержка роста плода (ЗРП), артериальная гипертензия, преэклампсия), а также наличием тяжелых форм преэклампсии в анамнезе (группа 2, основная группа).

Неблагоприятные исходы предыдущих беременностей были отмечены у 6 (11,5%) беременных в контрольной группе и у 14 (43,8%) беременных в основной группе.

Неблагоприятные исходы в анамнезе женщин группы 1: неразвивающаяся беременность – 4/6 (66,7%) случая, преждевременные роды – 1/6 (16,7%), антенатальная гибель плода – 1/6 (16,7%) (рис. 1).

Структуру неблагоприятных исходов предыдущих беременностей в группе 2 составили: самопроизвольные выкидыши – у 6/14 (42,9%) пациенток, преждевременные роды – у 2/14 (14,3%) пациенток, тяжелая преэклампсия – у 2/14 (14,3%) пациенток, неразвивающаяся беременность – у 1/14 (7,1%) пациентки. Кроме этого, в анамнезе отмечались антенатальная гибель плода у 1/14 (7,1%) пациентки, внематочная беременность у 1/14 (7,1%) пациентки и отслойка плаценты у 1/14 (7,1%) пациентки (рис. 1).

Всем беременным проводили комплексное эхографическое обследование в В-режиме и доплерографию ПМА, СМА, ЗМА, пупочных и маточных артерий (ЦДК, импульсно-волновая доплерометрия) на приборах: Voluson E8 (GE System, США), Toshiba Applio XG (Япония), Toshiba Xario (Япония) с помощью конвексного и объёмного, а при необходимости и трансвагинального датчиков с частотой 2–6 МГц, 3,5–5,0 МГц во II и III триместрах (на сроках: 20–21 недель, 28–32 недель, 37–40 недель).

В режиме серой шкалы была проведена оценка: фетометрии и анатомии плода, наличия маркеров хромосомных аномалий, плаценты, количества околоплодных вод, тонуса миометрия.

Допплеровские показатели кровотока рассчитывали автоматически или с помощью ручной трассировки с получением не менее трех последовательных корректных скоростей кровотока. Контрольный объем устанавливали в пределах 2 мм на сроках 20–30 недель гестации; 3 мм – от 30 недель и далее. Значения механического и термического индексов поддерживали в пределах единицы, в соответствии с принципом «ALARA» – «As Low As Reasonably Achivable» («так низко, как только возможно») с минимальным значением выходной мощности УЗ-прибора.

Для визуализации пупочных, маточных и церебральных сосудов был использован режим цветного доплеровского картирования (ЦДК), в то время как ИР и характер потоков были оценены с помощью импульсно-волновой доплерометрии. Анализ профиля спектра кровотока данной диссертационной работы заключался в расчетах индексов резистентности (ИР) для ПМА, СМА, ЗМА, маточных и пупочных артерий.

Статистические методы

Статистическая обработка материала производилась при помощи программного обеспечения Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc.).

Количественные данные рассчитывались с помощью следующих описательных методов статистики: среднее арифметическое, стандартное квадратическое отклонение, медиана, квартили, минимум и максимум. Для индекса резистентности составлялись центильные таблицы. Качественные данные представлялись в виде абсолютных частот и процентов.

Рассчитывались следующие прогностические характеристики снижения уровня ИР в качестве прогностического теста для предсказания неблагоприятных исходов беременности: чувствительность и специфичность.

Для всех статистических тестов пороговая двусторонняя вероятность ошибки первого рода принималась равной 0,05.

Пропущенные данные не замещались в ходе анализа.

Данные оценивались на предмет нормальности распределения с помощью графических методов и критерия Шапиро-Уилка. Оценка равенства дисперсий проводилась с помощью теста Левена.

Для сравнения двух независимых групп использовался непараметрический тест Манна-Уитни.

Для оценки ассоциации качественных признаков использовался двусторонний точный критерий Фишера и тест хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные результаты по оценке ИР в ПМА, СМА, ЗМА для групп 1 и 2 были сведены в таблицу 1.

Таблица 1 – Значение Индекса Резистентности (ИР) для передней, средней и задней мозговых артерий плода на разных сроках гестации в двух группах, Ме (Q1; Q3)

ИР	Гестационный срок 20–21 недель		Гестационный срок 28–32 недель		Гестационный срок 37–40 недель	
	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=32)	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=29)	Группа 1 (n=44)	Группа 2 (n=16)
ПМА	0,76 (0,75; 0,78)	0,77 (0,75; 0,78)	0,78* (0,76; 0,80)	0,70* (0,66; 0,72)	0,71* (0,69; 0,73)	0,68* (0,66; 0,69)
СМА	0,79 (0,77; 0,80)	0,78 (0,77; 0,80)	0,80* (0,79; 0,83)	0,75* (0,71; 0,75)	0,73* (0,72; 0,76)	0,71* (0,69; 0,73)
ЗМА	0,78 (0,77; 0,79)	0,78 (0,76; 0,79)	0,79* (0,78; 0,82)	0,73* (0,69; 0,74)	0,73* (0,71; 0,75)	0,70* (0,68; 0,73)

Примечание: * – статистически значимые различия между двумя группами по критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$

Анализ динамики изменения кровотока ПМА, СМА, ЗМА плода группы физиологического течения беременности демонстрирует постепенный рост показателей ИР к началу третьего триместра с последующим снижением в течение последних трех недель беременности, что наиболее было выражено в ПМА (табл. 1).

У пациенток второй группы по сравнению с пациентками первой группы отмечается снижение сосудистой резистентности (ИР) с прогрессированием срока беременности во всех церебральных артериях плода (рис. 11) с минимальным значением ИР в ПМА (табл. 1). Более того в основной группе

были зарегистрированы достоверно низкие значения ИР в ПМА, СМА и ЗМА, по сравнению с контрольной группой.

Крайне важным в клинической практике с целью определения степени нарушения функционального состояния плода и перинатального прогноза является выявление взаимосвязи изменения мозговой гемодинамики плода с другими нарушениями маточно-плодового кровотока (рис. 1-3).

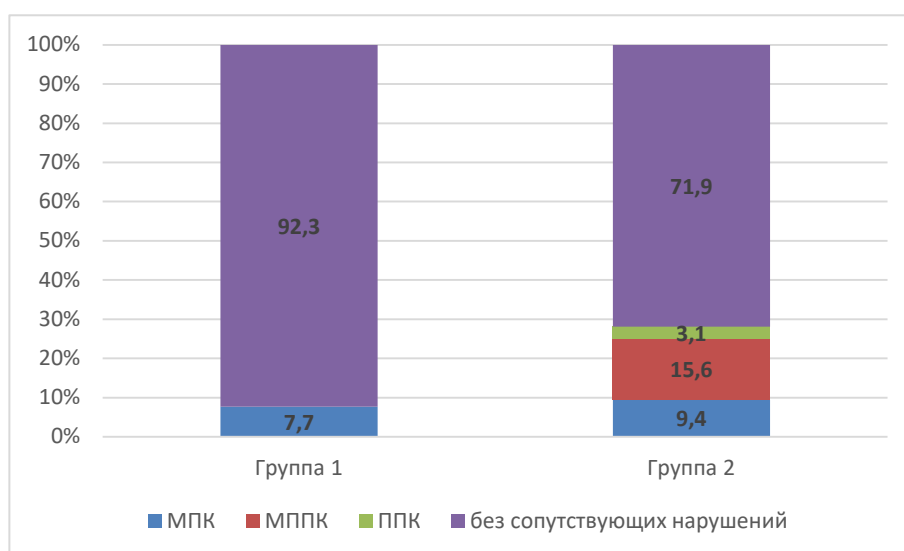


Рисунок 1 – Доли пациентов с нарушениями кровотока по маточным и пупочным артериям по данным доплерографии в 20–21 недель, %

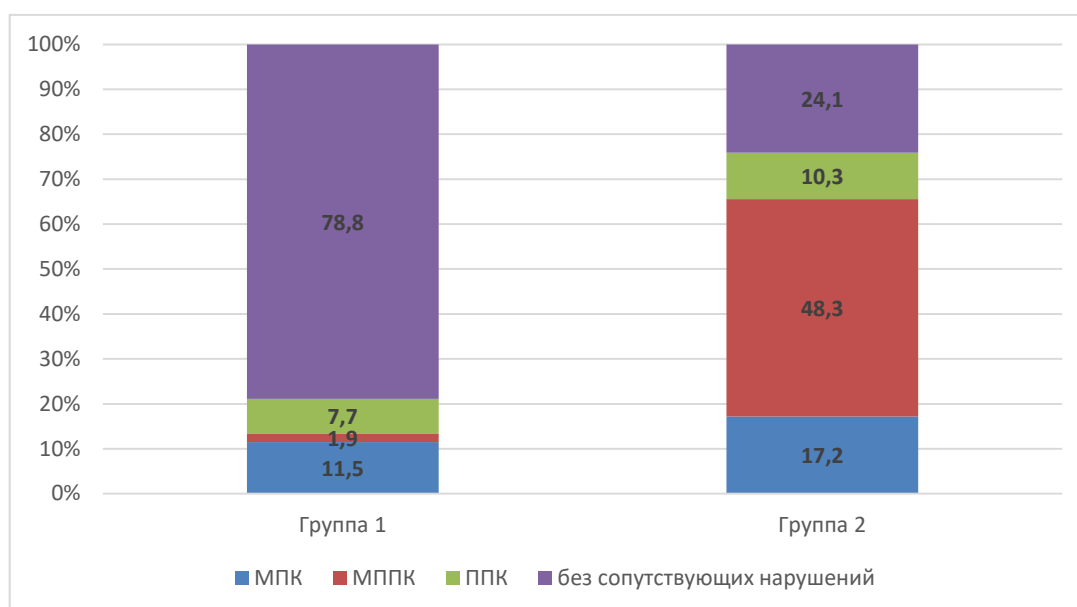


Рисунок 2 – Доли пациентов с нарушениями кровотока по маточным и пупочным артериям по данным доплерографии в 28–32 недель, %

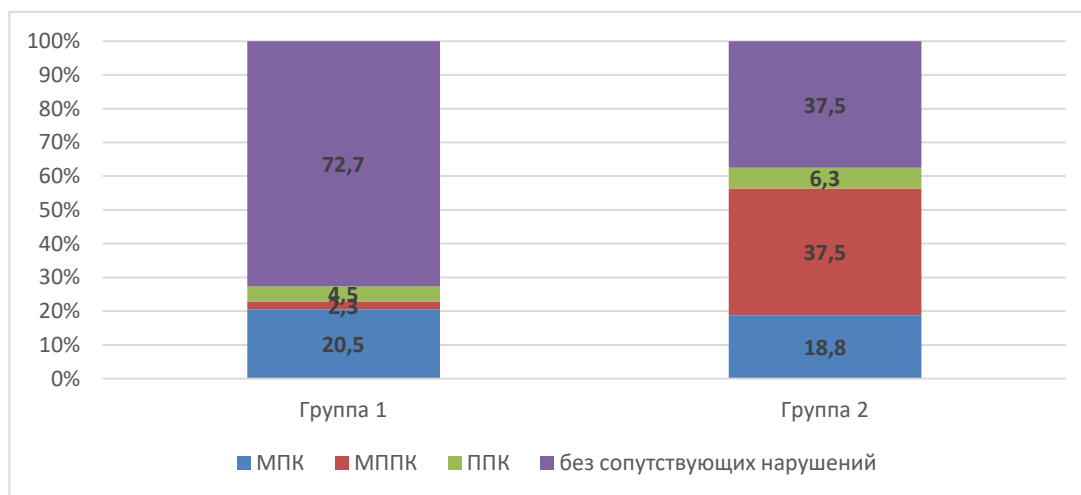


Рисунок 3 – Доли пациентов с нарушениями кровотока по маточным и пупочным артериям по данным доплерографии в 37–40 недель, %

Анализ частоты нарушения маточно-плодового кровотока в обеих группах исследования приведен в таблице 2.

Таблица 2 – Частота выявления нарушений кровотока по маточным и пупочным артериям по данным доплерографии на разных сроках гестации, n (%)

Есть ли нарушения по ДГ	Гестационный срок 20–21 недель		Гестационный срок 28–32 недель		Гестационный срок 37–40 недель	
	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=32)	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=29)	Группа 1 (n=44)	Группа 2 (n=16)
Да	4 (7,7%)	9 (28,1%)	11 (21,2%)	22 (75,9%)	12 (27,3%)	10 (62,5%)
Нет	48 (92,3%)	23 (71,9%)	41 (78,8%)	7 (24,1%)	32 (72,7%)	6 (37,5%)
p*	0,0157		<0,0001		0,0171	

Примечание: * – статистическая значимость различий между двумя группами по двустороннему точному критерию Фишера

Проведенное исследование позволило установить, что частота сопутствующих доплеровских нарушений маточно-плодового кровотока достоверно выше ($p < 0,0001$) во второй группе пациенток (основной) в начале третьего триместра беременности (28–32 недель).

Для изучения взаимосвязи изменений мозговой артериальной гемодинамики плода и других доплеровских нарушений проведен анализ частоты регистрации патологических значений показателей ИР в ПМА, СМА,

ЗМА. В настоящем исследовании нам было необходимо выяснить прогностически информативный уровень снижения ИР в ПМА, СМА, ЗМА плода для выявления доплеровских признаков централизации кровообращения. Для этого в группе беременных женщин с физиологической гестацией были рассчитаны процентиля ИР (табл. 3) для каждой из мозговых артерий плода (ПМА, СМА, ЗМА). Также, в рамках работы была поставлена задача – разработать универсальный критерий по показателю ИР в церебральных артериях плода для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов.

Таблица 3 – Процентиля распределения ИР церебральных артерий плода в группе 1

Процентили	ИР ПМА (20-21)	ИР СМА(20-21)	ИР ЗМА(20-21)	ИР ПМА(28-32)	ИР СМА(28-32)	ИР ЗМА(28-32)	ИР ПМА(37-40)	ИР СМА(37-40)	ИР ЗМА(37-40)
95-й	0,81	0,85	0,817	0,8435	0,8735	0,8535	0,75	0,7925	0,775
90-й	0,79	0,83	0,81	0,83	0,867	0,847	0,75	0,77	0,76
75-й	0,78	0,8	0,79	0,8	0,83	0,8175	0,73	0,7575	0,75
50-й	0,76	0,785	0,78	0,78	0,8	0,79	0,71	0,73	0,73
25-й	0,75	0,7725	0,77	0,7625	0,79	0,78	0,6925	0,7225	0,71
10-й	0,733	0,76	0,75	0,753	0,77	0,753	0,68	0,69	0,685
5-й	0,7065	0,75	0,7365	0,75	0,76	0,7465	0,6525	0,66	0,6575

В качестве референсных значений были использованы значения 5-ых процентилей соответствующих показателей индекса резистентности мозговых артерий плода, полученных в подгруппе беременных женщин с физиологической гестацией на сроках 28–32 недель, 37–40 недель. На более ранних сроках беременности (20–21 недель) данный способ не продемонстрировал схожую прогностическую ценность.

Проведенное исследование позволило установить, что в начале третьего триместра (28–32 недель) снижение ИР ПМА плода ниже 5-го перцентиля (ИР<0,75) у 22 (75,9%) сопровождалось сопутствующими нарушениями

маточно-плодового кровотока – выявлена значимая ассоциация между этими двумя признаками ($p < 0,0001$) (табл. 4).

Таблица 4 – Связь частоты выявления нарушений кровотока по маточным и пупочным артериям по данным доплерографии и снижения ИР церебральных артерий плода ниже 5-го перцентиля в общей группе пациенток, n (%)

Значение ИР в церебральных артериях	Гестационный срок 28–32 недель		Гестационный срок 37–40 недель	
	Выявлены нарушения по ДГ	Не выявлены нарушения по ДГ	Выявлены нарушения по ДГ	Не выявлены нарушения по ДГ
ИР ПМА менее 5-го перцентиля	22 (75,9%)	7 (24,1%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)
ИР ПМА более 5-го перцентиля	11 (21,2%)	41 (78,8%)	19 (34,5%)	36 (65,5%)
p*	<0,0001		0,3459	
ИР СМА менее 5-го перцентиля	19 (79,2%)	5 (20,8%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)
ИР СМА более 5-го перцентиля	14 (24,6%)	43 (75,4%)	20 (35,7%)	36 (64,3%)
p*	<0,0001		0,6194	
ИР ЗМА менее 5-го перцентиля	18 (72,0%)	7 (28,0%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)
ИР ЗМА более 5-го перцентиля	15 (26,8%)	41 (73,2%)	20 (35,7%)	36 (64,3%)
p*	0,0002		0,6194	
ИР хотя бы одной церебральной артерии менее соответствующего 5-го перцентиля	22 (71,0%)	9 (29,0%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)
ИР всех церебральных артерий более соответствующего 5-го перцентиля	11 (22,0%)	39 (78,0%)	19 (34,5%)	36 (65,5%)
p*	<0,0001		0,3459	

Примечание: * – статистическая значимость различий между двумя группами по двустороннему точному критерию Фишера

Анализ перинатальных исходов у беременных женщин в группе физиологической и осложненной гестации

Для изучения влияний изменения церебральной гемодинамики плода на перинатальные исходы и определения оптимальной акушерской тактики, а также перинатального прогноза, в рамках данного исследования был проведен не только анализ показателей кровотока мозговых артерий плода и маточно-плодового кровотока, но и комплексный анализ перинатальных исходов для обеих групп беременных женщин (табл. 5).

Таблица 5 – Сводная таблица исходов в группах исследования

Перинатальные исходы	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=32)	P
Гестационный срок, недель	38 (37,25; 39)	36,5 (32,25; 38)	<0,0001*
Вес при рождении, грамм	3310 (3005; 3535)	2440 (1813; 2992,5)	<0,0001*
АПГАР 1	8 (8; 8)	7 (6; 8)	<0,0001*
АПГАР 5	8 (8; 9)	7,5 (7; 8)	<0,0001*
Аntenатальная гибель плода	0 (0%)	1 (3,1%)	0,3810**
Постнатальная смерть	0 (0%)	4 (12,5%)	0,0186**
Необходимость досрочного родоразрешения	0 (0%)	9 (28,1%)	0,0001**
Необходимость проведения реанимационных мероприятий и искусственной вентиляции легких	2 (3,8%)	9 (28,1%)	0,0022**
Задержка развития плода	0 (0%)	21 (65,6%)	<0,0001**
АПГАР 5 < 7	1 (1,9%)	7 (21,9%)	0,0043**

Примечание: * – статистическая значимость различий между двумя группами по критерию Манна-Уитни; ** – статистическая значимость различий между двумя группами по двустороннему точному критерию Фишера

При анализе перинатальных исходов в основной группе было выявлено, что они находятся в прямой зависимости от нарушений гемодинамики головного мозга плода (табл. 6, 7).

Таблица 6 – Чувствительность и специфичность прогноза различных неблагоприятных перинатальных исходов при снижении ИР церебральных артерий плода ниже соответствующего 5-го перцентиля на гестационном сроке 28–32 недель

Перинатальные исходы	ПМА		СМА		ЗМА		Для хотя бы одной из: ПМА, СМА, ЗМА	
	Se, %	Sp, %	Se, %	Sp, %	Se, %	Sp, %	Se, %	Sp, %
Аntenатальная гибель плода	100,0	65,0	0,0	70,0	100,0	70,0	100,0	62,5
Постнатальная смерть	100,0	65,8	50,0	70,9	50,0	69,6	100,0	63,3

Необходимость досрочного родоразрешения	100,0	69,3	66,7	73,3	83,3	73,3	100,0	66,7
Необходимость проведения реанимационных мероприятий и искусственной вентиляции легких	75,0	68,5	62,5	74,0	62,5	72,6	75,0	65,8
Задержка развития плода	100,0	82,5	77,8	84,1	77,8	82,5	100,0	79,4
АПГАР 5 < 7	80,0	67,1	40,0	71,1	60,0	71,1	80,0	64,5

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность

Таблица 7 – Чувствительность и специфичность прогноза различных неблагоприятных перинатальных исходов при снижении ИР церебральных артерий плода ниже 5-го перцентиля на гестационном сроке 37–40 недель

Перинатальные исходы	ПМА		СМА		ЗМА		Для хотя бы одной из: ПМА, СМА, ЗМА	
	Se, %	Sp, %	Se, %	Sp, %	Se, %	Sp, %	Se, %	Sp, %
Аntenатальная гибель плода	100,0	93,2	100,0	94,9	100,0	94,9	100,0	93,2
Постнатальная смерть	100,0	93,2	100,0	94,9	100,0	94,9	100,0	93,2
Необходимость досрочного родоразрешения	100,0	93,2	100,0	94,9	100,0	94,9	100,0	93,2
Необходимость проведения реанимационных мероприятий и искусственной вентиляции легких	100,0	94,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Задержка развития плода	11,1	92,2	11,1	94,1	11,1	94,1	11,1	92,2
АПГАР 5 < 7	100,0	96,5	100,0	98,2	100,0	98,2	100,0	96,5

Примечание: * Se – чувствительность, Sp – специфичность

Для наиболее точной и комплексной диагностики нарушений функционального состояния плода был разработан алгоритм доплеровского

обследования женщин, у которых может быть повышенный риск развития перинатальной гипоксии и неблагоприятных перинатальных исходов. В определении, попадает ли женщина в группу риска принимает участие как акушер-гинеколог (сбор анамнеза, клинический осмотр, анализ лабораторных и инструментальных методов исследования), так и врач ультразвуковой диагностики (данные результатов ультразвуковых исследований пациентки).

Алгоритм основан на использовании методик исследования кровотока в главных артериях Виллизиева круга плода (ПМА, СМА, ЗМА) в сочетании со стандартным исследованием кровотока в маточных и пупочных артериях (рис. 4).

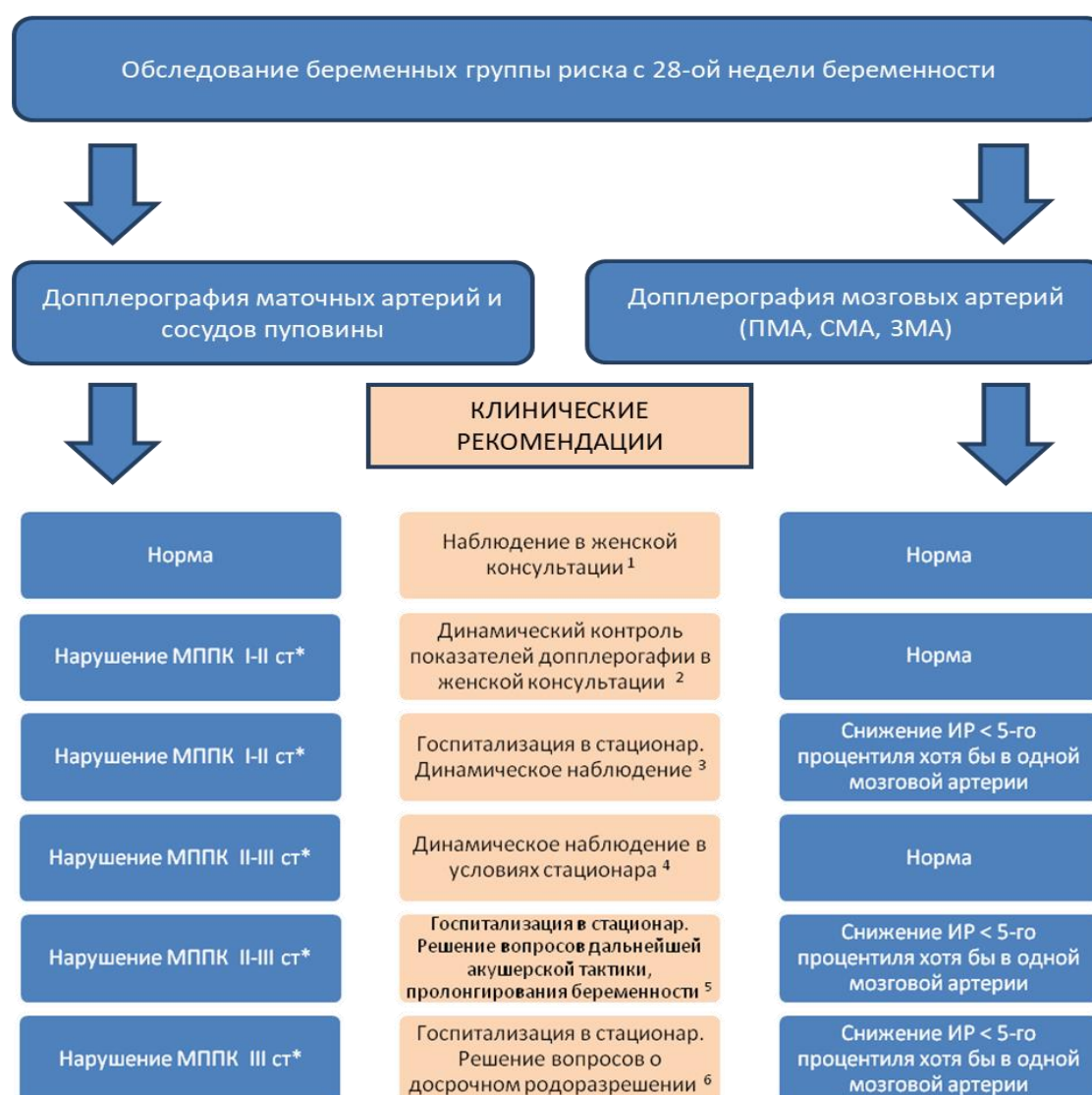


Рисунок 4 – Алгоритм доплеровского исследования беременных женщин группы риска с целью выявления нарушений функционального состояния плода

ВЫВОДЫ

1. При физиологическом течении беременности имеется тенденция к снижению интенсивности церебрального кровообращения плода к началу III триместра с последующим возрастанием, достигая максимальных значений к доношенным срокам беременности. Описанный физиологический феномен можно объяснить началом редукции первичной капиллярной сети головного мозга плода и формированием множественных артериовенозных анастомозов, расширяющих коллатеральный кровоток. При осложненном течении беременности происходит изменение мозгового кровотока плода с усилением гемодинамики во всех церебральных артериях (централизация кровообращения).

2. Прогностически значимые изменения мозгового кровообращения плода, с точки зрения возникновения неблагоприятных перинатальных исходов, определяются при комплексной оценке состояния кровотока во всех трех церебральных артериях плода: в ПМА, СМА, ЗМА в третьем триместре беременности на сроке 28–32 недель и 37–40 недель. На более ранних сроках не было выявлено статистически значимой прогностической ценности метода. Нарушение мозгового кровотока плода находится в прямой зависимости от наличия сопутствующих нарушений маточно-плодового кровообращения, таким образом, формирование хронической перинатальной гипоксии плода обусловлено нарушением кровообращения в плодово-плацентарном комплексе.

3. На сроке 28–32 недель снижение ИР ниже 5-го перцентиля во всех церебральных артериях Виллизиева круга плода имело высокую чувствительность в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов. Наибольшая чувствительность была получена в ПМА. Снижение ИР в СМА показало слабую чувствительность при прогнозировании значимых неблагоприятных перинатальных исходов, таких как антенатальная гибель плода и постнатальная смерть. Данный гестационный период можно считать наиболее информативным для комплексной оценки мозгового и плодово-плацентарного кровотока, прогнозировании перинатальных исходов.

4. С целью повышения надежности доплеровского метода исследования и более точной диагностики нарушения мозгового

кровообращения плода разработан алгоритм обследования женщин, входящих в группу риска по развитию перинатальной гипоксии и неблагоприятных перинатальных исходов, основанный на использовании методик исследования кровотока во всех церебральных артериях Виллизиева круга (ПМА, СМА, ЗМА).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При сравнении показателей ИР церебральных артерий плода в группе беременных с физиологической гестацией и группе осложненного течения на сроке 20–21 недель не было выявлено существенных различий в мозговом кровотоке плода. Данные, полученные в этот гестационный период, нельзя считать информативными при прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов.

2. Для оптимизации исследования гемодинамики плода и адекватной оценки его функционального состояния следует проводить комплексную доплеровскую оценку кровотока мозговых, пупочных и маточных артерий.

3. С целью повышения надежности метода доплерографии и более точной диагностики нарушения мозгового кровообращения, а также функционального состояния плода необходимо исследовать кровотоки во всех церебральных артериях Виллизиева круга плода (ПМА, СМА, ЗМА).

4. При выявлении патологических значений индекса резистентности хотя бы в одной из мозговых артерий плода необходимо расценивать данное состояние как нарушение церебрального кровообращения плода, что требует динамического наблюдения за беременной. При выявлении в начале третьего триместра беременности (28–32 недель) в любой из трех мозговых артерий плода значений индекса резистентности (ИР) менее 0,75 в ПМА и/или менее 0,76 в СМА и/или менее 0,75 в ЗМА; и снижении к концу третьего триместра (37–40 недель) ИР менее 0,65 в ПМА и/или менее 0,66 в СМА и/или менее 0,66 в ЗМА, прогнозируют высокий риск неблагоприятного перинатального исхода.

5. Для оптимизации исследования нарушений функционального состояния плода следует использовать алгоритм доплеровского обследования

женщин, входящих в группу риска по развитию перинатальной гипоксии и неблагоприятных перинатальных исходов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Семина В.И.,** Степанова Ю.А. Перинатальная гипоксия: патогенетические аспекты и подходы к диагностике (обзор литературы). Часть I // **Медицинская визуализация.** – 2015.- №2. - С. 95-105.
2. **Семина В.И.,** Степанова Ю.А. Перинатальная гипоксия: патогенетические аспекты и подходы к диагностике (обзор литературы). Часть II//**Медицинская визуализация.** – 2015. - №3. - С.99-106.
3. **Сёмина В.И.,** Степанова Ю.А. Исследование артериальной церебральной гемодинамики плода при физиологической и осложненной гестации // Тезисы научно-практической конференции «Байкальские встречи» Актуальные вопросы лучевой диагностики. – Иркутск, 2015. – С.69.
4. **Сёмина В.И.,** Степанова Ю.А. Роль изменений артериальной церебральной гемодинамики плода при физиологической и осложнённой беременностях // Научно-практическая конференция «Крымская рапсодия. Музыка радиологии России». – Симферополь, 2015. – С.53-54.
5. **Сёмина В.И.,** Степанова Ю.А. Значение ультразвукового исследования при диагностике перинатальной гипоксии: клиническое наблюдение // **Диагностическая и интервенционная радиология.** – 2015. – Т.3. – №9. – С.81-85.
6. **Semina V.I.,** Stepanova Yu.A. Fetal cerebral arterial bloodperfusion in normal and high-risk pregnancy //Abstracts of 27th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) EUROSON. – Athene. Greece, 2015. – P70.
7. Степанова Ю.А., **Сёмина В.И.** Артериальная церебральная гемодинамика плода при физиологической и осложненной гестации //Материалы XII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2018». – Москва, 2018. – С.156-157.

8. **Семина В.И., Степанова Ю.А.** Анализ перинатальных исходов у беременных женщин в группах физиологической гестации и патологического течения // Материалы XVIII ежегодной Межрегиональной научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы диагностической, интервенционной радиологии (рентгенохирургии) и хирургических технологий». – Владикавказ, 2018. – С.17-18.
9. **Stepanova Yu.A., Semina V.I.** Fetal cerebral arterial blood perfusion in normal and high-risk pregnancy //Posters abstracts of Izrael Radiological Association Annual Meeting (ISRA 2019). – 2018. – P.126.
10. **Патент на изобретение № 2674865**, Российская Федерация, А61В8/06. Способ прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов с помощью комплексной оценки мозгового кровообращения плода / Степанова Ю. А., **Семина В. И.**, Гус А. И. – 2018126746, заявл. 20.07.2018, **опубл. 13.12. 2018, Бюл. №35.**
11. **Патент на изобретение № 2685922**, Российская Федерация, А61В8/06. Способ выбора тактики ведения беременных группы риска с 28-ой недель беременности / Степанова Ю. А., **Семина В. И.**, Гус А. И. – 2019100199, заявл. 10.01.2019, **опубл. 23.04. 2019, Бюл. №12.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АП	артерии пуповины
ЗМА	задняя мозговая артерия
ЗРП	задержка роста
ИР	индекс резистентности плода
КТГ	кардиотокография
МПК	маточно-плодовый кровоток
МППК	маточно-плодово-плацентарный кровоток
ПМА	передняя мозговая артерия
ППК	плодово-плацентарный кровоток
СМА	средняя мозговая артерия
ЦДК	цветовое доплеровское картирование
ЦНС	центральная нервная система
ЧСС	частота сердечных сокращений
NO	оксид азота
pCO ₂	парциальное давление углекислого газа