

ЗАЛЕССКАЯ СОФЬЯ АЛЕКСЕЕВНА

**ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД НА ФОНЕ
РАННИХ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

3.1.4. акушерство и гинекология

3.1.25. лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Доброхотова Юлия Эдуардовна
Зубарева Елена Анатольевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Серова Ольга Федоровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной перинатальный центр", главный врач;

Доктор медицинских наук, доцент

Воеводин Сергей Михайлович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования, профессор

Ведущая организация

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «__» 2022 г. в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

 **Хашукоева Асият Зульчифовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ведущим процессом в ранние сроки беременности является формирование системы мать-плацента-плод. Центральным звеном этой системы является плацента [Милованов А.П., 2019; Диндяев С.В., 2020]. Нарушение формирования и функционирования плаценты лежит в основе развития таких осложнений как плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, преэклампсия и преждевременные роды [Воеводин С.М. и др., 2017; Серов В.Н., 2019; Белоусова В.С. и др., 2020].

Период плацентации - сложный и многоступенчатый процесс, который начинается с момента имплантации и продолжается до 20–22 недели беременности. [Стрижаков, А.Н., 2015; Сидорова И.С., 2019; Цахилова С.Г и др., 2020;]. На фоне развития ранних осложнений беременности, таких как угроза прерывания, процесс плацентации происходит в условиях гипоксии, что проявляется в неполноценных дифференцировке и созревании промежуточных и терминальных ворсин и приводит к формированию патологического строения плацентарного сосудистого дерева, а также нарушению гемодинамических процессов в сосудах ворсин плаценты. [Доброхотова Ю. Э., 2016; Серова О.Ф., 2017; Радзинский В.Е., 2020].

В настоящий момент не существует единого подхода в изучении системы мать-плацента-плод при нормальном и осложненном течении беременности. [Зубарев А.Р. и др., 2016; Воеводин С.М и др., 2017; Медведев М.В., 2018]. Не разработаны алгоритмы исследования плацентарного кровотока и критерии оценки его состояния. [Быченко В.Г., 2017; Озерская И.А., 2020; Baiyang Sun., 2020].

Одним из наиболее перспективных диагностических методов является ультразвуковое исследование [Гус А.И., 2020; Сенча А.Н., 2020; Nicolaides K.H., 2017]. Инновационная ультразвуковая методика SMI (Superb Micro-Vascular Imaging – Высокоточная микро - сосудистая визуализация), благодаря своим техническим характеристикам, позволяет получать изображение мельчайших

сосудистых структур с низким уровнем кровотока [Nakashima K., 2017; Mack L.M. et al., 2019; Hasegawa J., 2020].

Достоинства данной методики могут быть использованы в изучении формирования системы мать-плацента -плод на фоне угрозы прерывания и при физиологическом течении беременности.

Степень разработанности темы

Известны исследования, направленные на поиск универсальных диагностических маркеров развития ранних и поздних гестационных осложнений. Совершенствуются и стандартизируются методы пренатальной диагностики в первой половине беременности [Chaoui R. et al. 2017; Pellaers D., 2017;].

Несмотря на большое количество работ, посвященных скринингу и диагностике ранних и поздних гестационных осложнений, не существует объективного метода диагностики плацентарной дисфункции и нарушений в системе мать-плацента-плод с ранних сроков беременности. [Беженарь В.Ф., 2019; Чечнева М. А., 2020; Looney P. et al., 2021].

Цель исследования

Повысить эффективность диагностики и прогнозирования гестационных осложнений, ассоциированных с нарушением гемодинамических параметров в процессе формирования системы мать-плацента-плод на фоне угрозы прерывания беременности

Задачи исследования

1. Определить на основе клинико-лабораторных исследований особенности формирования системы мать-плацента-плод в ранние сроки беременности при физиологическом течении и угрозе прерывания.
2. Изучить эхографические особенности структуры и параметры гемодинамики желтого тела при физиологическом течении беременности и угрозе прерывания.
3. Выявить типы плацентарной гемодинамики в норме и при патологии с помощью ультразвуковой технологии сверхточной микрососудистой

визуализация SMI и охарактеризовать особенности течения беременности и родов в зависимости от типа плацентарного кровотока и морфологии плаценты.

4. Разработать алгоритм ведения пациенток с ранних сроков беременности с учетом эхографической оценки структуры желтого тела.

5. Разработать алгоритм ведения пациенток во второй половине беременности с учетом типа плацентарного кровотока.

Научная новизна

При сочетанном применении современных ультразвуковых технологий и анализа клинико-лабораторных данных определены закономерности формирования системы мать-плацента-плод на фоне угроза прерывания беременности.

Доказана целесообразность исследования гемодинамики желтого тела с помощью ультразвуковой технологии сверхточной микрососудистой визуализации в прогнозировании развития ранних гестационных осложнений.

Доказана целесообразность исследования состояния гемодинамики плацентарного кровотока с помощью ультразвуковой технологии сверхточной микрососудистой визуализации в прогнозировании развития таких осложнений беременности, как преэклампсия, ЗРП, преждевременные роды.

Впервые разработана прогностическая модель развития ранних гестационных осложнений на основе анализа комбинаций параметров: индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), и максимальной систолической скорости (МСС) в сосудах по периферии желтого тела.

Впервые разработана прогностическая модель развития поздних гестационных осложнений на основе анализа комбинаций параметров плацентарных гемодинамических процессов: индекса резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ), и максимальная систолическая скорость (МСС) в сосудах стволовой ворсины котиледона центральной части плаценты.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании анализа клинико-лабораторных данных и данных ультразвуковых методов исследования определены закономерности

формирования системы мать-плацента-плод начиная с ранних сроков беременности. Определены эхографические особенности структуры и состояние гемодинамики желтого тела при физиологическом течении беременности и угрозе прерывания. Определены эхографические особенности состояния плацентарных гемодинамических процессов в зависимости от развития гестационных осложнений. Определены типы строения плацентарного сосудистого русла. Проанализировано течение беременности и ее исходы, а также морфологическое строение плаценты в зависимости от состояния плацентарной гемодинамики. На основании полученных результатов разработаны критерии оценки гемодинамики желтого тела и плацентарных гемодинамических процессов с применением современных ультразвуковых методик.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала анализ клинико-лабораторных данных и данных современных ультразвуковых методов исследования гемодинамики желтого тела и плацентарных гемодинамических процессов при нормальном и патологическом течении беременности. Исследование проведено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне сплошного двухэтапного (ретроспективный и проспективный) исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных методов исследования и статистических методик обработки полученного массива данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Эхографическая оценка гемодинамики желтого тела с применением режима высокоточной сосудистой визуализации имеет диагностическое значение в прогнозировании развития ранних гестационных осложнений.
2. Эхографическая оценка плацентарных гемодинамических процессов с применением режима высокоточной сосудистой визуализации имеет диагностическое значение в отношении прогноза развития поздних гестационных осложнений.

3. Разработанный алгоритм ведения пациенток с ранних сроков беременности с учетом эхографической оценки гемодинамики желтого тела позволяет предупредить развитие ранних гестационных осложнений.
4. Разработанный алгоритм ведения пациенток во второй половине беременности с учетом типа плацентарного кровотока позволяет предупредить развитие поздних гестационных осложнений и предотвратить нежелательные исходы беременности.

Степень достоверности результатов исследования

Для статистической обработки результатов исследования использовался программный пакет R 4.0.2. Использовали описательную статистику и корреляционный анализ по методу Спирмена. Для поиска достоверных различий между выборками использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Качество регрессионных моделей оценивалось при помощи показателей специфичности, чувствительности, прогностические положительная и отрицательная ценность результатов, а также ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic analysis).

Апробация работы

Материалы исследования доложены и обсуждены на: Всероссийском научно-образовательном конгрессе «Современные принципы ультразвуковой и лучевой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Москва, 2017); XI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2017» (Москва, 2017); XXXIII Международном конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2020); IV Международном саммите «Женское здоровье» (Москва, 2020); XII Международном конгрессе «Невский Радиологический Форум» (Санкт-Петербург, 2021); постерные доклады: «Birth: Clinical Challenges in Labour and Delivery» (Италия, Венеция, 2018), II Всемирный конгресс «Maternal Fetal Neonatal Medicine» (Великобритания, Лондон, 2019).

Апробация диссертационного исследования состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и

гинекологии лечебного факультета и кафедры ультразвуковой диагностики факультета последипломного образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ Российской Федерации, врачей гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» и врачей отделения ультразвуковой диагностики физических методов лечения филиала №1 Родильный дом №4 ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ» (протокол № 6 от 26 января 2021 г.).

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследований, сформулирована цель и задачи для ее достижения; проанализированы клинико-анамнестические данные, данные лабораторных и инструментальных методов исследования с последующей статистической обработкой полученных результатов. Автор самостоятельно проводил все ультразвуковые исследования в рамках диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования паспорта специальности акушерства и гинекологии, пунктам 1, 2, 3, 4 и 5. Научные положения диссертации соответствуют специальности 3.01.25 – лучевая диагностика, лучевая терапия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности лучевая диагностика, лучевая терапия, пунктам 1, 2, 3, 4 и 5.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Результаты исследования и основные рекомендации были внедрены в практическую деятельность отделения ультразвуковой диагностики и физических методов лечения филиала №1 Родильный дом №4 ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ» (главный врач – д.м.н., профессор Шарапова О.В. и гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» (главный врач – к.м.н., Свет. А.В.). Результаты научного исследования используются в материалах лекций и семинаров для студентов, ординаторов и аспирантов; на практических занятиях по повышению квалификации врачей акушеров-гинекологов и врачей ультразвуковой диагностики.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации было опубликовано 8 печатных работ в научных изданиях, из них 4 - в рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Подана заявка RU № 2021116385 от 07.06.2021г, на выдачу патента на изобретение по материалам диссертации: «Способ прогнозирования развития гестационных осложнений, ассоциированных с нарушением гемодинамических процессов в системе мать-плацента-плод».

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 140 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы и приложений. Диссертация содержит 37 таблиц, 22 рисунков. Библиографический указатель включает 198 источников, из них 101 отечественных и 97 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Доброхотова Ю.Э.) и кафедры ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Зубарева Е.А.).

Материалы и методы ретроспективного исследования

После получения разрешения локального этического комитета, в клиническое исследование были включены 270 пациенток в сроке беременности 5-6 недель.

Критерии включения: возраст пациенток от 19 до 40 лет, самостоятельно наступившая беременность, одноплодная беременность.

Критерии исключения: привычное невынашивание, анатомическая патология органов малого таза, тяжелая сопутствующая экстрагенитальная патология у беременных.

Формирование клинических групп проводилось в зависимости от наличия, на момент включения в исследование, признаков угрозы прерывания беременности: 1 группа (основная) - 159 пациенток с клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности. Диагноз «угрожающий выкидыш» устанавливался на основании клинико-инструментальных данных - жалоб на тянувшие боли внизу живота и поясничной области) и скучных кровянистых выделения из половых путей. По данным ультразвукового исследования определялся гипертонус миометрия, изменение формы плодного яйца, отслойка хориона, наличие ретрохориальных гематом; Основная группа была разделена на две подгруппы следующим образом: нами был рассчитан средний уровень прогестерона, равный 24,1. Таким образом, пациентки, у которых уровень прогестерона оказался ниже среднего, составили 1а подгруппу – 94 человека (59,1%). Пациентки с уровнем прогестерона выше 24,1 нмоль/л составили 1б подгруппу – 65 человек (40,9%).

2 группа (группа сравнения) - 111 пациенток с физиологическим течением беременности. При ультразвуковом исследовании осложнений выявлено не было.

Для пациенток обеих групп проводился сбор анамнестических данных, общий и специальный гинекологический осмотры, анализ жалоб. Проводилось общее лабораторное обследование, а также специальное, включающее исследование концентрации прогестерона в крови, хорионического гонадотропина, плацентарного фактора роста (PIGF), белка sFlt-1 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Определение уровня прогестерона проводилось дважды утром с интервалом в один день, в одно и то же время в крови иммунохемилюминисцентным методом.

Пациенткам основной группы было проведено лечение «угрожающего выкидыша» в соответствии с клиническим рекомендациями от 16 мая 2016 г. «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика».

Всем пациенткам проводился контроль течения беременности и ее исходов, а также оценивались морфологические особенности гистологии плацент. Ведение беременности осуществлялось в соответствии с нормативными документами Минздрава РФ.

Ультразвуковые методы исследования.

Ультразвуковое исследование в 5–6 недель, помимо подтверждения факта развивающейся беременности и оценки эмбриональных структур, включало в себя изучение эхографической структуры желтого тела и его васкуляризации посредством современной методики SMI. Эхография проводилась на ультразвуковых системах AplioTM 500 и Xario 200 компании Canon Medical Systems конвексным 2,0–5,0 и 4,0–8,0 МГц трансвагинальным датчиком. При каждом исследовании численные значения теплового и механического индексов были менее 1,0, при применении специальной акушерской программы использовался принцип ALARA.

В сроке 19–21 недели всем пациенткам проводилось комплексное ультразвуковое исследование для оценки состояния сформированной плаценты и плацентарных гемодинамических процессов с помощью методики SMI. Сроки исследований выбраны в соответствии с нормативными документами, а также временем завершения второй волны инвазии трофобласта.

Технология сверхточной микрососудистой визуализации SMI

Методика SMI является инновационной ультразвуковой технологией компании Canon Medical Systems. В отличие от традиционного цветового допплеровского картирования, данный метод позволяет разделять сигналы, отраженные от потока, и артефакты движения ткани, сохраняя даже мельчайшие низкоскоростные компоненты на высококачественном уровне детализации и возможности определения анатомических структур. Данная методика позволяет фиксировать и устранять помехи, что дает возможность получить ультразвуковое изображение высокого разрешения с отображением мельчайших сосудов с низкой скоростью кровотока.

Материалы и методы проспективного исследования

Для проведения проспективного исследования были отобраны 107 пациенток, которые были разделены на две группы: 3 группа – 58 пациенток и 4 группа – 49 пациенток.

В 3 группу вошли пациентки с угрозой прерывания беременности и низким уровнем прогестерона, и патологическим характером гемодинамики желтого тела (58 случаев). Всем пациенткам данной группы после определения уровня прогестерона, хорионического гонадотропина, сосудистых факторов роста (PIGF, sFlt-1, VEGF) и изучения гемодинамических процессов желтого тела с помощью ультразвуковой технологии высокоточной визуализации микрососудов SMI (Superb Micro- Vascular Imaging) назначался микронизированный прогестерон 300 мг в сутки в течение двух недель.

Через две недели окончания терапии проводился контроль содержания сосудистых факторов роста (PIGF, sFlt-1, VEGF) в сыворотке крови. А также проводилось контрольное ультразвуковое исследование с вычислением ИР, ПИ, МСС и СДО для определения изменений характера гемодинамических процессов желтого тела. Дальнейшее ведение беременности проводилось в соответствии с нормативными документами и общим дизайном исследования.

4 группу составили пациентки (49 случаев), у которых по результатам ультразвукового исследования плацентарных гемодинамических процессов в 19–21 неделю беременности с применением методики сверхточной микросудистая визуализация SMI выявлен компенсированный тип плацентарного кровотока - 37 человек (75,5%) и декомпенсированный тип – 12 человек (24,5%).

Результаты исследования и их обсуждение

В данном исследовании мы проанализировали особенности формирования системы мать-плацента-плод при физиологическом течении беременности и при беременности, осложнившейся состоянием угрозы прерывания в ранних сроках. В рамках исследования мы определили диагностическое значение эхографической оценки гемодинамики желтого тела в отношении прогноза развития угрозы прерывания беременности. При включении пациенток в исследование в сроке 5–6

недели беременности, желтое тело в яичнике визуализировалось у всех. Частота локализации в правом и левом яичнике не отличалась среди пациенток обеих групп. В ходе исследования желтого тела оценивались следующие параметры: диаметр и эхографическая структура желтого тела. С помощью методики SMI определялась интенсивность сосудистой сети по периферии желтого тела и внутри него. С помощью допплерометрических методик, посредством вычисления индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), и максимальной систолической скорости (МСС) в сосудах по периферии желтого тела. В ходе нашего исследования определены статистически значимые различия между исследуемыми группами (Таблица 1).

Таблица 1 - Ультразвуковые параметры желтого тела в исследуемых группах

Ультразвуковые параметры	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)	p-value
	1а подгруппа (n=94)	1б подгруппа, (n=65)		
Диаметр желтого тела, мм	19,4±1,36	20,77±1,83	22,64±1,8	<0,001
ИР в сосудах	0,523±0,02	0,501±0,03	0,466±0,03	<0,001
ПИ в сосудах	1,921±0,089	1,966±0,103	2,064±0,08	<0,001
МСС	19,355±1,676	20,766±2,288	22,886±1,87	<0,001
Сосудистое кольцо				
Сплошное, кол-во (%)	6 (6,4%)	22 (33,8%)	100 (90,1%)	<0,001
Прерывистое, кол-во (%)	88 (93,6%)	43 (66,2%)	11 (9,1%)	

Установлено, что среди пациенток 1а подгруппы основной группы у 42 (44,7%) беременных желтое тело определялось в виде неоднородной структуры с гипер- и гипоэхогенными включениями, у 27 (28,7%) - имело гипоэхогенную структуру, а у 25 (26,6%) – было представлено образованием смешанной эхоструктуры с преобладанием анэхогенного компонента. Средний диаметр желтого тела у пациенток данной группы составил 19,4±1,36. В 1б подгруппе у 27 (41,5%) беременных желтое тело определялось в виде неоднородной структуры с гипер- и гипоэхогенными включениями, у 17 (27,4%) – имело гипоэхогенную

структурой, а у 13 (23,6%) – было представлено образованием смешанной эхоструктуры с преобладанием анэхогенного компонента. Средний диаметр желтого тела составил $20,77 \pm 1,83$. В обеих подгруппах основной группы наблюдалось повышение ИР и ПИ, и снижение МСС в сосудах по периферии желтого тела. При проведении ультразвукового сканирования в режиме SMI среди пациенток 1а подгруппы в большинстве случаев – 88 (93,6%) – сосудистое кольцо по периферии желтого тела было прерывистым: преобладали аваскулярные участки, с визуализацией единичных локусов кровотока, при этом только в 6 (6,4%) случаях наблюдалось сплошное сосудистое кольцо. В 16 подгруппе у 22 (33,8%) пациенток желтое тело определялось в виде деформированного округлого образования с преобладающими аваскулярными участками кровотока по периферии, у 43 (66,2%) пациенток определялись единичные локусы кровотока и бедная сосудистая сеть по периферии.

При ультразвуковом исследовании в группе сравнения у всех пациенток визуализировалось желтое тело с гиперэхогенными стенками. У 63 (56,8%) пациенток была выявлена неоднородная эхоструктура желтого тела с участками различной эхогенности, у 47 (42,3%) – с гипоэхогенной структурой. Средний диаметр желтого тела у пациенток данной группы составил $22,64 \pm 1,8$. При изучении кровотока в режиме сверхточной микрососудистой визуализации (SMI) у 100 (90,1%) пациенток выявлена картина активной сосудистой сети по периферии желтого тела и на уровне микроциркуляции – сплошное сосудистое кольцо. Кровоток в сосудах желтого тела представлен сплошным сосудистым кольцом по периферии, а также непосредственно в структуре железы, и характеризуется низкими показателями индексов сосудистого сопротивления и высокой максимально систолической скоростью, что является признаком активного ангиогенеза. Учитывая тот факт, что процесс образования новых сосудов в структуре желтого тела поддерживает секрецию прогестерона и обеспечивает его дальнейшее распространение к органам-мишеням, данные характеристики свидетельствуют о его функциональной активности

В группе с физиологическим течением беременности корреляционный анализ демонстрирует слабую взаимосвязь между нормальным уровнем прогестерона и повышенным уровнем PIGF, а также между нормальным уровнем прогестерона и снижением VEGF. Также была выявлена слабая взаимосвязь между нормальным уровнем прогестерона и повышением показателей ИР и ПИ, и снижением МСС.

Мы оценили прогностическую способность эхографических параметров желтого тела (индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), и максимальной систолической скорости (МСС) в сосудах по периферии желтого тела) предсказывать развитие угрозы прерывания беременности. Эффективность данного метода оценивалась площадью под ROC-кривой, которая составила 88%, что соответствует высокому качеству прогноза (Рисунок 1).

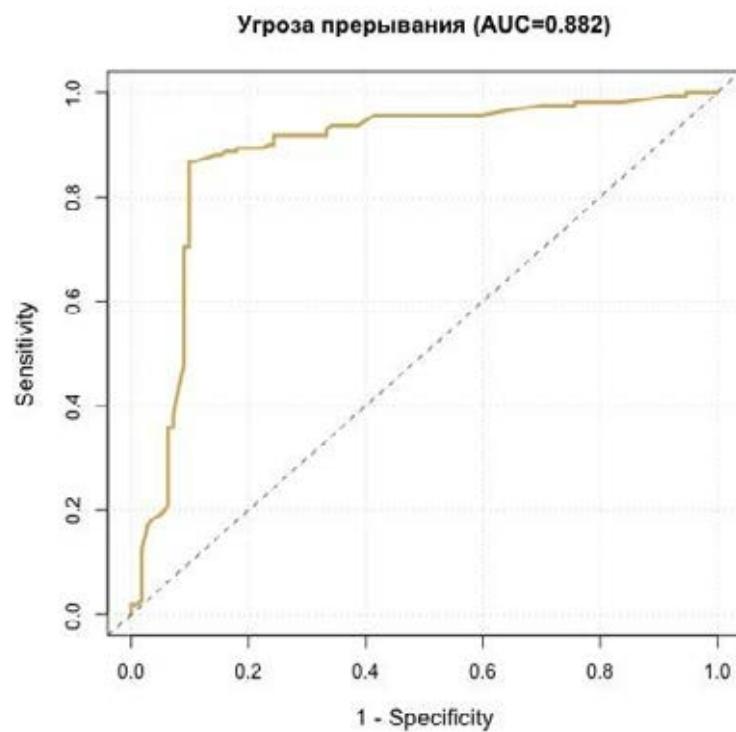


Рисунок 1 - Прогностическая способность эхографических параметров желтого тела (площадь под ROC-кривой, AUC) предсказывать угрозу прерывания беременности

Плацентарные гемодинамические процессы обеспечивают качественное выполнение плацентой своих функций. Сосудистое дерево плаценты динамически моделируется и совершенствуется в течении беременности. [A.David et al., 2021]. Ультразвуковое исследования плацентарных гемодинамических процессов

проводилось в 19–21 неделю беременности с применением методики сверхточной микрососудистая визуализация SMI. В ходе исследования определялся индекса резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ), и максимальная систолическая скорость (МСС) в сосудах стволовой ворсины котиледона центральной части плаценты. Учитывая, особенности кровотока в мелкокалиберных сосудах, проводили измерения с разных углов, чтобы получить угол и допплеровскую кривую с систолическим и диастолическим компонентом. Отрицательный кровоток не в одном исследовании не отмечен. По результатам исследования установлены три типа плацентарного кровотока.

Первый тип отвечает физиологическому развитию плацентарной сосудистой сети. Для данного типа характерны умеренные показателями скорости кровотока в сосудах стволовой ворсины и показателями сосудистого сопротивления ($МСС=11-16$ см/с, $ПИ>0,75$, $ИР>0,53$).

Второй тип плацентарного кровотока – компенсированный, характеризуется повышением МСС в сосудах стволовой ворсины котиледона центральной части плаценты и снижением показателей индексов сосудистого сопротивления ($МСС>16$ см/с, $ПИ=0,65-0,73$, $ИР <0,45$). При данном типе формируются условия для процессов ангиогенеза. Это обеспечивает ускоренное несвоевременное формирование ворсин мелкого калибра и низкой дифференцировки (преимущественно незрелых промежуточных ворсин). Данные процессы являются проявлением компенсаторно-приспособительной реакции в ответ на состояние гипоксии, вызванное патологическим течением плацентации с ранних сроков формирования системы мать-плацента-плод.

Третий тип – декомпенсированный. При данном типе отмечается значимое снижение скорости кровотока при умеренных показателях индексов сосудистого сопротивления: МСС, ИР и ПИ ($МСС <10$ см/с, $ПИ>0,7$, $ИР>0,57$). Регистрируется нулевой диастолический кровоток. При таких условиях процессы ангиогенеза замедляются и наблюдается дальнейшее патологическое развитие сосудистого дерева.

В исследуемых группах частота встречаемости данных типов кровотока распределилась следующим образом: в 1а подгруппе преобладал второй тип кровотока, первый тип составил 5,4%, третий – 2,1%, в 1б подгруппе первый тип – 2,6%, второй тип – 3,2%, третий тип – 3,4%. В группе с физиологическим течением беременности преобладал первый тип, второй тип составил – 2,7%. Случаев третьего типа не наблюдалось. Мы сопоставили изменение показателей в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты и исходы беременностей. Среди пациенток, беременность которых осложнилась преэкламсией и ЗРП, статистически чаще наблюдалось повышение МСС в сосудах стволовой ворсины котиледона, снижение ИР, ПИ и показателей СДО. Данный тип кровотока соответствует компенсированному варианту. Преждевременные роды зафиксированы у 11 пациенток: очень ранние – 2, ранние – 4, преждевременные – 4, поздние преждевременные – 1. Состояние плацентарного кровотока при данном осложнении характеризуется снижением МСС, а также снижением ИР, ПИ и показателей СДО. Данный тип кровотока соответствует декомпенсированному варианту.

При анализе результатов морфологического исследования плацент, выявлено, что физиологические иволютивные изменения в плаценте, проявляющиеся закономерной редукцией плацентарного кровообращения, преобладают в группе сравнения, что характерно для физиологического течения беременности. В подгруппе 1а основной группы у 63 пациенток (67,3%) результаты морфологического исследования характеризовали выраженные компенсаторно-приспособительные процессы, циркуляторные расстройства, а также патологическую незрелость ворсинчатого дерева - наличие незрелых склерозированных промежуточных ворсин с признаками резкой гиперваскуляризации, гипертрофированных терминальных ворсин с разветвленной сетью полнокровных капилляров и выраженным сужением межворсинчатого пространства. Среди пациенток 1б подгруппы аналогичные результаты морфологического исследования зарегистрированы у 29 человек (44,1%). У 9 пациенток (9,6%) в 1а подгруппе основной группы и у 2-х пациенток

(1,8%) группы сравнения по результатам морфологического исследования плацент выявлены выраженные инволютивно-склеротические изменения: сужение просвета сосудов в стволовых ворсинах, спазм сосудов некоторых стволовых и терминальных ворсин, выраженный дефицит промежуточных и терминальных ворсин, незрелость промежуточных ворсин нарушение дифференцировки сосудисто-стромального компонента терминальных отделов ворсинчатого дерева на фоне недостаточного развития компенсаторных процессов. [Соколов, Д.И. 2007; Айламазян Э.К., 2012; Колобов А.В., 2015; Chang C.W. et al., 2017; Милованов А.П., 2018].

Плацентарная дисфункция обусловлена патологическими изменениями плацентарного сосудистого русла и изменением кровообращения в сосудистом дереве плаценты. [Савельева Г.М. 2016; Щеголев А.И., Серов В.Н., 2019]. Таким образом, ультразвуковое исследование в 19-21 неделю беременности с вычислением показателей состояния кровотока в сосудах стволовой ворсины позволяет прогнозировать развитие гестационных осложнений, ассоциированных с плацентарной дисфункцией. Повышение МСС на фоне снижения показателей сосудистого сопротивления характерно для активного ангиогенеза, который в свою очередь характеризует проявление компенсаторно-приспособительных процессов сосудистого русла плаценты на фоне развития плацентарной дисфункции. Снижение МСС при снижении показателей сосудистого сопротивления может свидетельствовать о выраженном патологическом состоянии плацентарного кровотока и процессах декомпенсации.

Мы оценили прогностическую способность эхографических параметров (индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), и максимальной sistолической скорости (МСС)) гемодинамики в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты предсказывать развитие преэклампсии и синдрома задержки роста плода. Эффективность данного метода оценивали площадью под ROC -кривой, которая составила 94,3% (чувствительность – 87%, специфичность – 97,1%) и 96,9% (чувствительность – 95,2%, специфичность – 95,4%) соответственно, что соответствует высокому качеству прогноза (Рисунок 2).

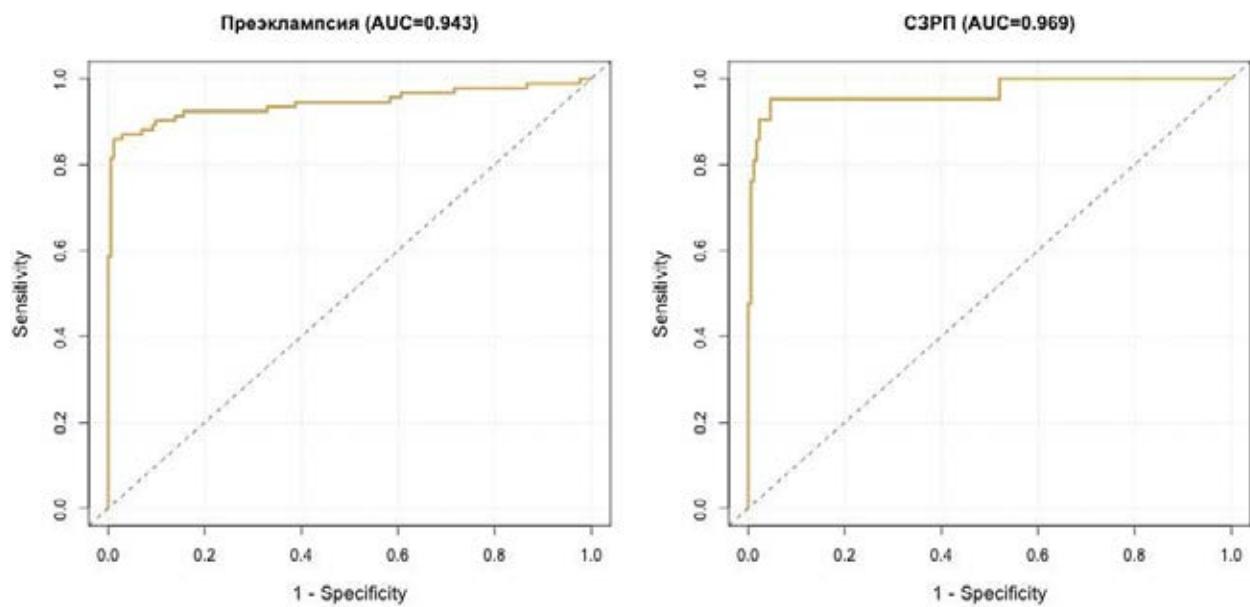


Рисунок 2 - Прогностическая способность эхографических параметров показателей в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты (площадь под ROC-кривой, AUC) предсказывать развитие преэклампсии и синдрома задержки роста плода

С использованием теоремы Байеса, были рассчитаны положительная (PPV) и отрицательная (NPV) прогностические ценности результатов, которые составили PPV=94,1% и NPV=93,4% для диагностического теста на наличие преэклампсии и PPV=71,5% и NPV=99,4% для диагностического теста на наличие ЗРП. Указанные показатели также подтверждают высокую прогностическую способность разработанных методов.

При анализе показателей кровотока в стволовой ворсине котиледона в группе пациенток с преждевременными родами и группе пациенток с отсутствием гестационных осложнений, выявлены статистически значимые различия в показателях МСС в сосудах стволовой ворсинки. В группе с преждевременными родами у всех пациенток наблюдается снижение МСС по сравнению со всеми пациентками в группе без осложнений. Таким образом, в настоящем исследовании максимальная систолическая скорость обеспечивает 100% предиктивность прогноза преждевременных родов.

Проспективное исследование

По результатам дополнительного проспективного исследования, выявлено, что при включении в исследование у пациенток группы 3 отмечалось снижение

прогестерона, хорионического гонадотропина, а также показателей сосудистых факторов роста. Параметры гемодинамики желтого тела в группе с низким уровнем прогестерона и угрозой прерывания также статистически значимо отличались от группы сравнения и, таким образом, не соответствовали норме.

Таблица 2 – Факторы роста в исследуемых группах до лечения.

Сосудистые факторы роста	Группа 3 (n=58)	Группа сравнения (n=111)	p-value
PIGF	7,45±1,3	10,833±1,6	<0,001
VEGF	205,021±30,9	115,9±16,3	<0,001
sFlt-1	852,8±201,2	887,3±177,8	0,35

Таблица 3. Ультразвуковые параметры желтого тела в исследуемых группах до лечения

Ультразвуковые параметры	Группа 3 (n=58)	Группа сравнения (n=111)	p-value
Диаметр желтого тела, мм	19,4±1,4	22,64±1,8	<0,001
ИР в сосудах	0,523±0,02	0,466±0,03	<0,001
ПИ в сосудах	1,921±0,089	2,064±0,08	<0,001
МСС	19,4±1,7	22,9±1,9	<0,001
Сосудистое кольцо			
Сплошное, кол-во (%)	6 (6,4%)	100 (90,1%)	<0,001
Прерывистое, кол-во (%)	88 (93,6%)	11 (9,1%)	

Через две недели от начала лечения, показатели PIGF, а также ИР и ПИ в сосудах по периферии желтого тела у пациенток группы 3 приблизились к значениям в группе сравнения. Улучшение гемодинамики желтого тела на фоне применяемой терапии подтверждают роль прогестерона в регуляции процессов ангиогенеза и васкулогенеза. Благоприятные условия для развития гемодинамических процессов также подтверждает повышение секреции PIGF. Отмечено, что уровень PIGF на ранних сроках беременности снижается в

сыворотке крови у женщин с угрожающим выкидышем, а низкий уровень циркулирующего PIgf является показателем аномальной плацентации.

Полученные результаты позволяют подтвердить необходимость ультразвукового исследования гемодинамики желтого тела при диагностике ранних осложнений беременности. Изменение характера кровотока по периферии желтого тела является информативно значимым маркером ранних осложнений беременности, ассоциированных с дефицитом содержания прогестерона. [Поморцев А.В., 2017; Huijuan Han et al., 2019].

На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациенток в первом триместре беременности с учетом результатов комплексного ультразвукового исследования желтого тела.

4 группу, вошедшую в проспективное исследование, составили пациентки (49 человек), у которых по результатам ультразвукового исследования плацентарных гемодинамических процессов в 19–21 неделю беременности с применением методики сверхточной микрососудистая визуализация SMI выявлены статистически значимые различия показателей кровотока в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты по отношению к группе сравнения. Определялись значения ИР в сосудах стволовой ворсины, ПИ в сосудах стволовой ворсины, а также МСС и СДО. (Таблица 4)

Таблица 4. Показатели кровотока в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты в 19–21 недели (проспективное исследование)

Ультразвуковые параметры	Группа 4 (n=49)	Группа сравнения (n=111)	p-value
МСС	14.675 (2.167)	13.775 (1.404)	<0,001
ИР	0.423 (0.06)	0.5 (0.031)	<0,001
ПИ	0.662 (0.083)	0.741 (0.052)	<0,001
СДО	1.788 (0.146)	2.017 (0.084)	<0,001

Дальнейший анализ данных определил типы плацентарного кровотока, преобладающие в 4 группе. По полученным данным компенсированный тип

плацентарного кровотока определен у 43 пациентки (87,7%) и декомпенсированный тип – у 6 человек (12,3%).

Все пациентки с компенсированным типом плацентарного кровотока были определены в группу высокого риска по развитию ПЭ и ЗРП. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями по данным осложнениям. Пациентки с декомпенсированным типом были определены в группу высокого риска по развитию ПР. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями по ПР. Среди пациенток 4 группы, включенных в дополнительное проспективное исследование исходы беременности и родов распределились следующим образом: в группе с компенсированным типом кровотока по данным комплексного УЗИ в 19-21 неделю беременности (43 пациентки) у 35 (81,39%) беременность закончилась самостоятельными своевременными родами, у 8 пациенток (18,60%) выполнено кесарево сечение. Среди осложнений второй половины беременности у 19 пациенток (44,18%) выявлена умеренная ПЭ, у 6 пациенток (13,95%) – ЗРП, выявленная после 32 недель, у 7 (16,27%) - артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет был диагностирован у 5 пациенток (11,62%), у 6 пациенток (13,95%) – осложнений второй половины беременности не наблюдалось. У пациенток с декомпенсированным типом плацентарного кровотока исходы беременности и родов выглядели следующим образом: у 1 пациентки (16,66%) беременность закончилась самостоятельными своевременными родами, у 1 пациентки (16,66%) преждевременные роды в 34 недели, у 4 пациенток (66,66%) выполнено кесарево сечение. Показаниями к операции кесарево сечение в данной группе явились: дистресс – синдром плода -2 случая, тяжелая ПЭ -1 случай, рубец на матке и желание пациентки – 1 случай. Пациентки с дистресс-синдромом плода родоразрешены путем операции кесарево сечение в 36 и 37 недель. Пациентка с тяжелой ПЭ в 38 недель. Пациентка с рубцом на матке родоразрешена путем операции кесарево сечение в 39 недель. Среди осложнений второй половины беременности у 1 пациентки - тяжелая ПЭ

(16,66%), у 2 пациенток (33,33%) – ЗРП, выявленные до 32 недель, у 1 (16,66%) – ЗРП, выявленная после 32 недели, у 2 (33,33%) – преждевременные роды.

Полученные результаты позволяют подтвердить информативность ультразвукового исследования кровотока в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты в 19–21 недели и определения типа плацентарного кровотока. Данные результаты позволяют прогнозировать и проводить своевременную профилактику осложнений второй половины беременности. На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациенток во второй половине беременности с учетом типа плацентарного кровотока.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением развития научных и практических результатов диссертационной работы является обоснование новых информативных биохимических и ультразвуковых маркеров патологии плацентарного кровотока и плацентарной дисфункции для прогнозирования развития гестационных осложнений на разных сроках беременности.

Выводы

1. Формирование системы мать-плацента-плод в ранние сроки беременности на фоне угрозы прерывания, ассоциированной с дефицитом прогестерона, проходит в условиях снижения PIGF и повышения VEGF, без изменений проангиогенных факторов.
2. Ультразвуковыми критериями функциональной активности желтого тела являются: диаметр более 20 мм, сплошное сосудистое кольцо по периферии желтого тела, низкие показатели сосудистого сопротивления (ПИ, ИР) и высокая максимальная систолическая скорость (МСС) в сосудах желтого тела.
3. При проведении ультразвукового исследования с применением технологии SMI определены три типа плацентарной гемодинамики в зависимости от полученных показателей кровотока в сосудах стволовой ворсины котиледона центральной части плаценты: физиологический (МСС=11-16 см/с, ПИ>0,75, ИР>0,53), компенсированный (МСС>16 см/с, ПИ=0,65-0,73, ИР<0,45) и декомпенсированный (МСС<10 см/с, ПИ>0,7, ИР>0,57). Возникновение

компенсированного и декомпенсированного типов ассоциировано с развитием преэклампсии, ЗРП и преждевременных родов.

4. На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациенток в первом триместре беременности с учетом результатов комплексного ультразвукового исследования желтого тела.
5. На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациенток во второй половине беременности с учетом типа плацентарного кровотока

Практические рекомендации

1. Для оценки риска развития угрозы прерывания беременности показано проведение ультразвукового исследования желтого тела с применением технологии сверхточной сосудистой визуализации для определения интенсивности сосудистой сети по периферии желтого тела и внутри него, изучения диаметра желтого тела, а также исследования индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), и максимальной систолической скорости (МСС) в сосудах по периферии желтого тела.
2. В целях профилактики и предотвращения развития ранних гестационных осложнений следует руководствоваться разработанным нами алгоритмом (Рисунок 4), который включает УЗИ желтого тела с исследованием параметров кровотока в сосудах желтого тела для выбора конкретной тактики ведения беременности.
3. С целью прогнозирования развития осложнений второй половины беременности, таких как преэклампсия, ЗРП и преждевременные роды, следует проводить в сроке 19-21 недель беременности УЗИ состояния гемодинамики плацентарного кровотока с применением технологии сверхточной сосудистой визуализации с вычислением индекса резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ), и максимальная систолическая скорость (МСС) в сосудах стволовой ворсины котиледона центральной части плаценты.
4. В целях профилактики и предотвращения развития гестационных осложнений второй половины беременности следует руководствоваться разработанным нами алгоритмом (Рисунок 5). Пациенток с компенсированным и

декомпенсированным типом плацентарного кровотока целесообразно относить в группу риска по развитию преэклампсии, ЗРП и преждевременным родам, с последующим пересмотром тактики ведения беременности.

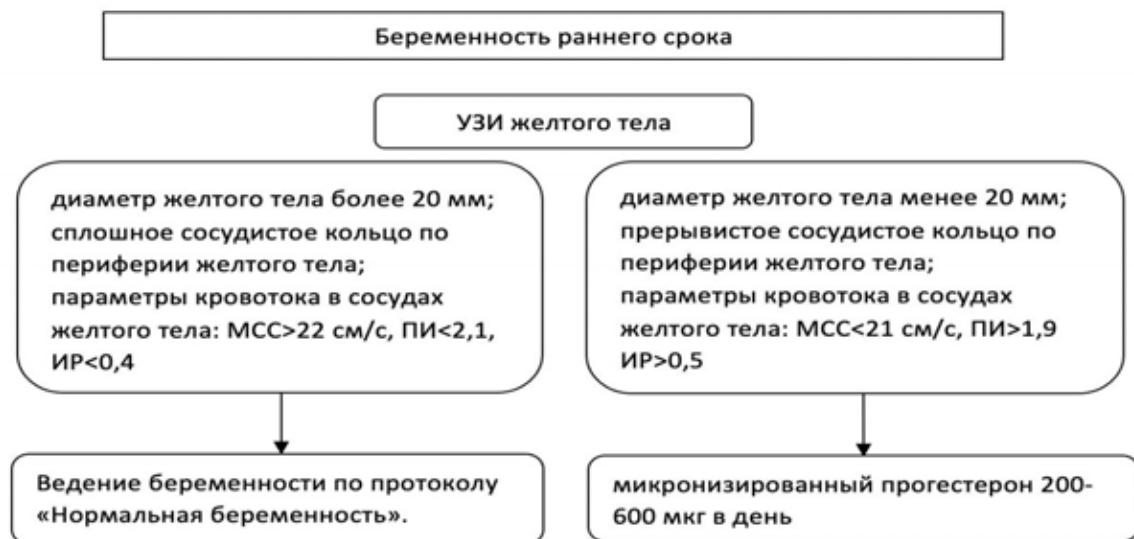


Рисунок 4. Алгоритм ведения пациенток в первом триместре беременности с учетом результатов УЗИ желтого тела

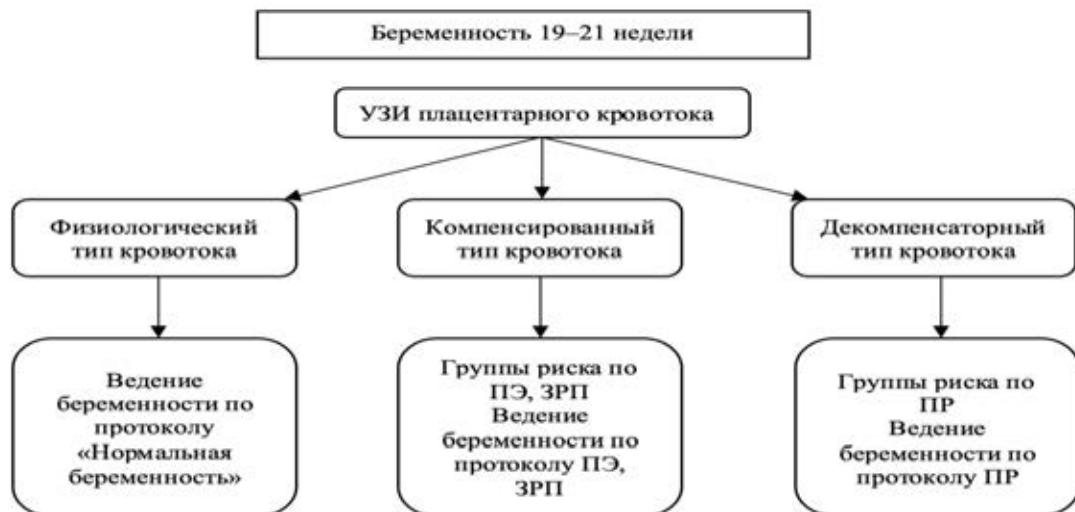


Рисунок 5. Алгоритм ведения пациенток во второй половине беременности с учетом типа плацентарного кровотока

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Залесская, С.А. Современная токолитическая терапия в комплексном лечении угрожающих преждевременных родов / Доброхотова Ю.Э., Куликова А.С., Залесская С.А., // **Гинекология.** – 2014. – Т.16. – №4. – С. 68-71.
2. Залесская, С.А. Оценка формирующегося маточно-плацентарного кровотока у пациенток с угрозой прерывания на фоне дефицита прогестерона в I триместре беременности / Доброхотова Ю.Э., Зубарев А.Р., Залесская С.А. и др. // **Акушерство и гинекология.** – 2016. – №6. – С. 54-60.
3. Залесская, С.А. Новые ультразвуковые технологии в оценке внутриплацентарной сосудистой сети / Зубарев А.Р., Залесская С.А. и др. // **Электронный Журнал Лучевой Диагностики.** – 2015. – Т.5. - №4. – С. 49-58.
4. Залесская, С.А. Состояние внутриплацентарного кровотока на фоне дефицита содержания прогестерона / Вальски Д., Доброхотова Ю.Э., Зубарева Е.А., Залесская С.А. и др. // **РМЖ. Мать и дитя.** – 2019. – №3. – С. 164-167.
5. Залесская, С.А. Оценка функциональной активности желтого тела в прогнозировании ранних гестационных осложнений / Доброхотова Ю.Э., Зубарева Е.А., и др. // **Акушерство и гинекология.** – 2020. – №9. – С. 153-158.
6. Sophia A. Zalesskaya. Assessment of the forming uteroplacental blood flow in patients with threatened abortion on the background of progesterone deficit in the 1st trimester of pregnancy/ Julia E. Dobrokhotova, Sophia A. Zalesskaya// **Clinical Obstetrics Gynecology and Reproductive Medicine.** –2016. - №2(2). – С.166-169.
7. Sofya A. Zalesskaya. Superb microvascular imaging: Evaluating the intraplacental blood flow formation /Julia E. Dobrokhotova, Andrei R. Zubarev, and Sofya A. Zalesskaya// **Journal of Medicine and Therapeutics.** – 2017. -№1(1). – С. 1-3.
8. Sophia A. Zalesskaya. Evaluation of Placental Blood Flow in Patients with Placental Insufficiency / Julia E. Dobrokhotova, Sophia A. Zalesskaya; Elena A. Zubareva, Andrey R. Zubarev, Tatiana A. Rumyantseva// **International Journal of Biomedicine.** – 2017. -№7(1). – С. 28-31.