

УДК 618.333

ПЕРВИЧНАЯ ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ПРЕДИКТОР АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА

Иванова О.Ю., Рубцова А.С.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, Российская Федерация

Цель: Изучение биохимических маркеров плацентарной дисфункции у пациенток с антенатальной гибелью плода.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 155 историй болезни пациенток, беременность, которых завершилась антенатальной гибелью плода за 2021-2023 гг, с оценкой акушерского и соматического анамнеза. Выделены группы высокого, среднего и низкого перинатального риска в соответствии с шкалой, представленной в протоколе MARC V3.0. Активность синцитиотрофобласта определялась по содержанию β -ХГЧ и РАРР-А. По данным макро- и микроскопического анализа морфологии плаценты оценивалась степень соответствия выраженности плацентарной дисфункции уровню содержания сывороточных белков. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы, STATISTICA 6.1. Регрессионный статистический анализ – с использованием коэффициента Спирмена в программе SPSS STATISTICS.

Результаты исследования. У пациенток с высоким перинатальным риском значения в-ХГЧ и РАРР-А были ниже 0,8 МоМ. Внутриутробная гибель плода у таких пациенток произошла на сроках 22-28 недель и обусловлена первичной плацентарной недостаточностью, ассоциированной с соматическими заболеваниями матери. У пациенток с низкой степенью перинатального риска антенатальная гибель плода произошла на доношенном сроке и сопровождалась длительной сосудистой дисфункцией инфекционного генеза. Регрессионный статистический анализ показал, что имеется положительная связь между уровнем РАРР-А, сроком антенатальной гибели плода ($r=0.61$) и морфологической структурой плацентарного древа.

Заключение. Пациентки с низкими значениями (меньше 0,8 МоМ) гликопротеина (РАРР-А) по данным первого скрининга имеют высокий риск плацентарной недостаточности и антенатальной гибели плода. Дальнейшее изучение возможности прогнозирования плацентарной дисфункции по концентрации сывороточных белков РАРР-А и в-ХГЧ является перспективной и эффективной возможностью ранней диагностики антенатальной гибели плода и возможности обеспечения профилактики неблагоприятных исходов в различных группах перинатального риска.

Ключевые слова: антенатальная гибель плода, предикторы, скрининг, плацентарная недостаточность, факторы риска.

Рубцова Алина Сергеевна – студентка 5 курса лечебного факультета, КГМУ, Курск, Россия. ORCID ID: 0009-0003-8990-9666. E-MAIL: ALINA55.RUBTSOVA@YANDEX.RU (автор, ответственный за переписку).

Иванова Оксана Юрьевна – д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0000-0003-2350-1740. E-MAIL: IVANOVANV@KURSKSMU.NET.

PRIMARY PLACENTAL INSUFFICIENCY AS A PREDICTOR OF ANTENATAL FETAL DEATH

IVANOVA O.U., RUBTSOVA A.S.

KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (KSMU)

305041, 3, K. MARX STREET, KURSK, RUSSIAN FEDERATION

OBJECTIVE: STUDY OF BIOCHEMICAL MARKERS OF PLACENTAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH INTRAPARTUM FETAL DEATH.

MATERIALS AND METHODS. WE PROVIDE A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 155 CASE HISTORIES OF PATIENTS WHOSE PREGNANCIES ENDED IN INTRAPARTUM FETAL DEATH IN 2021-2023. THE OBSTETRIC AND SOMATIC ANAMNESIS OF THE PATIENTS WAS EVALUATED. WE IDENTIFIED GROUPS OF HIGH, MEDIUM AND LOW PERINATAL RISK IN ACCORDANCE WITH THE SCALE PRESENTED IN THE NEW MARS PROTOCOL. SYNCYTIOTROPHOBLAST ACTIVITY WAS DETERMINED BY THE CONTENT OF B-HCG AND PAPP-A. ACCORDING TO THE DATA OF MACRO- AND MICROSCOPIC ANALYSIS OF PLACENTAL MORPHOLOGY, THE DEGREE OF COMPLIANCE OF THE SEVERITY OF PLACENTAL DYSFUNCTION WITH THE DATA OF SERUM PROTEIN CONTENT WAS ASSESSED. STATISTICAL ANALYSIS OF THE OBTAINED DATA WAS CARRIED OUT BY USING THE PROGRAM STATISTICA 6.1. REGRESSION STATISTICAL ANALYSIS WAS CARRIED OUT BY USING THE SPEARMAN COEFFICIENT IN THE PROGRAM SPSS STATISTICS.

RESULTS. IN PATIENTS WITH HIGH PERINATAL RISK, THE VALUES OF B-HCG AND PAPP-A WERE LOWER THAN 0.8 MOM. INTRAPARTUM FETAL DEATH IN SUCH PATIENTS OCCURRED AT 22-28 WEEKS AND 29-33.6 WEEKS AND WAS CAUSED BY PRIMARY PLACENTAL INSUFFICIENCY ASSOCIATED WITH SOMATIC DISEASES OF THE MOTHER. IN PATIENTS WITH A LOW DEGREE OF PERINATAL RISK, ANTENATAL FETAL DEATH OCCURRED AT FULL TERM AND WAS ACCOMPANIED BY PROLONGED VASCULAR DYSFUNCTION OF THE PLACENTA WITH A PREDOMINANCE OF INFECTIOUS GENESIS. REGRESSION STATISTICAL ANALYSIS SHOWED THAT THERE IS A POSITIVE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVEL OF PAPP-A, THE PERIOD OF ANTENATAL FETAL DEATH ($r=0.61$) AND THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE PLACENTAL TREE. THE LOWER THE PAPP-A LEVEL, THE EARLIER FETAL DEATH OCCURRED.

CONCLUSION. PATIENTS WITH LOW GLYCOPROTEIN (PAPP-A) RESULTS, ACCORDING TO THE FIRST SCREENING, HAVE A HIGH RISK OF PLACENTAL INSUFFICIENCY AND FETAL DEVELOPMENT DELAY. FURTHER STUDY OF THE POSSIBILITY OF PREDICTING PLACENTAL DYSFUNCTION BY THE CONCENTRATION OF SERUM PAPP-A AND B- HCG PROTEINS IS A PROMISING AND EFFECTIVE WAY TO PREDICT INTRAPARTUM FETAL DEATH. MOREOVER, IT IS A GOOD POSSIBILITY OF PREVENTING ADVERSE OUTCOMES IN VARIOUS PERINATAL RISK GROUPS.

KEYWORDS: INTRAPARTUM FETAL DEATH, PREDICTORS, SCREENING, PLACENTAL INSUFFICIENCY, RISK FACTORS.

RUBTSOVA ALINA S. – 5 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIA. ORCID ID: 0009-0003-8990-9666. E-MAIL: ALINA55.RUBTSOVA@YANDEX.RU (THE AUTHOR RESPONSIBLE FOR THE CORRESPONDENCE).

IVANOVA OKSANA Y. – DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES, HEAD OF THE DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. ORCID ID: 0000-0003-2350-1740. E-MAIL: IVANOVANV@KURSKSMU.NET.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из распространенных осложнений беременности является плацентарная недостаточность (ПН). По статистическим данным, частота колеблется от 3-4% до 45%, а перинатальная заболеваемость достигает 70% [10]. Плацентарная недостаточность – синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте, обусловленный нарушениями защитно-компенсаторных реакций плода и плаценты на различные патологические детерминанты материнского организма [4, 7]. Возникает неспособность плаценты обеспечить адекватный объем питательных веществ плоду, что является особо опасным в периоды имплантации, раннего эмбриогенеза и первой волны цитотрофобластической инвазии [8] и может приводить к антенатальной гибели плода. Факторами развития плацентарной недостаточности являются как генетически обусловленные, так и приобретенные соматические заболевания матери, приводящие к формированию дисфункциональных сосудов плаценты [1, 3]. Проблема прогнозирования антенатальной гибели плода не теряет своей актуальности, потому что, не смотря на знания о патогенезе данного состояния, до настоящего времени отсутствуют специфические маркеры данного состояния.

Цель – изучение биохимических маркеров плацентарной дисфункции у пациенток, беременность которых осложнилась антенатальной гибелью плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период 2021-2023 гг проведен ретроспективный анализ 155 историй болезни пациенток, беременность которых завершилась антенатальной гибелью плода. Исследование проводилось с учетом данных индивидуальных карт (форма N 111/у), обменной карты беременной (форма 113/у-20), медицинских карт стационарного больного (форма 003/у). Изучены особенности соматического и акушерского анамнеза, содержание β -ХГЧ и РАРР-А [5, 6]. Показателем неосложненного функционирования трофобласта являлось содержа-

ние уровня β -ХГЧ и РАРР-А в границах от 0,8 до 1,5 МоМ [2]. В соответствии с шкалой, представленной в протоколе MAPC V 3.0 выделены группы высокого, среднего и низкого перинатального риска [9]. По данным макро- и микроскопического анализа морфологии плаценты оценивалась степень плацентарной дисфункции. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы, STATISTICA 6.1 (STATSOFT INC., TULSA, США). Регрессионный статистический анализ проводился с использованием коэффициента Спирмена в программе SPSS STATISTICS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большую часть исследуемых – 137 (88,39%) составляли женщины от 20 до 35 лет. В позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет) находились 7,74% (12), в раннем репродуктивном возрасте (до 20 лет) – 4,52% (7) обследованных.

Анализ социального статуса показал, что в городе проживали 66 пациенток (42,58%), жительницами сельской местности были 69 пациенток (44,51%). Количество работающих составило 21,94% (34), в браке состояли 48 женщин (30,97%).

Изучение аддитивных наклонностей показало, что курение встречалось у 16 (10,32%) обследованных, с признаками алкогольной интоксикации поступили 3 пациентки (1,94%).

Анализ структуры соматической патологии показал, что к моменту постановки на учет нарушения жирового обмена (НЖО) выявлены у каждой шестой пациентки – 27,09% (42), в 29,67% (46) отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы, в 9,03% (14) встречались заболевания ЖКТ, в 7,74% (12) – заболевания мочевыделительной. В меньшей степени выявлялись патологии дыхательной и эндокринной систем. Структура соматической патологии представлена на рисунке 1.

Исследование акушерско-гинекологического анамнеза показало, что средний возраст менархе составил $13,39 \pm 3$ года, длительность кровотечений – $4,95 \pm 2$ день (3-7), длительность менструального цикла – $28,18 \pm 2$ дня (21-31).

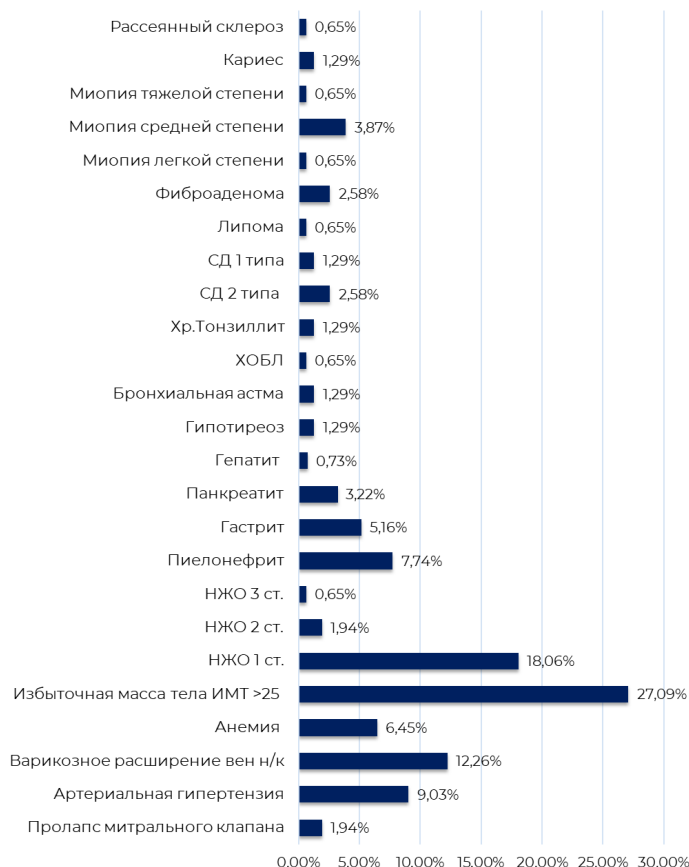


Рис. 1. Структура соматической патологии

Данные, полученные при изучении паритета беременности и родов, показали, что первобеременными, первородящими были 48 женщины (30,96%); 21 (13,54%) женщин – повторнобеременными первородящими, 86 (55,48%) женщин – повторнобеременными повторнородящими (рис. 2). Прерывания беременности по типу самопроизвольного раннего выкидыша были у 12,90% (20) обследованных, инструментальное прерывание беременности в анамнезе – у 25 (16,13%) пациенток.

Воспалительные заболевания репродуктивной системы были выявлены у каждой 10-й пациентки – 16,77% (26). Беременность на фоне вагинита развилась у 9,03% (14) пациенток, аднексита у 3 (1,94%). Указания на хронический эндометрит отмечены у 2,58% (4), пациенток, на сексуально-трансмиссивные инфекции (сифилис, вирус папилломы человека) – у 8 пациенток (5,16%). Признаки бессимптомной бактериурии (рост *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* в концентрации выше 10⁵) отмечены у 5,16%

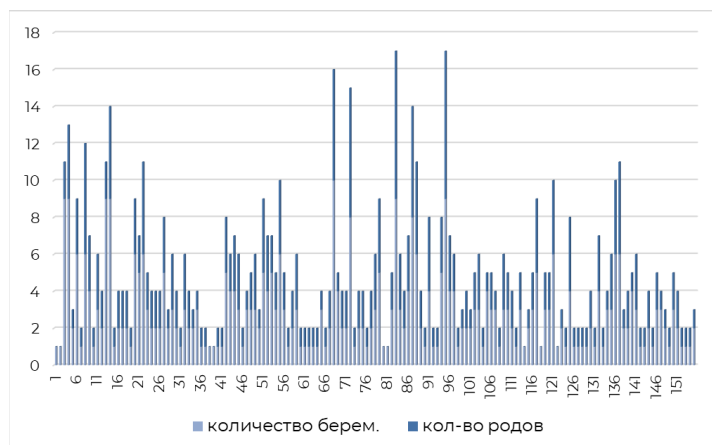


Рис. 2. Данные паритета беременных с антенатальной гибелью плода.

(8) пациенток. При культуральном исследовании содержимого цервикального канала выявлены *CANDIDA CRUZEI* в концентрации выше 10⁴ отмечена у 3 пациенток (1,93%). Прегравидарная подготовка проводилась всего у 3,22% (5) пациенток.

Анализ индивидуальных карт показал, что первый пренатальный скрининг проводился лишь у 27,74% (43) беременных. Высокие риски ЗРП (индивидуальный риск менее 1:100), преждевременных родов и преэклампсии отмечены у 20 (12,90%) пациенток. Значения β -ХГЧ и РАРР-А, не превышающие 0,8 МоМ, отмечены в 14,19% наблюдений, превышающие 1,5 МоМ – в 3,8% наблюдений. В 5,2% значения β -ХГЧ и РАРР-А были ниже 0,4 МоМ. Диапазон значений показателей биохимической функции хориона представлен на рис. 3,4.

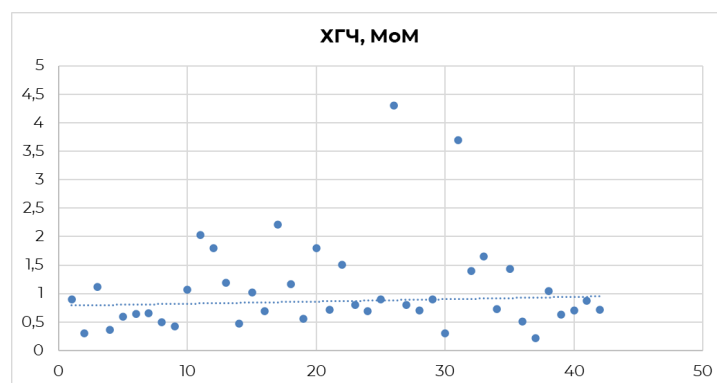


Рис. 3. Значения уровня в-ХГЧ (МоМ), полученные при первом пренатальном скрининге

У пациенток с высокой степенью перинатального риска (5,8% (9)) значения β -ХГЧ и РАРР-А были ниже 0,8 МоМ. Внутритробная гибель плода у таких пациенток

произошла на ранних сроках 22-28 недель и 29-33,6 недели и обусловлена первичной плацентарной недостаточностью, ассоциированной с соматическими заболеваниями матери. У пациенток с низкой степенью перинатального (12 (7,74%) риска содержание плацентарных белков β -ХГЧ и РАРР-А варьировало в большинстве случаев от 0,8 до 1,5 МоМ и антенатальная гибель плода произошла на доношенном сроке. Пациенток с средним перинатальным риском было 10,32% (16).

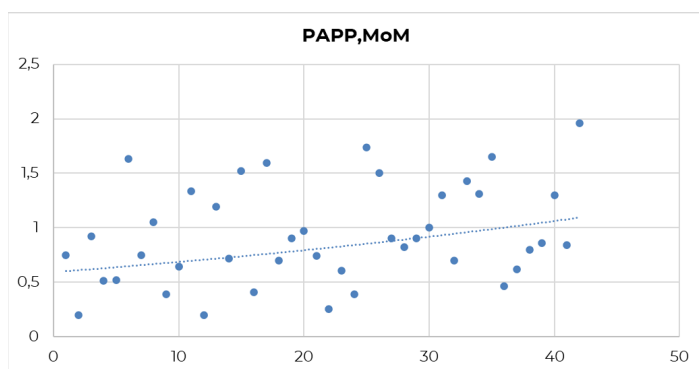


Рис. 4. Значения уровня РАРР-А (МоМ), полученные при первом пренатальном скрининге

Антенатальная гибель плода на сроке 22-28 недель сопровождалась морфологическими признаками первичной декомпенсированной плацентарной недостаточности. Сосудистые острые поражения плаценты выявлены в 90%, острые воспалительно-иммунные процессы (интервиллизит, хориоамнионит) – в 60%, хронические воспалительно-иммунные процессы – в 9%. У пациенток с низкой степенью перинатального риска антенатальная гибель плода произошла на доношенном сроке и сопровождалась длительной сосудистой дисфункцией плаценты с преобладанием инфекционного генеза. Регрессионный статистический анализ показал, что имеется положительная связь между уровнем РАРР-А и β -ХГЧ, сроком антенатальной гибели плода ($r=0.61$) и морфологической структурой плацентарного дерева. Чем ниже уровень РАРР-А, тем на более ранних сроках происходила внутриутробная смерть плода.

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные показывают,

что пациентки с биохимическими признаками изменения процессов инвазии трофобласта в стенке спиральных артерий и нарушения функции хориона имеют высокий риск развития декомпенсированной плацентарной недостаточности. Как правило, у данных пациенток антенатальная гибель плода происходит на сроках 22-28 и 29-33,6 недель. Дальнейшее изучение возможности прогнозирования плацентарной дисфункции по концентрации сывороточных белков РАРР-А и β -ХГЧ является перспективной и эффективной возможностью прогноза антенатальной гибели плода и возможности обеспечения профилактики неблагоприятных исходов в различных группах перинатального риска.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Иванова О.Ю. – литературная обработка.

Рубцова А.С. – статистическая обработка и сбор материала, дизайн работы.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Павлова Л.П., Палинка Г.К., Рябцева И.Т., Тарасова М.А. *Акушерство: 10-е издание*. Москва: ГЭОТАР Медиа, 2019. 529 с.
2. Гайнанова Н.Н., Головченко О.В., Гомберг М.А., Гордон К.В., Гушин А.Е., Давыденко Н.Б., Добряков И.В., Дьяконов С.А., Емельяненко Е.С., Жаркин Н.А., Зазерская И.Е., Замалева Р.С., Иванов А.В., Каткова Н.Ю., Князев С.А., Кузнецова И.В., Кукарская И.И., Лебеденко Е.Ю., Логутова Л.С., Маклецова С.А., Мальгина Г.Б., Мартиросян С.В., Минга-лёва Н.В., Михайлов А.В., Молчанова И.В.,

- Олина А.А., Пенжоян Г.А., Перевозкина О.В., Петрухин В.А., Попандопуло В.А., Посисеева Л.В., Раевская О.А., Роговская С.И., Рымашевский А.Н., Савельева И.В., Савичева А.М., Сахаутдинова И.В., Селихова М.С., Синчихин С.П., Стуков Н.И., Тетелютина Ф.К., Ткаченко Л.В., Фаткуллин И.Ф., Хамошина М.Б., Хрянин А.А., Цхай В.Б., Шестакова И.Г., Шилин Д.Е., Ящук А.Г. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.1. Москва: Редакция журнала STATUSPRAESENS, 2024. 124 с.
3. Иванова О.Ю., Коростелева Е.С., Пономарева Н.А., Хруслов М.В. Возможности прогнозирования рецидива потери плода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(5):18-23. DOI: 10.17116/rosakushn20191905118. EDN: PVNQGM.
 4. Иванова О.Ю., Коростелева Е.С., Рубцова А.С. Клинические, биохимические и морфологические предикторы антенатальной гибели плода. *INNOVA*. 2023;9(3):33-41. EDN: TKCYGZ.
 5. Милованов А.П. Патология системы мать – плацента – плод. *Руководство для врачей*. Москва: Медицина, 1999. 448 с.
 6. Пестрикова Т.Ю., Ткаченко В.А., Юрасова Е.А. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(1):5-15. EDN: ODPZPZ.
 7. Свирава А.М. Плацентарная недостаточность: влияние на развития плода и отдаленные последствия. *Научный сетевой журнал «Столыпинский вестник»*. 2022;4(5):2740-2751. EDN: XPZQMR.
 8. AMARK H., WESTGREN M., SIROTKINA M., HULTHÉN VARLI I., PERSSON M., PAPADOGI-ANNAKIS N. MATERNAL OBESITY AND STILL-BIRTH AT TERM; PLACENTAL PATHOLOGY-A CASE CONTROL STUDY. *PLOS ONE*. 2021;16(4): E0250983. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0250983. PMID: 33930082. PMCID: PMC8087010.
 9. GIBBINS K.J., PINAR H., REDDY U.M., SAADE G.R., GOLDENBERG R.L., DUDLEY D.J., DREWS-BOTSCH C., FREEDMAN A.A., DANIELS L.M., PARKER C.B., THORSTEN V., BUKOWSKI R., SILVER R.M. FINDINGS IN STILLBIRTHS ASSOCIATED WITH PLACENTAL DISEASE. *AM J PERINATOL*. 2020;37(7):708-715. DOI: 10.1055/s-0039-1688472. PMID: 31087311. PMCID: PMC6854286.
 10. XIONG Y., XIA H.X., WANG Y.S., LIN X.L., ZHU T.T., ZHAO Y., LI X.T. HIGH RISK FACTORS ANALYSIS OF STILLBIRTH. *ZHONGHUA FU CHAN KE ZA ZHI*. 2017;25;52(12):811-817. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2017.12.004. PMID: 29325264.
 11. Олина А.А., Пенжоян Г.А., Перевозкина О.В., Петрухин В.А., Попандопуло В.А., Посисеева Л.В., Раевская О.А., Роговская С.И., Рымашевский А.Н., Савельева И.В., Савичева А.М., Сахаутдинова И.В., Селихова М.С., Синчихин С.П., Стуков Н.И., Тетелютина Ф.К., Ткаченко Л.В., Фаткуллин И.Ф., Хамошина М.Б., Хрянин А.А., Цхай В.Б., Шестакова И.Г., Шилин Д.Е., Ящук А.Г. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.1. Москва: Редакция журнала STATUSPRAESENS, 2024. 124 с.