

**С.А. РЯБОВА, Ю.В. ТЕЗИКОВ, И.С. ЛИПАТОВ,
О.Б. КАЛИНКИНА, Н.В. МАРТЫНОВА**

Самарский государственный медицинский университет

**ОЦЕНКА УРОВНЯ ФЕТАЛЬНОГО ГЕМОГЛОБИНА В КАЧЕСТВЕ
ПРЕДИКТОРА ПАТОЛОГИИ ПЛОДА, АССОЦИИРОВАННОЙ
С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

В статье представлены данные по мониторингу уровня фетального гемоглобина с ранних сроков гестации. В конце I и в середине II триместров гестации у женщин, беременность которых осложнилась плацентарной недостаточностью с нарушенным состоянием плода (задержка роста и/или хроническая гипоксия плода), зафиксировано статистически значимое повышение уровня фетального гемоглобина по сравнению с контрольной группой (вероятность ошибки менее 5%). Данные, полученные в ходе исследования, диктуют необходимость определения фетального гемоглобина у беременных высокого перинатального риска в качестве критерия для прогнозирования нарушенного состояния плода, ассоциированного с плацентарной недостаточностью, начиная с I триместра гестации.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, фетальный гемоглобин, предиктор, хроническая гипоксия плода, задержка роста плода, чувствительность, специфичность

Рябова Светлана Александровна – очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1. E-mail: svetliachok1988@rambler.ru

Тезиков Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1. E-mail: yra.75@inbox.ru

Липатов Игорь Станиславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Калинкина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1. E-mail: maiorof@mail.ru

Мартынова Надежда Владимировна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1. E-mail: nadya-martynova@yandex.ru

**S.A. RYABOVA, YU.V. TEZIKOV, I.S. LIPATOV,
O.B. KALINKINA, N.V. MARTYNOV**

Samara State Medical University

**EVALUATION OF THE FETAL HEMOGLOBIN LEVEL AS A PREDICTION
OF FETAL PATHOLOGY ASSOCIATED WITH PLACENTARY
INSUFFICIENCY**

The article presents data on monitoring the level of HbF since early gestation. At the end of the first and in the middle of the second trimesters of gestation, a statistically significant increase in the level of fetal hemoglobin was recorded in women whose pregnancy was complicated by placental insufficiency with a disturbed fetal condition (growth retardation and / or chronic fetal hypoxia) by contrast with the control group (error probability was less than 5%). The data obtained during the study necessitate to consider fetal hemoglobin level in high perinatal risk women as a criterion for predicting the impaired fetal condition associated with placental insufficiency. This investigation should be started in the first trimester of gestation.

Key words: placental insufficiency, fetal hemoglobin, predictor, chronic fetal hypoxia, fetal growth retardation, sensitivity, specificity

Svetlana Aleksandrovna Ryabova – Postgraduate student of the Obstetrics and Gynecology Department № 1. E-mail: svetliachok1988@rambler.ru

Yuriy Vladimirovich Tezikov – Doctor of Medicine, Head of the Obstetrics and Gynaecology Department № 1. E-mail: yra.75@inbox.ru

Igor Stanislavovich Lipatov – Doctor of Medicine, Professor, Obstetrics and Gynaecology Department № 1. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Olga Borisovna Kalinkina – Doctor of Medicine, Sciences, Professor, Obstetrics and Gynecology Department № 1. E-mail: maiorof@mail.ru

Nadezhda Vladimirovna Martinova – Resident physician, Obstetrics and Gynecology. Department №1. E-mail: nadya-martynova@yandex.ru

Здоровье плода и новорожденного во многом определяется условиями его эмбрионального развития, характером взаимоотношений с организмом матери [1, 2, 6]. На сегодняшний день чрезвычайно важным является поиск новых методов оценки состояния фетоплацентарной системы, которые позволят своевременно фиксировать морфофункциональные нарушения, приводящие к хронической гипоксии плода (ХГП) и задержке роста плода (ЗРП) [5, 9, 11]. Определение содержания плодного типа гемоглобина в динамике беременности является малоизученным, но, на наш взгляд, высокоперспективно и может более широко использоваться в практическом акушерстве, поскольку рассматривается разными авторами в качестве маркера альтерации и проницаемости плацентарной мембраны [3, 8, 10].

Цель исследования: оценка прогностического значения уровня фетального гемоглобина у беременных высокого риска развития тяжёлых форм плацентарной недостаточности.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 180 беременных женщин. Для отбора беременных в I (основную) группу (n=150) применялась прогностическая шкала факторов риска структурно-функциональных нарушений эмбрио(фето)плацентарной системы [5]. Выделение подгрупп сравнения в основной группе осуществлялось ретроспективно с учётом клинического течения беременности, состояния плода и исхода родов: 1 подгруппу составили 19 женщин с хронической плацентарной недостаточностью (ХПН) без нарушенного состояния плода; 2 подгруппу составила 131 женщина с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП (2А подгруппа – 78 беременных с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП; 2Б подгруппа – 53 беременные с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП в сочетании с умеренной или тяжёлой ПЭ). Диагностика ХПН и степени ее тяжести проводилась с применением клинической классификации, основанной на комплексной балльной шкале с расчетом итогового показателя [4, 5]. У беременных 1 подгруппы имела место I степень тяжести ПН (дисфункция плаценты); у женщин 2 подгруппы диагностирована II степень тяжести ПН (декомпенсированная ПН) и III степень тяжести ПН (прогрессирующая декомпенсированная ПН). ХПН и степень её тяжести подтверждены во всех случа-

ях морфологическим исследованием плацент [7]. II (контрольную) группу составили 30 здоровых беременных женщин с физиологическим течением гестации и нормальным развитием плода. Критерии включения в исследование: информированное согласие беременной, одноплодная беременность, пороговое значение – 7 и более баллов по прогностической оценочной шкале риска декомпенсации ПН. Критерии исключения: многоплодная беременность, врожденная патология плода.

Всем беременным в сроки 10-14 недель и 18-24 недель гестации проводилось определение уровня фракции фетального гемоглобина (HbF) на автоматическом анализаторе ABL 800 FLEX «RADIOMETER MEDICAL» (Дания). Материалом для исследования являлась капиллярная кровь, забор которой проводился натощак. ХГП во время беременности диагностировалась при наличии не менее двух критериев: 1) РСССП (реактивность сердечно-сосудистой системы плода) – 3 и менее балла, ПСП (показатель состояния плода) – 2 и более; 2) оценка по диагностической шкале степени тяжести ХПН – менее 3,5 балла; 3) степень нарушения кровотоков в маточно-плацентарно-плодовом комплексе – IB степень и более. Для диагностики ЗРП во время беременности применялись данные наружного акушерского обследования с определением окружности живота, высоты стояния дна матки; данные фетометрических показателей УЗИ во II и III триместрах гестации. Для диагностики гемодинамических нарушений проводилась УЗДГ маточного и фетального сосудистых бассейнов [1]. В работе использовались фетальный монитор «Corometrics-259» (Индия), кардиотокограф АУСП-1 (фирмы «Уникос»), ультразвуковая система «Voluson E6» (Австрия). Сразу после рождения плода осуществлялось определение показателей кислотно-основного состояния и газового статуса пуповинной крови с использованием автоматического анализатора «ABL-700» (фирма «Radiometer», Дания); оценка по шкале Apgar. Параметры физического развития новорождённых оценивали по нормативным перцентильным таблицам, массо-ростовым соотношениям [1]. Обработка результатов исследования осуществлялась на персональном компьютере AMD Athlon II в среде Windows XP с использованием программы SPSS Statistics версия 21 (лицензия № 20130626-3). В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа, логисти-

ческой регрессии, ROC-анализа, доказательной медицины. Критическое значение уровня статистической значимости, независимо от способа анализа данных, принимали менее 0,05.

Результаты и их обсуждение

Выявлено, что уже в I триместре у беременных с нарушенным состоянием «внутриутробного пациента» (2А и 2Б подгруппы) фракция плодного типа гемоглобина определяется в повышенных концентрациях, что статистически значимо при сравнении со II группой и беременными 1 подгруппы (p<0,05). Во 2А и 2Б подгруппах, начиная с 18 нед. гестации, отмечается максимальное увеличение концентрации HbF в крови женщин, что более чем в 3 раза превышает допустимые нормы (верхняя граница допустимой нормы содержания HbF в крови – 1,5%). Показатели HbF у беременных 1 подгруппы с дисфункцией плаценты (без нарушенного состояния плода) определяются в рамках референсных значений или несколько выше, но статистически значимо не отличаются от показателей у беременных II группы в 10-14 нед. (p=0,262), 18-24 нед. (p=0,521) гестации. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о фето-материнской гемотрансфузии и характеризуют повреждение и проницаемость плаценты.

Содержание фетальной фракции гемоглобина в динамике беременности в сравниваемых группах представлено в таблице 1.

Таблица 1
Содержание фетального гемоглобина в динамике беременности в сравниваемых группах (Me[Q₂₅-Q₇₅], %)

Группы беременных	Срок гестации	
	10-14 нед.	18-24 нед.
1 подгруппа (n=19)	0,9 [0,6-1,1]	1,3 [1,2-1,6]
2А подгруппа (n=78)	2,2*,**[1,9-2,6]	4,5*,**[4,1-4,8]
2Б подгруппа (n=53)	2,4*,**[2,2-2,8]	4,8*,**[4,5-4,9]
II группа (сравнения) (n=30)	1,2 [0,8-1,4]	0,8 [0,6-1,1]

* - разница статистически значима по сравнению со II группой в соответствующий срок гестации (p<0,05); ** - разница статистически значима по сравнению с 1 подгруппой в соответствующий срок гестации (p<0,05).

Корреляционный анализ показал сильную положительную ассоциативную связь динамики уровня HbF и развития ХГП и/или ЗРП (r=0,86-0,95, p<0,05).

С применением одномерного анализа рассчитана прогностическая ценность HbF в I и II триместрах гестации. В качестве конечного результата учитывался перинатальный исход – состояние новорождённого. Показатели информационной ценности плодной фракции гемоглобина у беременных высокого риска декомпенсации ХПН в I и II триместрах гестации суммированы в таблице 2.

Таблица 2
Показатели информационной ценности HbF у беременных высокого риска декомпенсации ХПН в I и II триместрах гестации

Триместр гестации	AUC	Пороговое значение bF(%)	Направление изменения	ОШ (95%ДИ)	p	Se (%)	Sp (%)
I триместр	0,789	1,55	Увеличение - плохо	4,63 (2,02-10,61)	<0,001	73	78,9
II триместр	0,813	1,75	Увеличение - плохо	2,35 (1,50-3,69)	<0,001	77,9	73,7

Показатели информационной ценности HbF у беременных высокого риска декомпенсации ХПН в I триместре гестации составили – AUC=0,789, ОШ=4,63 (95% ДИ: 2,02-10,61), p<0,001. По результатам лабораторного мониторинга в I триместре гестации, с применением ROC-анализа, рассчитано пороговое значение плодного типа гемоглобина. При повышении HbF в крови беременных выше 1,55% (пороговое значение показателя) – вероятность положительного результата (развитие в

последующем ХГП и/или ЗРП) составляет 73%, специфичность – 78,9%.

Показатели информационной ценности HbF у беременных высокого риска декомпенсации ХПН во II триместре гестации составили – AUC=0,813, ОШ=2,35 (95% ДИ: 1,50-3,69), p<0,001. Расчёт критериев прогнозирования ЗРП и/или ХГП для плодного типа гемоглобина в сроки 18-24 нед. гестации по результатам статистического анализа данных показал: в случае, если значение HbF равно или

превышает пороговое значение (1,75%), то это указывает на высокую вероятность развития или наличия ЗРП и/или ХГП с чувствительностью 77,9% и специфичностью 73,7%.

Заключение

Таким образом, полученные данные по содержанию HbF в динамике физиологической и осложнённой гестации, на наш взгляд, характеризуют патофизиологические изменения, происходящие уже в ранние сроки у беременных в эмбрио(фето)плацентарном комплексе с последующим развитием нарушенного состояния плода. Зафиксированное статистически значимое повышение HbF в крови беременной с последующим развитием нарушенного состояния плода, вероятно, обусловлено нарастающей фето-материнской гемотрансфузией и характеризует альтерацию и повышенную проницаемость хориальной (плацентарной) мембраны (эритроцит плода – эндотелиальная клетка капилляра терминальной ворсинки – базальная мембрана – цито- и синцитиотрофобласт). Разработанный лабораторный предиктор нарушенного состояния плода при ХПН может практически учитываться с I триместра гестации для стратификации беременных в группу высокого перинатального риска.

Список литературы

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200с.

2. Мартынова Н.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Овчинникова М.А., Рябова С.А. Осложнения беременности и родов у женщин с генитальным эндометриозом [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и

образования. – 2017. – № 1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26063> (дата обращения: 12.04.2017).

3. Рябова С.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Табельская Т.В. Мониторинг уровня фетального гемоглобина у беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарно недостаточности // Актуальные вопросы перспективных научных исследований. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. – 2016. – С.60-61.

4. Рябова С.А., Табельская Т.В., Фролова Н.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Иммунологически, проангиогенные и метаболические плацентарные предикторы нарушенного состояния плода при плацентарной недостаточности // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т.9. – №1(1)(18). – С.165-166.

5. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Фролова Н.А., Кутузова О.А., Приходько А.В., Рябова С.А. Информативность предикторов больших акушерских синдромов у беременных с эмбрио-плацентарной дисфункцией // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5-6. – С. 48-56.

6. Barker D.J., Thornburg K.L. The obstetric origins of health for a lifetime // Clin. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 56 (3). – P. 511-519.

7. Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N. Pathology of the Human Placenta. Springer, 2012. 941 p.

8. Fetal hemoglobin, α 1-microglobulin and hemopexin are potential predictive first trimester biomarkers for preeclampsia / U.D. Anderson [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2016. – Vol. 6 (2). – P. 103-109.

9. Gardosi J., Madurasinghe V., Williams M. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study // BMJ. – 2013. – Vol. 24. – P. 346.

10. Mamyrbayev A., Dzharkenov T. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency // Am J. Reprod Immunol. – 2016. – Vol. 76(4). – P. 299-306.

11. Marcorelles P. Placental features in intrauterine growth retardation // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2013. – Vol. 42 (8). – P. 996-1007.