

# Влияние выбора тактики родоразрешения на перинатальные исходы у беременных с преэклампсией

М.И. Грачева, профессор Н.Е. Кан, к.м.н. А.Е. Донников, профессор В.Л. Тютюнник

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявление зависимости перинатальных исходов от выбора акушерской тактики ведения беременных с преэклампсией (ПЭ) и внутриутробного состояния плода и тяжести течения ПЭ.

**Материал и методы:** в исследование вошла 181 беременная. На основании критериев включения пациентки были разделены на 2 группы. В I группу вошли 97 беременных с реализацией ПЭ на сроках от 26 нед. до 40 нед. 6 дней, во II группу — 84 условно здоровые беременные без реализации ПЭ. В дальнейшем основная группа пациенток была разделена на 2 подгруппы.

**Результаты исследования:** течение беременности при ПЭ достоверно чаще осложняется ранним токсикозом и угрозой прерывания в I триместре с формированием ретрохориальной гематомы и угрозой преждевременных родов и синдромом задержки развития плода во II и III триместрах. ПЭ характеризуется наиболее неблагоприятными перинатальными исходами в виде более низкой оценки по шкале Апгар при рождении, низкими массо-ростовыми показателями. При тяжелой ПЭ перинатальные исходы хуже по сравнению с умеренной ПЭ, что связано с более ранними сроками родоразрешения. Однако при тяжелой ПЭ до 35,5 нед. гестации может иметь место недооценка тяжести состояния плода, что проявляется более тяжелыми перинатальными исходами при кесаревом сечении в интересах матери.

**Заключение:** поскольку перинатальные исходы при родоразрешении до 35,5 нед. в интересах матери были хуже, чем при родоразрешении в интересах плода, можно сделать предположение о недооценке тяжести состояния плода при ухудшении состояния беременной. Более благоприятные перинатальные исходы при родоразрешении в интересах плода свидетельствуют об эффективности активной акушерской тактики для профилактики неонатальной заболеваемости.

**Ключевые слова:** преэклампсия, тактика родоразрешения, преждевременные роды, перинатальные исходы, асфиксия, гипоксия плода.

**Для цитирования:** Грачева М.И., Кан Н.Е., Донников А.Е., Тютюнник В.Л. Влияние выбора тактики родоразрешения на перинатальные исходы у беременных с преэклампсией // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 8(1). С. 41–44.

## ABSTRACT

Choice influence of delivery tactics on perinatal outcomes in pregnant women with preeclampsia

M.I. Gracheva, N.E. Kan, A.E. Donnikov, V.L. Tyutyunnik

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

**Aim:** to identify a dependence of perinatal outcomes on the choice of obstetric tactics for managing pregnant women with preeclampsia (PE) and intrauterine fetal state and the severity of PE.

**Patients and Methods:** 181 pregnant women were included in the study. Based on the inclusion criteria, the patients were divided into 2 groups. Group I included 97 pregnant women with the PE experience in the period from 26 weeks to 40 weeks 6 days, group II — 84 conditionally healthy pregnant women without the PE experience. Subsequently, the main group of patients was divided into 2 subgroups.

**Results:** pregnancy during PE is significantly more likely to be complicated by early toxicosis and threatened miscarriage in the first trimester with a subchorionic hematoma formation, threatened preterm labor and fetal growth retardation in the second and third trimesters. PE is characterized by the most unfavorable perinatal outcomes in the form of lower Apgar score at birth, low mass-growth indices.

In severe PE, perinatal outcomes are worse than during moderate PE, which is associated with preterm delivery periods. However, in severe PE up to 35.5 weeks of gestation, a severity underestimation of the fetus condition may occur, which is manifested with more severe perinatal outcomes during caesarean section for mothers.

**Conclusion:** since the perinatal outcomes during delivery up to 35.5 weeks for mothers were worse than during delivery for the fetus, it can be assumed that the severity of the fetus condition is underestimated when the state of the pregnant woman worsens. More favorable perinatal outcomes during delivery for the fetus indicate the effectiveness of active obstetric tactics for the prevention of neonatal morbidity.

**Key words:** preeclampsia, delivery tactics, preterm labor, perinatal outcomes, asphyxia, fetal hypoxia.

**For citation:** Gracheva M.I., Kan N.E., Donnikov A.E., Tyutyunnik V.L. Choice influence of delivery tactics on perinatal outcomes in pregnant women with preeclampsia // RMJ. Medical Review. 2018. № 8(1). P. 41–44.

## ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) является полиорганным нарушением, возникающим на ранних стадиях беременности и ведущим к большому числу случаев материнской заболеваемости и смертности [1–3]. Хотя до сих пор имеется много неразрешенных вопросов, патофизиология ПЭ, вероятно, связана как с материнским, так и с фетальным/плацентарным факторами.

Аномалия в развитии сосудистой системы плаценты на ранней стадии беременности считается основной причиной недостаточного плацентарного кровоснабжения/гипоксии/ишемии, которые затем приводят к высвобождению различных факторов в систему кровообращения матери, что изменяет системную функцию эндотелия и вызывает гипертензию и другие проявления заболевания. Хотя считается, что ключевую роль в данном процессе играет аномальное ремоделирование спиральных артерий, лежащие в основе этого клеточные и молекулярные механизмы остаются неясными [4].

ПЭ можно подразделить на два вида: с ранним и поздним началом. Широко признано, что данные виды ПЭ представляют собой разные формы заболевания. Ранняя ПЭ, при которой заболевание развивается до 34-й нед. беременности, обычно связана с внутриутробной задержкой развития плода, неблагоприятными исходами для матери и новорожденного. И наоборот, поздняя ПЭ, развивающаяся на 34-й нед. или позднее, в основном связана с умеренной формой заболевания матери и низкой степенью вовлеченности плода. Перинатальные исходы при поздней ПЭ обычно благоприятны [5–7].

**Цель исследования:** выявление зависимости перинатальных исходов от выбора акушерской тактики ведения беременных с ПЭ и внутриутробного состояния плода и тяжести течения ПЭ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Согласно поставленной цели было выполнено проспективное исследование «случай-контроль», в которое вошла 181 беременная. На основании критериев включения пациентки были разделены на 2 группы. В I группу вошли 97 беременных с реализацией ПЭ на сроках от 26 нед. до 40 нед. 6 дней, во II группу — 84 условно здоровые беременные без реализации ПЭ. Возраст обследованных беременных варьировал в пределах от 20 до 40 лет. Возраст обследованных женщин с ПЭ составил 32,7 (32,7–36,0 лет), в группе сравнения 33,0 (31,0–35,3 года). Индекс массы тела (ИМТ) в I группе составил  $30,55 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup>, во II группе —  $26,76 \pm 2,9$  кг/м<sup>2</sup>.

Был выполнен анализ клинических данных, особенностей протекания беременности и ее исходов для матери, плода и новорожденного.

Критерии включения: одноплодная беременность, добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании.

Критерии исключения: тяжелая экстрагенитальная патология, многоплодная беременность, пороки развития плода.

Все беременные женщины, ранее обследованные по стандартной утвержденной схеме, при письменном добровольном согласии на участие в научном исследовании включались в данное исследование накануне родоразрешения.

Диагностика ПЭ основывалась на Международной статистической классификации болезней (МКБ) и соответ-

ствовала критериям, разработанным Европейским обществом по изучению артериальной гипертензии (АГ):

- существовавшая ранее;
- гестационная АГ;
- преэклампсия;
- существовавшая ранее АГ с гестационной гипертензией и протеинурией;
- неподдающаяся классификации АГ.

Признаки ПЭ-гипертензии: артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт. ст. и протеинурия (содержание белка выше 0,3 г в суточной моче). Степень тяжести ПЭ оценивали на основании объективных показателей и клинического состояния пациентки.

В группу пациенток с умеренной ПЭ были включены беременные с артериальным давлением 140–160/90 мм рт. ст., с протеинурией более 0,3 г/сут, но менее 2 г/сут.

В группу пациенток с тяжелой ПЭ включены беременные с артериальным давлением 160/110 мм рт. ст. и более, с протеинурией более 2 г/сут.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического анализа для Microsoft Office Excel 2007 и пакета MedCalc 12 для Windows 7.

На персональном компьютере при помощи программного обеспечения SPSS Statistics 21 for Windows выполнялась статистическая обработка полученных данных. На первом этапе определялась статистическая шкала имеющихся переменных: номинальная, порядковая или интервальная. В большинстве случаев были применены методы непараметрической статистики.

Медиана (Me) была выбрана в качестве меры центральной тенденции количественных признаков. В качестве интервальной оценки были использованы верхний (H) и нижний (L) квартили. Результаты отображались в виде Me (L–H).

С целью сравнения групп применяли такие непараметрические тесты, как: тест Уайта для малых выборок, U-тест Вилкоксона — Манна — Уитни для несвязанных совокупностей при сравнении 2 независимых выборок, ранговый коэффициент корреляции по Спирмену.

Вероятность ошибки (p) рассчитывалась при оценке достоверности определенных различий между средними значениями выборок и достоверности корреляции. Вероятность ошибки  $p \leq 0,05$  принималась за значимую;  $p \leq 0,01$  — за очень значимую,  $p \leq 0,001$  — за максимально значимую. Критерий  $\chi^2$  был использован для определения статистической значимости различий частот аллелей и генотипов в исследуемых группах.

Версия 4.2 программы Haploview использовалась для анализа неравновесности сцепления. Подготовка данных осуществлялась с помощью SNP\_tools версии 1.61 для программы MS Excel.

Программа WINPEPI версии 10.7 использовалась для сравнения частот. При малых выборках определение статистической значимости различий проводили при помощи критерия  $\chi^2$  и критерия Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении сравнительного анализа ИМТ в обследованных группах были выявлены статистически значимые различия между I и II группами. Так, обследованные беременные женщины из группы сравнения имели меньший ИМТ, чем женщины с ПЭ ( $p < 0,05$ ).

Нарушение жирового обмена достоверно чаще встречалось в I группе (ПЭ) (32%,  $n=31$ ) по сравнению со II группой (сравнения) (3,5%,  $n=3$ ) ( $p<0,01$ ).

Статистически значимые различия между группами были получены в результате изучения частоты соматической патологии. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы превалировала вегетососудистая дистония по гипертоническому типу, статистически значимо чаще встречаясь в I группе (ПЭ) по сравнению со II группой (сравнения) ( $p<0,01$ ). В целом пациентки с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в I группе составили 25,8% ( $n=25$ ) и не встречались в группе сравнения.

При анализе частоты встречаемости таких состояний, как искусственный аборт, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся и внематочная беременность в анамнезе, достоверных различий между изучаемыми группами не выявлено.

В группе с ПЭ чаще встречался синдром задержки развития плода (СЗРП) в анамнезе по сравнению со II группой (5,2% ( $n=5$ ) и 1,2% ( $n=1$ ) соответственно), однако достоверных различий не получено. Преждевременные роды в анамнезе регистрировались статистически значимо чаще в группе с ПЭ (18,6%,  $n=18$ ) по сравнению со II группой (3,5%,  $n=3$ ) ( $p<0,01$ ).

Таким образом, беременные с ПЭ достоверно чаще имели высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний, отягощенный соматический и акушерский анамнез.

На втором этапе нашего исследования было проведено углубленное сравнение течения беременности у пациенток I группы, образовавших две подгруппы: с тяжелой ПЭ ( $n=41$ ) и умеренной ПЭ ( $n=56$ ), с течением беременности у пациенток II группы (сравнения) ( $n=84$ ).

При анализе течения беременности в I триместре отмечено, что ранний токсикоз достоверно чаще встречался в подгруппах с ПЭ. В подгруппах с тяжелой ПЭ (34,1%,  $n=14$ ) и умеренной ПЭ (26,8%,  $n=15$ ) ранний токсикоз регистрировался статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (16,7%,  $n=14$ ) ( $p<0,01$ ).

Угроза прерывания беременности была зарегистрирована в подгруппе с тяжелой ПЭ в 36,6% ( $n=15$ ) случаев ( $p<0,01$ ) и в подгруппе с умеренной ПЭ в 23,2% ( $n=13$ ) ( $p<0,05$ ), что было достоверно выше, чем в группе сравнения (10,7%,  $n=9$ ).

Такое осложнение беременности, как ретрохориальная гематома, встречалось статистически значимо чаще в подгруппе с тяжелой ПЭ, чем в группе сравнения (24,4% ( $n=10$ ) и 8,3% ( $n=7$ ) соответственно) ( $p<0,01$ ).

Во II триместре угроза прерывания беременности и истмико-цервикальной недостаточности примерно с одинаковой частотой отмечены во всех подгруппах.

Частота отеков была статистически значимо выше в подгруппах с ПЭ (31,7% ( $n=13$ ) и 21,4% ( $n=12$ )) по сравнению со II группой, в которой отеки были зафиксированы в 2,4% ( $n=2$ ) случаев ( $p<0,01$ ).

Отмечается статистически значимая частота СЗРП в подгруппе с тяжелой ПЭ — у 34,1% ( $n=14$ ) беременных — по сравнению с подгруппой с умеренной ПЭ (5,4%,  $n=3$ ) и II группой (сравнения), где СЗРП не встречался ( $p<0,01$ ).

В III триместре беременности, наряду с равной частотой АГ и значимой протеинурией, в 100% случаев отмечалась статистически значимо более высокая частота нарушений кровотока по данным УЗ-доплерометрии плода в подгруппе с тяжелой ПЭ — у 46,3% ( $n=19$ ) женщин, чем в подгруппе

с умеренной ПЭ (12,5%,  $n=7$ ) ( $p<0,01$ ). При этом в подгруппе с умеренной ПЭ частота нарушений фетоплацентарного кровотока и маточно-плацентарного кровотока была также достоверно выше, чем в II группе ( $p<0,05$ ). В подгруппе с тяжелой ПЭ статистически значимо выше была частота СЗРП — у 53,7% ( $n=22$ ), чем в подгруппе с умеренной ПЭ (12,5%,  $n=7$ ) ( $p<0,01$ ), а в подгруппе с умеренной ПЭ — достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ). Повышение уровня печеночных ферментов составило в подгруппе с тяжелой ПЭ 24,4% ( $n=10$ ) случаев, в подгруппе с умеренной ПЭ — 14,3% ( $n=8$ ), что было достоверно выше, чем в группе сравнения (2,4%,  $n=2$ ) ( $p<0,01$ ).

В III триместре частота отеков составила в подгруппе с тяжелой ПЭ 87,8% ( $n=36$ ) случаев, в подгруппе с умеренной ПЭ — 76,8% ( $n=43$ ), что было статистически выше, чем в группе сравнения (14,3%,  $n=12$ ) ( $p<0,01$ ).

Угроза преждевременных родов осложнила примерно одинаковое число беременностей во всех обследованных группах: в подгруппе с тяжелой ПЭ у 7,3% ( $n=3$ ) женщин, в подгруппе с умеренной ПЭ у 5,4% ( $n=3$ ) беременных и у 9,5% ( $n=8$ ) в группе сравнения. Частота анемии беременных была несколько выше в подгруппах с ПЭ, составив 31,7% ( $n=13$ ) и 30,4% ( $n=17$ ) случаев соответственно, а в группе сравнения встречалась лишь в 9,5% ( $n=8$ ) случаев.

При сравнительном анализе сроков родоразрешения в обследованных группах отмечено, что имеются достоверные различия между подгруппой с тяжелой ПЭ и группой сравнения ( $p<0,01$ ). Так, срок родоразрешения в подгруппе с тяжелой ПЭ был  $32,02\pm 3,05$  нед., что статистически значимо ниже по сравнению со II группой ( $39,28\pm 0,76$  нед.,  $p<0,01$ ).

Пациентки в подгруппах с ПЭ родоразрешены путем операции кесарева сечения в 100% и 58% случаев соответственно. Ранние преждевременные роды в сроке 28–33,6 нед. произошли у 30% женщин только в подгруппе с тяжелой ПЭ ( $p<0,01$ ), роды в сроке 34–36,6 нед. — у 40,7% женщин в подгруппе с тяжелой ПЭ, что достоверно выше, чем в подгруппе с умеренной ПЭ (17,8%) ( $p<0,01$ ). В то же время в подгруппе с умеренной ПЭ роды в этом сроке достоверно чаще встречались по сравнению со II группой ( $p<0,01$ ). Своевременные роды (при сроке больше 37 нед.) зарегистрированы у 12 женщин из подгруппы с тяжелой ПЭ. В группе сравнения в 100% беременные были родоразрешены на сроках от 38 нед. до 41 нед. Таким образом, своевременные роды в подгруппе с умеренной ПЭ встречались статистически значимо чаще, чем в подгруппе с тяжелой ПЭ ( $p<0,01$ ).

Очевидно, что перинатальные исходы при ПЭ будут зависеть от множества взаимосвязанных факторов, основные из которых срок и метод родоразрешения, которые, в свою очередь, во многом определяются тяжестью ПЭ. Неонатальные исходы в подгруппе с умеренной ПЭ сопоставимы с группой сравнения, частота рождения здоровых детей достигает 80%, что связано с более поздними сроками родоразрешения, более редким сочетанием умеренной ПЭ с СЗРП.

При сравнительном анализе сроков родоразрешения в обследованных группах отмечено, что имеются достоверные различия между подгруппой с тяжелой ПЭ и группой сравнения ( $p<0,01$ ). Так, срок родоразрешения в подгруппе с тяжелой ПЭ был  $32,02\pm 3,05$  нед., что статистически значимо ниже по сравнению со II группой ( $39,28\pm 0,76$  нед.,  $p<0,01$ ).

Необходимость экстренного родоразрешения в подгруппах с ПЭ была обусловлена выраженными нару-



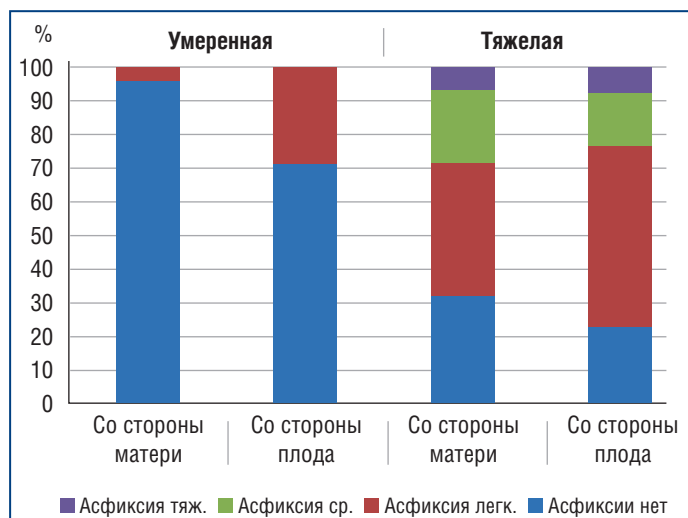
шениями состояния плода, такими как отрицательный или «нулевой» кровоток, по данным доплерометрии, нарастанием тяжести ПЭ, отсутствием эффекта от проводимой антигипертензивной терапии и присоединением неврологической симптоматики и составила 100% и 58% соответственно.

Принимая во внимание большую долю оперативного родоразрешения среди пациенток с ПЭ, достигающей 100% в подгруппе с тяжелой ПЭ, особый интерес представляло проведение углубленного анализа взаимозависимости показаний к оперативному родоразрешению и перинатальных исходов (рис. 1).

Поэтому было необходимо по возможности минимизировать влияние этих побочных мешающих факторов (конфаундеров). Была сформирована подгруппа беременных, родоразрешенных оперативным путем в срок до 35,5 нед. Это позволило добиться сопоставимой структуры показаний к операции кесарева сечения, что было необходимо для дальнейшего анализа. В результате доля родоразрешений в интересах матери была одинаковой как при умеренной, так и при тяжелой ПЭ, что явилось косвенным подтверждением адекватности формирования этой подвыборки. Далее анализ проводился раздельно в зависимости от ведущего показания к оперативному родоразрешению, что позволило свести к минимуму влияние этого конфаундера. Медиана сроков родоразрешения в этих подгруппах была сопоставима, что позволило в дальнейшем оценить перинатальные исходы и ряд лабораторных показателей.

Следствием проведенного отбора явилось сокращение исходной выборки и снижение мощности исследования. Поэтому по ряду исходов не было достигнуто статистической значимости. Тем не менее частота и тяжесть респираторных нарушений у новорожденных явились информативным показателем для анализа. Поскольку развитию асфиксии новорожденного способствуют наличие экстрагенитальной патологии у беременной [8] и сходные тенденции были получены по другим, более редким перинатальным исходам (респираторный дистресс-синдром, внутриутробные инфекции), это позволило сделать вывод о наличии общих неспецифических причин. Важно понимать, что чаще всего асфиксия новорожденных является следствием гипоксии плода во время беременности. По данным обследования 2293 беременных, только в 37,6% случаев причиной асфиксии новорожденного были осложнения в родах [8, 9]. Среди причин асфиксии новорожденных отмечают нарушение микроциркуляции в системе «мать — плацента — плод» с формированием внутриутробной гипоксии [9], что, очевидно, имеет место при ПЭ. В другой работе выделяется 23 признака, ассоциированных с асфиксией новорожденных [10]. Среди них, в частности, показатели венозного кровотока в системе «мать — плод», показатели артериального кровотока в системе «мать — плацента — плод», пропорциональность развития плода, структурные особенности плаценты.

Между тяжестью состояния новорожденного и наличием эклампсии различной степени тяжести обнаружено существование средней корреляционной связи. В нашем исследовании изучение частоты соматической патологии выявило статистически значимые различия между группами с ПЭ и контрольной по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, таким как вегетососудистая дистония по гипертоническому типу, которые статистически значимо чаще встречались в группе с ПЭ, чем во II группе (сравне-



**Рис. 1.** Взаимозависимость структуры показаний к оперативному родоразрешению и тяжести состояния новорожденного в исследуемых группах

ния) ( $p < 0,01$ ). Заболевания сердечно-сосудистой системы в I группе составили 25,8% и не встречались во II группе.

В то же время факторами риска пневмонии у новорожденных являются плацентарная недостаточность и кесарево сечение, а асфиксия — спусковым механизмом, запускающим патологический процесс в легких [11]. В нашем исследовании частота внутриутробной инфекции, основу которой составляла пневмония, также имела тенденцию к повышению в группе с ПЭ.

Поскольку перинатальные исходы при родоразрешении до 35,5 нед. в интересах матери были хуже, чем при родоразрешении в интересах плода, можно сделать предположение о недооценке тяжести состояния плода при ухудшении состояния беременной. Это согласуется с мнением ряда авторов [12, 13]. Более благоприятные перинатальные исходы при родоразрешении в интересах плода свидетельствуют об эффективности активной акушерской тактики для профилактики неонатальной заболеваемости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системная воспалительная реакция в сосудистом русле плода, развивающаяся при тяжелой форме ПЭ, находясь в большинстве случаев в компенсаторном состоянии, не может быть в полной мере диагностирована современными инструментальными методами исследования, визуализирующими изменения на территории плода только в стадии декомпенсации.

Таким образом, можно предположить, что диагностика внутриутробного состояния плода не может в полной мере отобразить реальную картину его состояния при тяжелой ПЭ и требует дальнейшего научного изучения в этом направлении и разработки новых неинвазивных диагностических и прогностических тестов, отображающих состояние плода и фетоплацентарного комплекса при тяжелой ПЭ. Поиск наиболее оптимальных маркеров состояния фетоплацентарного комплекса, в т. ч. при ПЭ, является одной из актуальных задач современного акушерства.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>