

Статья поступила в редакцию 5.02.2024 г.

Лазарева А.Ю., Фаткуллина И.Б., Далаева Т.Х., Гареев Е.М.
Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

Акушерские кровотечения, связанные с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП), занимают лидирующие позиции в структуре массивных кровотечений, материнской и младенческой смертности, имеют возрастающую актуальность в связи с ростом числа беременных с симптомокомплексом ишемической болезни плаценты. Отслойка плаценты – всегда внезапная и трудноуправляемая ситуация, а последствия катастрофичны, поэтому так важно понимание предикторов и прогнозирование данного осложнения гестационного процесса.

Цель – сообщение о новом методе прогноза склонности к преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП).

Материалы и методы. Проведено антенатальное обследование по 169 параметрам, отражающим различные аспекты состояния беременных. Для создания таблицы, позволяющей прогнозировать ПОНРП, использовался метод последовательного анализа Вальда. Первоначально с помощью критерия χ^2 Пирсона и коэффициента корреляции Фишера (ϕ) осуществлялась оценка значимости и степени связи встречаемости таких состояний или градаций признака с возникновением или отсутствием отслойки. Было отобрано 16 параметров, для которых коэффициент Фишера оказался значимым и превышал 0,35. Для них осуществлялся расчет «отношения шансов» (OR) и его 95% доверительных границ, а также расчет диагностических коэффициентов для наличия или отсутствия «фактора риска».

Результаты. Отобранные признаки, рассматриваемые как предикторы ПОНРП, были сведены в прогностическую таблицу и снабжены диагностическими коэффициентами. При наличии у пациентки проверяемого признака ставится ДК+, при его отсутствии – ДК-. Если алгебраическая сумма этих коэффициентов с учетом ДК, полученного на основе данных о распространенности данного заболевания, превысит +9,8, то с вероятностью 95% принимается решение о возникновении отслойки плаценты у беременной. При сумме баллов ниже -12,6 ПОНРП не наступит. Если сумма коэффициентов $\leq +9,8$ и $\geq -12,6$, то прогноз несостоятелен и никакого решения не принимается.

Заключение. Данная прогностическая таблица является «пилотным проектом» и должна пройти проверку на валидность на других выборках пациенток с целью дополнения и уточнения. Тем не менее, именно в этих целях она может использоваться в качестве инструмента для формирования групп беременных со склонностью к отслойке плаценты и осуществления своевременной маршрутизации. В ходе исследования впервые выявлена взаимосвязь между инсулинорезистентностью и отслойкой плаценты.

Ключевые слова: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП); метод Вальда; прогностическая таблица

Lazareva A.Yu., Fatkullina I.B., Dalaeva T.H., Gareev E.M.
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

THE POSSIBILITIES OF PREDICTING PREMATURE DETACHMENT OF A NORMALLY LOCATED PLACENTA

Obstetric bleeding associated with premature detachment of a normally located placenta occupies a leading position in the structure of massive bleeding, maternal and infant mortality, and is of increasing relevance due to the growth of pregnant women with a symptomatic complex of ischemic placental disease. Placental abruption is always a sudden and difficult-to-control situation, and the consequences are catastrophic, which is why it is so important to understand the predictors and predict this complication of the gestational process.

Goal. A report on a new method for predicting the tendency to premature detachment of a normally located placenta (PPRP).

Materials and methods. An antenatal examination was performed on 169 parameters reflecting various aspects of the condition of pregnant women. The Wald sequential analysis method was used to create a table that allows predicting the PPRP. Initially, using the Pearson criterion χ^2 and the Fisher correlation coefficient (ϕ), the significance and degree of association of the occurrence of such states or gradations of the trait with the occurrence or absence of detachment were assessed. 16 parameters were selected for which the Fisher coefficient was significant and exceeded 0.35. For them, the calculation of the «odds ratio» (OR) and its 95% confidence limits was carried out, as well as the calculation of diagnostic coefficients for the presence or absence of a "risk factor".

Results. The selected signs, considered as predictors of PPRP, were summarized in a prognostic table and provided with diagnostic coefficients. If the patient has a verifiable sign, DC+ is set, if it is absent, DC-. If the algebraic sum of these

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-2-71-75



RPDKPI

Лазарева А.Ю., Фаткуллина И.Б., Далаева Т.Х., Гареев Е.М. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №2(97). С. 71-75.



coefficients, taking into account the DC obtained on the basis of data on the prevalence of this disease, exceeds +9.8, then a 95% probability of a decision is made about the occurrence of placental abruption in a pregnant woman. If the total score is below -12.6, there will be no loss. If the sum of the coefficients is $\leq +9.8$ and ≥ -12.6 , then the forecast is invalid and no decision is made.

Conclusion. This prognostic table is a «pilot project» and should be checked for validity in other patient samples in order to supplement and clarify. Nevertheless, it is for these purposes that it can be used as a tool for forming groups of pregnant women with a tendency to placental abruption and to carry out timely routing. During the study, the relationship between insulin resistance and placental abruption was revealed for the first time.

Keywords: premature detachment of a normally located placenta (PPRP); Wald's method; prognostic table

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) — грозное осложнение гестационного процесса. ПОНРП нечастое явление в популяции, по данным литературных источников, частота преждевременной отслойки плаценты в Российской Федерации составляет 0,3–0,4 %, в США — до 1 % всех родов [1, 2]. Тотальные отслойки плаценты, при которых объем кровопотери превышал 1000 мл, по данным С. Ananth и соавт, составили 0,65 % ПОНРП — это всегда внезапное и труднопрогнозируемое событие с неблагоприятными исходами как для матери, так и для плода. При этом уровень материнской летальности составляет 1,6–15,6 %. Перинатальная смертность составляет 200–350 %, обусловлена дистрессом плода и «незрелостью» плода [2].

В структуре причин «near-miss» ПОНРП ежегодно занимает лидирующие позиции и влечет за собой ряд грозных осложнений, таких как геморрагических шок и синдром внутрисосудистого диссеминированного свертывания, а также формирование матки Кувелера, что приводит к необходимости выполнения оргоаноносящих операций у женщин репродуктивного возраста [3]. Кроме того, имеют место неблагоприятные исходы для плода, вплоть до антенатальной гибели. К тому же в литературе имеются данные, что женщины, перенесшие отслойку плаценты, больше подвержены развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы в будущем [4, 5].

Родоразрешение при ПОНРП абдоминальным путем должно быть выполнено в кратчайшие сроки в интересах матери и плода. Так, по данным современных клинических рекомендаций, кесарево сечение при отслойке плаценты относится к первой категории неотложности [6].

Экстренное родоразрешение и доступность реанимационной помощи как для матери, так и для новорожденного — залог успеха, поэтому важно прогнозирование, управление рисками и маршрутизация беременных высокого риска по данной патологии в стационары третьего уровня для оказания быстрой и качественной медицинской помощи.

Для адекватного прогнозирования ПОНРП необходимо принимать во внимание предикторы данного состояния, поскольку они лежат в основе этиопатогенеза. На сегодняшний день в литературе описано множество predisposing факторов отслойки плаценты. Традиционно выделяют гипертензивные расстройства, особенно специфическое для беременности состояние — преэклампсия; тромбофилии (врожденные в виде мутаций генов гемостаза, приобретенные — антифосфолипидный син-

дром); наличие рубца на матке; никотиновая и наркотическая зависимости; макросомия плода, многоплодие и многоводие; а также преждевременный разрыв плодных оболочек и хориоамнионит [4].

Цель исследования — создание прогностической таблицы для выявления склонности к отслойке нормально расположенной плаценты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было сформировано две группы: основная группа из 46 пациенток с уже свершившейся отслойкой и контрольная группа из 41 пациентки без отслойки. Было проведено антенатальное обследование по 169 параметрам, отражающим самые различные аспекты состояния беременных, в том числе данные анамнеза жизни, течение настоящей беременности и клиничко-лабораторное обследование. Возраст пациенток варьировал от 18 до 48 лет, причем средний возраст в обеих группах практически совпал (30 ± 7 лет и 31 ± 5 лет) и значимо не различался ($p > 0,61$).

Далее для создания прогностической таблицы оценки склонности к ПОНРП использовался метод последовательного анализа Вальда [7]. Предварительно для всех параметров с помощью критерия χ^2 Пирсона и коэффициента корреляции Фишера (ϕ) осуществлялась оценка значимости и степени связи встречаемости состояний или градаций признака, который мог бы рассматриваться в качестве «фактора риска», и наличия или отсутствия отслойки [8]. С наличием или отсутствием отслойки значимо и достаточно тесно связанными ($\phi > 0,35$) для построения прогностических таблиц оказались 16 параметров. Для них осуществлялся расчет «отношения шансов» (Odds Ratio — OR) и его 95% доверительных границ [9], а также расчет диагностических коэффициентов [10] для наличия фактора риска (ДК+) и его отсутствия (ДК–). Построение базы данных и необходимые математико-статистические расчеты осуществлялись в модулях программного пакета Statistica 10 [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе факторного анализа из 167 параметров, которые включали данные анамнеза и клиничко-лабораторных исследований, были отобраны 16 статистически значимых. При этом эмпирические данные свидетельствуют о том, что выделенные факторы риска влияют на вероятность развития ПОНРП. В блоке предикторов ПОНРП, которые осложняли

течение настоящей беременности, оценивалось наличие ретрохориальной гематомы на ранних сроках беременности, угрозы преждевременных родов. Кроме того, проведена оценка пульсационного индекса в маточных артериях на первом ультразвуковом скрининге, его повышение расценивалось как предиктор ПОНРП. Ретроспективно в рамках блока пренатального биохимического скрининга оценивался уровень протеина, ассоциированного с беременностью А (РАРР-А) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), а также производилась оценка наличия риска развития преэклампсии, рассчитанного на сроке 8-14 недель с помощью программы ASTRAIA, разработанной Фондом Медицины Плода (Fetal Medicine Foundation – FMF). Лабораторно был оценен уровень D-димеров, холестерина и лейкоцитов в крови; в моче определяли уровень белка. Методом ультразвуковой доплерометрии оценивались пульсационный индекс в пуповинных артериях, церебро-плацентарное отношение, рассчитанное как отношение индекса периферической сосудистой резистентности в средней мозговой артерии плода к таковому в пуповинной артерии [12] согласно процентильным шкалам [13], а также регистрировалось наличие критических нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод, в том числе нулевой и реверсный кровоток. У беременных оценивались показатели инсулинорезистентности – уровень глюкозы крови, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) по формуле, инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5 [14], а также фенотипические проявления нарушения толерантности к глюкозе в виде негроидного акантоза. Негроидный акантоз (acanthosis nigricans) или пигментная сосочковая дистрофия кожи – это ворсинчато-бородавчатое разрастание и гиперпигментация кожного покрова, обычно расположенная в складках тела.

Вышеописанные параметры ранжированы в приведенной ниже прогностической таблице.

Поскольку по литературным данным [1] частота возникновения ПОНРП составляет 0,3-0,4 %, то ДК

по соотношению шансов составляет –24. При вероятности «ошибки первого рода» 0,05 и «ошибки второго рода» 0,1 решение о склонности к отслойке с вероятностью 95% принимается, если алгебраическая сумма баллов всех диагностических коэффициентов (ДК, ДК+ и ДК–) составит более +9,8, и если окажется меньше –12,6, то не принимается. При сумме баллов меньше или равно +9,8 и больше или равно –12,6 прогноз несостоятелен и никакого решения не принимается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данному исследованию, в качестве предикторов отслойки плаценты выступают состояния, ассоциированные с плацентарной недостаточностью, гиперкоагуляцией. Доказано, что ишемическая болезнь плаценты лежит в основе больших акушерских синдромов (замедление темпов роста плода, преэклампсия, отслойка плаценты) и в литературе этот факт часто встречается. В ходе исследования впервые выявлена взаимосвязь между инсулинорезистентностью и отслойкой плаценты. Это представляет огромный интерес, поскольку инсулинорезистентность и метаболический синдром – это бич современности.

Данная прогностическая таблица является «пилотным проектом» и должна пройти проверку на валидность на других выборках пациенток с целью дополнения и уточнения. Тем не менее, именно в этих целях она может использоваться в качестве инструмента для формирования групп беременных со склонностью к отслойке плаценты и осуществления своевременной маршрутизации.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Таблица

Прогностическая таблица для выявления склонности к преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты у беременных

Table

Prognostic table for detecting the tendency to premature detachment of a normally located placenta in pregnant women

Факторы риска		Анамnestические данные течения настоящей беременности	Данные		Показатели ультразвуковой доплерометрии	Показатели инсулино- резистентности
			пренатального скрининга	Лабораторные данные		
Ретрохориальная гематома	Есть	+6	-	-	-	-
	Нет	-9	-	-	-	-
Угроза преждевременных родов	Есть	+5	-	-	-	-
	Нет	-13	-	-	-	-
Повышение пульсационного индекса в маточных артериях	Есть	+5	-	-	-	-
	Нет	-7	-	-	-	-
Риск преэклампсии	Есть	-	+4	-	-	-
	Нет	-	-6	-	-	-

Снижение PAPP	Есть	-	+3	-	-
	Нет	-	-9	-	-
Повышение ХГЧ	Есть	-	+4	-	-
	Нет	-	-7	-	-
D-димеры	> 3.1 мкг/мл	-	-	+6	-
	< 3.1 мкг/мл	-	-	-8	-
Холестерин	> 5.8 ммоль/л	-	-	+7	-
	< 5.8 ммоль/л	-	-	-7	-
Белок в моче	> 0,3 г/л	-	-	+4	-
	< 0,3 г/л	-	-	-6	-
Лейкоциты крови	> 12×10^9 /л	-	-	+3	-
	< 12×10^9 /л	-	-	-5	-
Пулсационный индекс в пуповинных артериях	> 95 процентиля	-	-	-	+4
	< 95 процентиля	-	-	-	-3
Церебро-плацентарное отношение	< 5 процентиля	-	-	-	+5
	> 5 процентиля	-	-	-	-7
Критические плацентарные нарушения	Есть	-	-	-	+3
	Нет	-	-	-	-6
Глюкоза крови	≥ 5	-	-	-	+3
	< 5	-	-	-	-5
НОМА	≥ 2.7	-	-	-	+3
	< 2.7	-	-	-	-5
Негроидный акантоз	Есть	-	-	-	+3
	Нет	-	-	-	-7

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Obstetrics. National leadership. Short edition /ed. Aylamazyan EK, Serov VN, Radzinsky VE, Savelyeva GM. M.: GEOTAR-Media, 2021. 608 p. Russian (Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание /под ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Н. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 608 с.)
2. Anant SV, Lavery YaA, Vincileos AM, Skupski DU, Varner M, Saade G, et al. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(2): 272. e1-272. e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.069
3. Zharkin NA, Lavenyukova EM, Miroshnikov AE. Premature detachment of normally situated placenta. Epidemiology, risk factors, prognosis, outcomes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018; 18(3): 20-24. Russian (Жаркин Н.А., Лавенюкова Е.М., Мирошников А.Е. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Эпидемиология, факторы риска, прогнозирование, исходы //Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. Т. 18, № 3. С. 20-24) DOI: 10.17116/rosakush201818320-24
4. Tikkanen M, Gissler M, Metsuranta M, Luukkaala T, Hiilesmaa V, Andersson S, et al. Maternal deaths in Finland: focus on placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88(10): 1124-1127. DOI: 10.1080/00016340903214940
5. Veerbik JH, Smith JG, Koster MP, Post Whiterveer ED, Van Rijn BB, Koenen SV, Franks A. Maternal cardiovascular risk profile after placental abruption. Hypertension. 2013; 61(6): 1297-1301. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.111.00930
6. Single birth, delivery by caesarean section. ROAG Clinical Guidelines, 2021. Russian (Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. Клинические рекомендации РОАГ, 2021.)
7. Gubler EV. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. L: Medicine, 1978. 294 p. Russian (Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 294 с.)
8. Grzybowski AM. Analysis of nominal data (independent observations). *Human Ecology.* 2008; 6: 58-68. Russian (Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) //Экология человека. 2008. № 6. С. 58-68.)
9. Pavlovich TP, Cherevko AN, Labzo SS, Girko IN, Kunitskaya SV, Halamina II. Assessment of risks and chances during medical research. Minsk: BSMU, 2021. 20 p. Russian (Павлович Т.П., Черевко А.Н., Лабзо С.С., Гирко И.Н., Куницкая С.В., Халямина И.И. Оценка рисков и шансов при проведении медицинских исследований. Минск: БГМУ, 2021. 20 с.)
10. Kochubeykov BK. Biostatistics. Kazan: KSMU, 2014. 135 p. Russian (Кочубейков Б.К. Биостатистика. Казань: КГМУ, 2014. 135 с.)
11. Boev VM, Borchuk EL, Ekimov AK, Begun DN. Guidelines for the assessment of biomedical indicators using the Statistica 10 program. Orenburg, 2014. 208 p. Russian (Боев В.М., Борчук Е.Л., Екимов А.К., Бергун Д.Н. Руководство по оценке медико-биологических показателей с использованием программы Statistica 10. Оренбург, 2014. 208 с.)
12. Heidweiler-Schreurs VSA, De Boer MA, Heymans MV, Schoonmaid LJ, Bossuyt PMM, Mol BVJ, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(3): 313-322. DOI: 10.1002/uog.18809

13. Insufficient fetal growth requiring the provision of medical care to the mother (fetal growth retardation). Clinical recommendations. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022. Russian (Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом РФ. 2022.)
14. Diniz MFHS, Beleigoli AMR, Schmidt MI, Duncan BBC, Ribeiro ALP, Vidigal PG, et al. Evaluation of the model of insulin resistance homeostasis (HOMA-IR) and metabolic syndrome at the initial stage of a multicenter Brazilian cohort study: ELSA-Brasil study. *Cad Saude Publica*. 2020; 36(8): e00072120. DOI: 10.1590/0102-311X00072120

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЛАЗАРЕВА Анна Юрьевна

450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

E-mail: lazarevaayu@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ**INFORMATION ABOUT AUTHOR**

ЛАЗАРЕВА Анна Юрьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия. E-mail: lazarevaayu@mail.ru

LAZAREVA Anna Yuryevna, postgraduate student of the department of obstetrics and gynecology with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. E-mail: lazarevaayu@mail.ru

ФАТКУЛЛИНА Ирина Борисовна, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия. E-mail: fib1971@mail.ru

FATKULLINA Irina Borisovna, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. E-mail: fib1971@mail.ru

ДАЛАЕВА Танзила Хамидовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия.

DALAEVA Tanzila Khamidovna, postgraduate student of the department of obstetrics and gynecology with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

ГАРЕЕВ Евгений Мусинович, канд. биол. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия. E-mail: gem46@list.ru

GAREEV Evgeniy Musinovich, candidate of biological sciences, docent, senior researcher, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. E-mail: gem46@list.ru