Статья поступила в редакцию 25.04.2016 г.

Бельницкая О.А., Кравцова Е.С., Фильчакова О.Н., Горбачева Т.И.
Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул

ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ДЛЯ ПЛОДА ПРИ РОДОРАЗРЕШЕНИИ В СРОКЕ 41 И БОЛЕЕ НЕДЕЛЬ ПАЦИЕНТОК ВЫСОКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА

С целью выявления параклинических факторов риска неблагоприятных исходов для плода при родоразрешении при сроке 41 и более недель пациенток высокого перинатального риска проведена оценка информативности STV показателя у 240 рожениц. У 75 из них определено содержание уровня лактата и у 61 – матриксной металлопротеиназы-1 в околоплодных водах и оценена их информативность в прогнозировании исхода родов. Исследованные маркеры позволяют оценивать риск гипоксического страдания плода в первом периоде родов (лактат в амниотической жидкости + STV), а также прогнозировать патологический исход родов (матриксная металлопротеиназа-1 в амниотической жидкости) в форме церебральной ишемии у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокий перинатальный риск; новорожденный; перинатальные поражения центральной нервной системы; кардиотокография; лактат; матриксная металлопротеиназа-1.

Belnitskaya O.A., Kravtsova E.S., Filchakova O.N., Gorbacheva T.I.
Altai State Medical University, Barnaul

PARACLINICAL PREDICTORS OF UNFAVORABLE OUTCOMES FOR THE FETUS DURING DELIVERY AT 41 OR MORE WEEKS IN PATIENTS WITH HIGH PERINATAL RISK

In order to identify paraclinical risk factors for adverse outcomes for the fetus during delivery at term of 41 or more weeks of high perinatal risk patients, the STV index informativeness was evaluated in 240 pregnant women, 75 of them were determined with the content of lactate and 61 – with the matrix metalloproteinase-1 in the amniotic fluid waters and their informative value in predicting the outcome of childbirth was assessed. Studied markers allow assessing the risk of suffering hypoxia in fetal first stage of labor (amniotic fluid lactate + STV), and predict pathological outcome of birth (matrix metalloproteinase-1 in the amniotic fluid) in the form of cerebral ischemia in neonatal early neonatal period.

KEY WORDS: high perinatal risk; newborn; perinatal lesions of the central nervous system; cardiotocography; lactate; matrix metalloproteinase-1.

В настоящее время наиболее общепринятым и информативным методом оценки состояния плода в родах и его адаптационных возможностей считается кардиотокография (КТГ) [1-3]. В последнее время большое внимание уделяется показателю STV, который соединяет информацию КТГ и результаты кардиоинтервалографии [1], и позволяет более точно судить об адаптационных возможностях плода.

Для оценки состояния плода и прогноза родов для новорожденного давно изучается состав амниотической жидкости – основной среды обитания плода [4, 5]. В ситуации индукции родов при сроке 41 и более недель у пациенток с клиническими и параклиническими маркёрами плацентарной недостаточности высока вероятность гипоксии миометрия и нарушений плацентарного кровотока. Ранее было уже показано, что чрезмерная продукция матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) у новорожденных в крови ассоциирована с гипоксическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) [6-8].

Гипоксия миометрия ассоциирована с нарушением сократительной деятельности матки, снижением плацентарного кровотока и риском гипоксии плода, что сопровождается диффузией лактата в амниотическую жидкость [9]. Таким образом, уровень лактата может быть маркером внутриутробной гипоксии плода и неблагоприятного исхода родов.

Цель исследования – выявить параклинические факторы риска неблагоприятных исходов для плода при родоразрешении при сроке 41 и более недель пациенток высокого перинатального риска путем оценки информативности STV показателя и определения содержания уровня лактата и матриксной металлопротеиназы-1 в околоплодных водах, и оценить их информативность в прогнозировании исхода родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ результатов КГТ с оценкой STV показателя [9-12] в начале первого периода родов у группы пациенток высокого перинатального риска при родоразрешении в сроке 41 и более недель: 140 пациенток, родоразрешенных при индукции родов амниотомией на «зрелой» шейке матки, и 100 пациенток со спонтанным началом родовой деятельности. Критерии включения: высокий перинатальный риск (25 баллов перинатального риска и выше по шкале Радзинского В.Е., 2009). Критерии исключения: экстрагенитальные заболевания в стадии суб- и декомпенсации, преэклампсия тяжелой степени, суб- и декомпенсированное состояние плода по результатам КТГ и ДПМ.

У 75 пациенток высокого перинатального риска, находившихся на дородовой госпитализации до сроков 41 и более недель, определены уровни лактата в амниотической жидкости, полученной во время амниотомии при проведении индукции родов или в начале первого периода.

У 61 роженицы высокого перинатального риска на этапе амниотомии или излития в родах были забраны околоплодные воды для определения в них содержания матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1).

Регистрация КТГ проводилась с помощью прибора «Sonicaid TEAM».

Образцы амниотической жидкости забирали во время проведения оперативного родоразрешения или в первом периоде родов вагинальной амниотомией при раскрытии шейки матки 3-4 см. Амниотомию осуществляли при помощи иглы для проведения спинальной пункции. В образцах амниотической жидкости биохимическими методами определяли концентрации лактата и креатинина методом иммуноферментного анализа. Материалом для оценки кислотно-основного баланса и лактат-ацидоза являлась амниотическая жидкость, забор образцов которой проводился в первом периоде срочных родов в объёме не менее 5 мл с помощью амниотомии или при спонтанном излитии околоплодных вод.

Концентрацию лактата в образце амниотической жидкости определяли биохимическим методом набором Fluitest® LA на биохимическом анализаторе кинетическом АБхФк-02 на длине волны 550 нм. Принцип метода основан на ферментативной реакции превращения лактата в пируват. Получившаяся в результате перекись водорода использовалась в следующей ферментативной реакции, дающей цветное окрашивание. Лактатоксидаза расщепляла лактат на пируват и перекись водорода, которая реагировала в присутствии пероксидазы с 4-аминоантипирином, образуя красный хинониминовый краситель. Возрастание интенсивнос-

Корреспонденцию адресовать:
БЕЛЬНИЦКАЯ Ольга Александровна,
656002, г. Барнаул, ул. Профинтерна, д. 40а, кв. 4.
E-mail: belnickaya@yandex.ru

ти окраски было пропорционально концентрации лактата. Поскольку количество амниотической жидкости может значительно отличаться у разных женщин, а гипоксия плода может как повышать ее содержание, так и снижать [Brace R.A., Cheung C.Y., 2011], а также принимая во внимание, что основным источником амниотической жидкости является моча плода [Brace R.A., 1997], то для компенсации эффекта разведения производился перерасчёт содержания лактата на креатинин — основной компонент мочи плода.

Креатинин определялся биохимическим набором «Креатинин ФС» с разведением амниотической жидкости дистиллированной водой в соотношении 1 : 49. Принцип метода основан на том, что в щелочном растворе пикрата креатинин образует красно-оранжевый окрашенный комплекс. Изменение окраски за фиксированное время было пропорционально концентрации креатинина в образце. Креатинин + Пикриновая кислота > Креатинин пикратный комплекс. Для определения концентрации ММП-1 в амниотической жидкости, состоящей преимущественно из мочи плода, использовался набор для иммуноферментного анализа RayBio® ELH-MMP1-001, предназначенный для количественного определения концентрации активных и неактивных форм ММП-1 в сыворотке, плазме, супернатанте культуры клеток и моче.

Статистический анализ результатов включал методы описательной статистики и проверки статистических гипотез с использованием программ Statplus 2006 Professional Сборка 3.9.0.0, StatisticaV6.1 (BXXR006B092218FAN11) и пакета анализа программы MS Excel 2010. Для выявления диагностических порогов лабораторных маркеров, а также для их сравнения между собой, применялся графический метод построения характеристических кривых (ROC-анализ, receiver operating characteristic) с оценкой площади под кривой и ее достоверности. Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95% ДИ относительных частот. Эффект воздействия каждого конкретного клинического фактора риска гипоксического поражения ЦНС плода оценивался по величине отношения шансов (ОШ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен анализ результатов КГТ на основе STV показателя [11, 12], как наиболее объективного параклинического метода оценки состояния плода, в начале первого периода родов у 240 пациенток высокого перинатального риска при родоразрешении в сроке 41 и более недель (табл. 1).

Таблица 1
Сравнительная характеристика результатов КТГ плодов у пациенток высокого перинатального риска при сроке 41 и более недель в начале родов по результатам STV в родах в зависимости от наличия перинатальных поражений ЦНС у новорожденных

Значение STV (м/с)	Новорожденные с ПП ЦНС n = 65		Новорожденные без ПП ЦНС n = 175	
	абс.	%	абс.	%
Пограничное (4 м/с и менее) и неудовлетворительное (2,6-3,0 м/с) состояние плода	50	76,9	112	64,0
Удовлетворительное состояние плода (более 4 м/с)	15	23,1	63	36,0

Таким образом, чувствительность показателя STV по результату КТГ в начале родов в оценке риска перинатальных поражений ЦНС у новорожденного при родоразрешении в сроке 41 и более недель пациенток высокого перинатального риска не превышает 76,9 %, а специфичность даёт много ложноположительных результатов (36,0 %).

Недостаточная специфичность STV теста, проводимого перед родоразрешением в сроке 41 и более недель для прогнозирования перинатальных поражений ЦНС у новорожденных рожениц высокого перинатального риска, вызывает необходимость поиска дополнительных методов для более объективной стандартизированной оценки состояния плода.

Для этого мы оценили значение в прогнозе состояния новорожденных уровней лактата и ММП-1 в околоплодных водах, полученных при амниотомии и/или их излитии в начале родов.

Нами определены уровни лактата в амниотической жидкости, полученной во время амниотомии при проведении индукции родов или в начале первого периода, у 75 пациенток высокого перинатального риска, находившихся на дородовой госпитализации до сроков 41 и более недель. Мы оценили связь концентрации лактата в амниотической жидкости, как возможного маркера гипоксии миометрия и, соответственно, плода в течение родов с результатами определения показателей STV при проведении КТГ.

В таблице 2 представлены результаты описательной статистики исследования концентрации лактата в амниотической жидкости: средняя концентрация лактата при наличии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных была в два раза выше, чем у здоровых детей. Это позволило нам определить пороговые значения концентрации лактата в амниотической

Сведения об авторах:

БЕЛЬНИЦКАЯ Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: belnickaya@yandex.ru

КРАВЦОВА Елена Станиславовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mai: es.kravcova@yandex.ru

ФИЛЬЧАКОВА Оксана Николаевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mai: oksanfl@yandex.ru

ГОРБАЧЕВА Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: tg72@bk.ru

жидкости, как фактора риска поражений ЦНС у новорожденных (> 0,05 ммоль/л лактата на 1 мкмоль/л креатинина).

Полученные результаты мы объединили с результатами определения показателей STV у тех же плодов (табл. 1) для вычисления чувствительности и специфичности комбинации этих двух тестов (табл. 3).

Чувствительность и специфичность показателя STV, рассчитанные на 75 наблюдений, оказались идентичными таковым при расчете на всю группу пациенток высокого перинатального риска (табл. 1). Как видно из представленной таблицы 3, независимое проведение этих тестов обладает низкой чувствительностью для лактата и хорошей чувствительностью для КТГ. Однако специфичность обоих тестов незначительная.

Оказалось, что повышенные концентрации лактата в амниотической жидкости при родоразрешении в сроке 41 и более недель пациенток высокого перинатального риска в комбинации с неудовлетворительными показателями STV при кардиотокографии плодов существенно повышают как чувствительность, так и специфичность прогноза гипоксических поражений ЦНС у их новорожденных. Использование комбинации «STV более 4м/с + уровень лактата более 0,05 ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина» позволяет повысить чувствительность этих тестов в 1,14 раза, а специфичность — в 1,73 раза (табл. 4).

Сочетание STV показателя по результату кардиотокографии и концентрации лактата в амниотической жидкости является комбинированным методом прогнозирования перинатальной гипоксии плода, доступным, имеющим чувствительность 88,9 % и специфичность 86,4 %, а также безопасен как для матери, так и для плода.

У 61 роженицы высокого перинатального риска на этапе амниотомии или излития в родах были забраны околоплодные воды для определения в них содержания матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1). Мы обнаружили, что повышенные уровни ММП-1 (более 160 фг/мл на 1 мкмоль\л креатинина) в амниотической жидкости были ассоциированы с церебральной ишемией у новорожденных (p = 0,004; n = 61) (рис.).

Возможно, что источником избыточного накопления ММП-1 в амниотической жидкости является сам плод. Поскольку молекулярный вес ММП-1 составляет 54 кДа [11], это позволяет ферменту проходить почечный фильтр плода и попадать в амниотическую жидкость вместе с его мочой. Этот факт, в свою очередь, позволяет использовать ММП-1 в амниотической жидкости в качестве биомаркера для прогноза поражения центральной нервной системы у новорожденных в раннем неонатальном периоде. При этом площадь под ROC-кривой составила 0,98, чувствительность — 92 %, специфичность — 96 %.

Таблица 2
Средние концентрации лактата в амниотической жидкости рожениц в зависимости от наличия поражений ЦНС у их новорожденных

Группа	n	Среднее, ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина	Стандартное отклонение
Гипоксия плода в родах	9	0,04*	0,003
Норма	66	0,02	0,003

Примечание: *p < 0,001.

Таблица 3
Чувствительность и специфичность прогноза поражений ЦНС новорожденных на основе определения концентрации лактата в амниотической жидкости и показателей STV при кардиотокографии

Показатель	Перинатальная гипоксия (n = 9)	Здоровые новорожденные (n = 66)	Чувствительность	Специфичность
Концентрация лактата < 0,05 ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина	3 (33,3 %)	34 (51,5 %)	66,7 %	50 %
STV более 4	2 (22,2 %)	23 (35,4 %)	77,8 %	35,4 %

Таблица 4
Чувствительность и специфичность прогноза поражений ЦНС новорожденных при использовании сочетания показателей STV при кардиотокографии плода и определения концентрации лактата в амниотической жидкости

Показатель	Перинатальная гипоксия (n = 9)	Здоровые новорожденные (n = 66)	Чувствительность	Специфичность
STV менее 4 + концентрация лактата ≥ 0,05 ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина	8 (89,1 %)	15 (22,7 %)	88,9 %	86,4 %

Information about authors:

BELNITSKAYA Olga Alexandrovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: belnickaya@yandex.ru

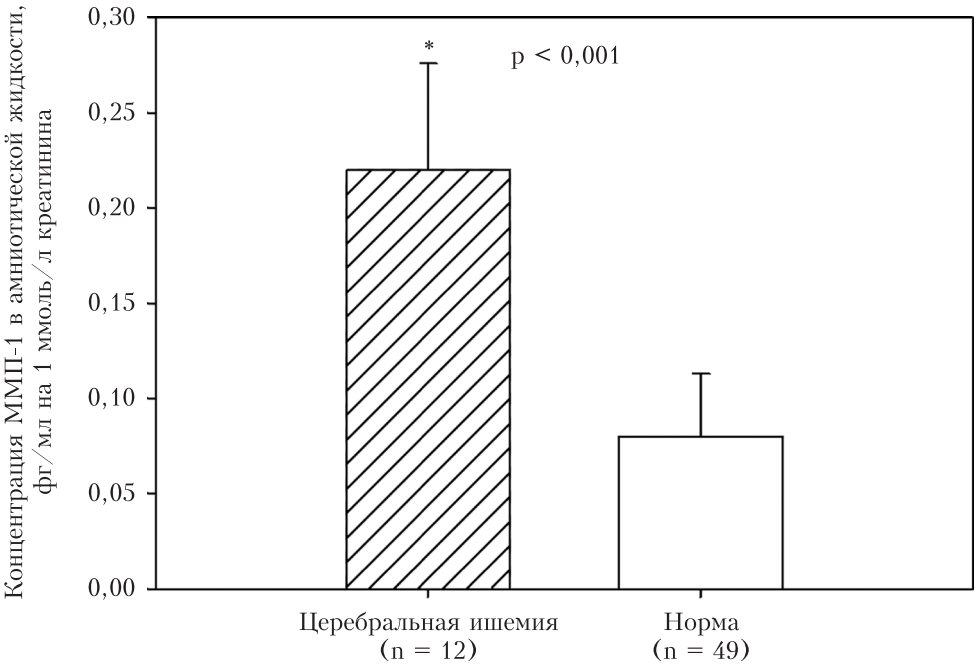
KRAVTSOVA Elena Stanislavovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mai: es.kravcova@yandex.ru

FILCHAKOVA Oxana Nikolaevna, candidate of medical sciences, assistant, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mai: oksanfl@yandex.ru

GORBACHEVA Tatjana Ivanovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: tg72@bk.ru

Рисунок
Уровень ММП–1 в амниотической жидкости рожениц в зависимости от наличия церебральной ишемии у их новорожденных

Примечание: данные представлены в виде M ± SD (средняя арифметическая ± стандартное отклонение).



Таким образом, исследованные маркеры позволяют оценивать риск гипоксического страдания плода в первом периоде родов (лактат в амниотической жидкости + STV), а также прогнозировать патологический исход родов (матриксная металлопротеиназа-1 в амниотической жидкости) в форме церебральной ишемии у новорожденных в раннем неонатальном периоде. При уровне лактата более 0,05 ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина в амниотической жидкости в сочетании с показателем STV по данным КТГ менее 4 м/с, целесообразно закончить роды оперативным путём. Определение уровня матриксной металлопротеиназы-1 более 160 фг/мл на 1 мкмоль/л креатинина в амниотической жидкости, как фактора прогноза церебральной ишемии, может расцениваться как показание к углубленному обследованию новорожденного и своевременному лечению выявленной патологии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Воскресенский, С.Л. Кардиотокография в антенатальном периоде: уч.-метод. пособие /С.Л. Воскресенский, Е.Н. Зеленко. – Минск: БелМАПО, 2011. – 59 с.
2. Гагарина, А.В. Неинвазивные методы оценки внутриплацентарного кровотока в диагностике плацентарной недостаточности /А.В. Гагарина, А.Н. Старорусская, Н.Г. Павлова //Мать и дитя: материалы 9-го Российского форума, 2-5 октября 2007 г. – М., 2007. – С. 44.
3. Тришкин, А.Г. Функциональная диагностика фетоплацентарной недостаточности /А.Г. Тришкин, Н.В. Артымук, Л.Б. Николаева //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 83-86.
4. Brace, R.A. Amniotic fluid volume and composition after fetal membrane resection in late-gestation sheep /R.A. Brace, C.Y. Cheung //J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. – 2011. – V. 50, N 6. – P. 939-942.
5. Brace, R.A. Physiology of amniotic fluid volume regulation /R.A. Brace //Clin. Obstet. Gynecol. – 1997. – V. 40, N 2. – P. 280-289.
6. Матриксные металлопротеиназы как биомаркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей /И.В. Давыдова, Г.В. Яцык, Т.В. Бершова, М.А. Басаргина, М.И. Баканов //Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 80-84.
7. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and in human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy /N. Bednarek, P. Svedin, R. Garnotel, G. Favrais, G. Loron, L. Schwendiman, H. Hagberg, P. Morville, C. Mallard, P. Gressens //Pediatr. Res. – 2012. – V. 71, N 1. – P. 63-70.
8. Yang, Y. Multiple roles of metalloproteinases in neurological disorders /Y. Yang, J.W. Hill, G.A. Rosenberg //Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. – 2011. – V. 99. – P. 241-263.
9. Akerud, H. Lactate distribution in culture medium of human myometrial biopsies incubated under different conditions /H. Akerud, G. Ronquist, E. Wiberg-Itzel //Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – V. 297. – P. 1414-1419.
10. Computerised intrapartum diagnosis of fetal hypoxia based on fetal heart rate monitoring and fetal pulse oximetry recordings utilizing wavelet analysis and neural networks /E. Salamalekis, P. Thomopoulos, D. Giannaris et al. //Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2002. – V. 109, N 10. – P. 1137-1142.
11. Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia /G. Turker et. al. //Biol. Neonate. – 2004. – V. 86, N 2. – P. 131-137.
12. Vu, T.H. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology /T.H. Vu, Z. Werb //Genes & Development. – 2000. – V. 14. – P. 2123-2133.

❊ ❊ ❊