

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА ПЛОДА ПРИ ОЦЕНКЕ ОКСИДАНТО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ НАКАНУНЕ РОДОВ**

**Кулакова В.А.<sup>1</sup>, Боташева Т.Л.<sup>1</sup>, Орлов А.В.<sup>1</sup>, Зенкина З.В.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, e-mail: firenze-06@mail.ru*

---

Проведен анализ индивидуальных особенностей оксидантно-антиоксидантного статуса беременных женщин накануне родов. Обследовано 106 женщин накануне и в 1 периоде родов и 106 новорожденных от вышеуказанных матерей. Всем беременным проводилось исследование оксидантно-антиоксидантного статуса при помощи ИФА-диагностики, ультразвуковое исследование фето-плацентарного комплекса с доплерометрическим исследованием кровотока при проведении функциональной пробы с задержкой дыхания. Состояние мозговой гемодинамики новорожденных оценивалось с помощью церебральной транскраниальной оксиметрии сразу после рождения, а также на 3 и 5 сутки. Установлено, что оксидантный статус беременных накануне родов статистически значимо влияет на состояние прооксидантной системы плода и новорожденного: выявлены средней силы ( $r>0,06$ ) и сильные ( $r>0,8$ ) связи между показателями OxyStat и SOD и показателями абсолютной насыщенности кислородом мозговой ткани новорожденного.

---

Ключевые слова: гипоксия, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, доплерометрическое исследование, церебральная транскраниальная оксиметрия.

## **PREDICTION OF HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN DAMAGE OF THE FETUS IN ASSESING THE OXIDANT STATUS OF PREGNANT WOMEN BEFORE DELIVERY**

**Kulakova V.A.<sup>1</sup>, Botasheva T.L.<sup>1</sup>, Orlov A.V.<sup>1</sup>, Zenkina Z.V.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Federal State Budget Establishment "Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics" of Ministry of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: firenze-06@mail.ru*

---

The analysis of the individual characteristics of the oxidant status of pregnant women before delivery were done. Clinical examination of 106 women before and in 1 term of labor and 106 newborns were done. Study of oxidative status, ultrasound study of fetoplacental complex with Doppler were done to all pregnant women. Study of blood flow were done during functional test with apnoe. Cerebral hemodynamic of newborns evaluated by transcranial cerebral oximetry immediately after birth, on the 3rd and 5th days. It was established that the oxidant status of pregnant women before delivery significantly affects of prooxidant system of the fetus and newborn: revealed moderate and strong correlation between OxyStat and SOD indicators and absolute oxygen saturation of the brain tissue of the newborn.

---

Keywords: hypoxia, hypoxic-ischemic lesions of the CNS, Doppler sonography study, transcranial cerebral oximetry.

Независимо от характера этиологических факторов и механизмов развития гипоксии, наиболее ранними проявлениями нарушения оксигенации тканей являются сдвиги их энергетического обеспечения и связанные с ними нарушения углеводного, жирового и белкового метаболизма [9].

На ряд вопросов патогенеза гипоксических поражений мозга плода и новорожденного, особенно их последствий, все еще не найдено окончательного ответа. Одной из причин перинатальной заболеваемости и смертности является фето-плацентарная недостаточность, которая сопровождается гипоксией и задержкой роста плода, при этом частота гипоксически-ишемических поражений ЦНС в 4,8 раза выше, чем при неосложненной беременности [1].

Доказано, что у плодов, испытывающих внутриутробную гипоксию, отмечаются системные изменения. Вследствие перенесенной в родах острой гипоксии, поражения сердечно-сосудистой системы происходят в 78% наблюдений, почек – в 72%, костного мозга – в 41%, центральной нервной системы – в 100% [3,5,8].

Совершенно очевидно, что дородовая оценка компенсаторно-адаптационных возможностей плода в противостояние родовому стрессу является самым уязвимым моментом в решении вопроса выбора времени, метода и места родоразрешения [2,4,7].

В своей работе с учетом совокупности клинических, инструментальных и биохимических методов мы попытались дать комплексную оценку состоянию плода для прогноза перинатальных поражений ЦНС.

### **Цель исследования**

Разработать комплексный подход к прогнозированию гипоксически-ишемических поражений мозга плода при оценке оксидантно-антиоксидантного статуса матери накануне родов.

### **Материал и методы исследования**

Проведено обследование 106 беременных женщин в конце III триместра беременности (37-41 неделя) и в 1 периоде родов. Обследовано также 106 новорожденных от вышеуказанных матерей. Были сформированы 4 клинические группы: I группа – 47 пациенток без нарушения гемодинамики в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса, беременность которых закончилась через естественные родовые пути; II группа – 25 пациенток с транзиторными нарушениями гемодинамики в маточно-плацентарно-плодовом комплексе со спонтанными срочными родами через естественные родовые пути; III группа – 18 пациенток с клинико-морфологическими признаками фето-плацентарной недостаточности, роды которых закончились также через естественные родовые пути; IV группа – 16 рожениц, со спонтанными срочными родами, которые были прооперированы по критическим показателям плодовой гемодинамики.

Всем пациенткам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, УЗИ-сканирование, доплерометрическое и кардиотокографическое обследования, проведение ИФА-диагностики. Новорожденным проводилась транскраниальная церебральная оксиметрия на 1-е, 3-е и 5-е сутки. Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. В работе использован многофакторный анализ «Деревья решений».

### **Результаты исследования и их обсуждение**

На первом этапе исследования было изучено состояние оксидантно-антиоксидантного статуса беременных. В I группе женщин показатели супероксиддисмутазы (SOD) составили 1423,9 пг/мл, что можно рассматривать как достаточный уровень для противостояния родовому стрессу. В остальных группах беременных активность SOD повышена на 24% (во II группе) и на 28% (в III и IV группах). Показатели перекисного окисления липидов (OxyStat) изменялись следующим образом: в группе I концентрация составила 27,65 ммоль/л. В группах II, III и IV отмечалось повышение концентрации OxyStat, на 26%, 67% и 69% соответственно. Все это свидетельствовало о том, что в предродовом периоде отмечается усиление генерации активных форм кислорода, которая, как правило, происходит на фоне гипоксии, что вызывает активацию ферментативных механизмов антиперекисной защиты (таблица 1).

**Таблица 1**

**Показатели оксидантно-антиоксидантной системы накануне родов.**

Показатели		Медиана	Нижняя Квартиль	Верхняя Квартиль
I гр (n=47)	SOD pg/ml	1423,90	845	1343
	OxyStatmmol/l	27,65	74,0	129,6
II гр (n=25)	SOD pg/ml	1652,20	1447	1731
	OxyStatmmol/l	55,720	35,6	61,0
III гр (n=18)	SOD pg/ml	1887,70*	1552	1920
	OxyStatmmol/l	77,65*	59,0	83,9
IV гр (n=16)	SOD pg/ml	1892,30*	1662	2120
	OxyStatmmol/l	77,21*	62,0	95,1

Примечание: \* - достоверность отличий одноименных показателей по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

В I периоде родов оценивался характер функционального ответа средней мозговой артерии (СМА) на схватку. Наиболее часто встречаемым доплерометрическим паттерном в I группе женщин была дилатация СМА плода в ответ на схватку. Совершенно противоположная реакция плода на схватку регистрировалась в группах III и IV: в результате снижения объемной скорости кровотока из-за гипоксемического воздействия, вызванного контрактильной активностью матки, отмечалось повышение суммарного периферического сопротивления сосудов мозга плода, что проявлялось в виде спазма СМА. В результате этого отмечается нарушение регуляторных механизмов, проявляющееся в парадоксальной реакции мозговой гемодинамики, указывающее на снижение или отсутствие компенсаторных резервов плода. В случае повышения средних значений OxyStat > 77,65 ммоль/л и SOD > 1887,7 нг/мл у 95% новорожденных подтверждался диагноз гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

При анализе процентного соотношения реакции СМА на схватку в виде спазма, частота встречаемости, в группах III и IV увеличивается в 3,2 и 3,7 раза соответственно, что может свидетельствовать об увеличении степени гипоксемии (таблица 2).

**Таблица 2**

**Показатели мозговой гемодинамики плода в 1 периоде родов**

Гемодинамические показатели	Группа I (n=47)	Группа II (n=25)	Группа III (n=18)	Группа IV (n=16)
Показатели кровотока в СМА Vs/Vd	3,6650 ( 3,34-3,90)	3,5420 ( 3,23-3,65)	3,2110 (3,86-3,00) *	3,2210 ( 3,84-3,10) *
Показатели кровотока в СМА на схватку	3,0100 ( 2,84-3,18)	4,1030 ( 3,79-4,21)	3,4918 (3,82-2,99) *	3,4418 ( 3,82-2,99) *
Показатели кровотока в артерии пуповины Vs/Vd	2,1550 ( 2,09-2,30)	2,2230 ( 2,13-2,30)	2,3320 ( 2,40-2,00)	2,3320 ( 2,40-2,00)
Показатели кровотока в артерии пуповины на схватку	2,0150 (1,83-2,06)	2,1150 ( 1,81-2,26)	2,1230 ( 1,97-2,36)	2,1150 (1,87-2,26)

Примечание: \*- достоверные различия показателей кровотока в одноименных сосудах между исследуемыми группами ( $p < 0,05$ ).

Одним из широко применяемых методов для оценки состояния плода является кардиотокография. По результатам многофакторного анализа «Деревья решений» установлено, что наибольшее прогностическое значение в отношении гипоксическо-ишемических поражений мозга у плода имели замедленные децелерации типа dip 2 в ответ на схватку. Наличие выраженных изменений при проведении КТГ-исследования в IV группе обследуемых, появление децелераций типа dip 1 и 2 после схватки в совокупности с результатами доплерометрического исследования (спазм СМА после схватки, отражающий тенденцию к патологической централизации кровообращения у плода) служило показанием к экстренному кесареву сечению в интересах плода.

Интегральным показателем тяжести внутриутробной гипоксии плода считается оценка состояния новорожденного. Для определения состояния мозговой гемодинамики новорожденным выполнялась церебральная транскраниальная оксиметрия на 1-е, 3-е и 5 сутки жизни [6]. Установлено, что при рождении сатурация крови здорового новорожденного приблизительно 60% (ILCOR 2007). При анализе полученных данных сразу после рождения выявлены достоверные различия показателей оксигенации головного мозга новорожденных. В динамике к 3-м, 5-м суткам выявлена тенденция увеличения уровня оксигенации головного мозга, что можно рассматривать как вариант адаптации новорожденного после перенесенного родового стресса. Обнаружена также статистически значимая асимметрия показателей транскраниальной церебральной оксиметрии в правых и

левых отделах головного мозга новорожденного (таблица 3). В 1-е сутки жизни новорожденного существенного изменения показателей оксигенации головного мозга не отмечалось. Картина меняется уже к 3-м суткам: в I группе показатели остаются стабильными, во II группе показатели приближаются к нормальным значениям, когда в группах III и IV ситуация остается без изменений. На 5-е сутки тенденция сохраняется. Для удобства анализа данных группы новорожденных III и IV, отличающиеся только способом родоразрешения, были объединены (таблица 3).

**Таблица 3**

**Показатели транскраниальной церебральной оксиметрии головного мозга новорожденных (%) (M+m)**

Показатели	Группа I (n=47)			Группа II (n=25)			Группа III, IV (n=34)		
	Правые отделы мозга плода	Левые отделы мозга плода	Среднее значение показателя	Правые отделы мозга плода	Левые отделы мозга плода	Среднее значение показателя	Правые отделы мозга плода	Левые отделы мозга плода	Среднее значение показателя
SO <sup>2</sup> после рождения	88,31± 2,44	79,10± 2,56	84,57 ±2,49	84,89± 2,66	72,34 ±2,86	78,31 ±2,83	76,34± 2,89*	69,36± 3,23*	73,54 ±2,92 *
SO <sup>2</sup> 1 сутки	90,24± 2,38 #	84,07± 2,46	87,34 ±2,45	86,26± 2,49	73,87 ±1,73	80,97 ±2,80	74,29± 2,91*	68,83± 3,32*	71,31 ±3,95 *
SO <sup>2</sup> 3 сутки	92,21± 2,32 #	82,62± 2,39	86,67 ±2,51	88,39± 2,52	80,55 ±1,61	84,23 ±2,67	75,96± 2,79*	69,87± 3,21*	72,98 ±3,2*
SO <sup>2</sup> 5 сутки	87,82± 2,47	83,43± 2,41	85,24 ±2,47	86,02± 2,51	80,82 ±2,63	83,48 ±2,69	76,39± 2,78 #	69,45± 3,12 #	73,69 ±3,04 #

Примечания: \*- достоверные различия показателей транскраниальной церебральной оксиметрии головного мозга новорожденных (p<0,05) в сравнении с контрольной группой, #- достоверные различия показателей транскраниальной церебральной оксиметрии в правом и левом полушариях головного мозга новорожденных (p<0,001) в пределах одной клинической группы.

На основании данных объективного клинического обследования и показателей неврологического статуса новорожденных было установлено, что чаще всего здоровые дети, не имеющие неврологических отклонений к 5 суткам жизни, встречались в I группе (76,1% случаев). Новорожденные II группы исходно имели сниженные показатели транскраниальной оксиметрии на уровне тенденции (p>0,05), но к 5 суткам отмечалась их нормализация у 59,4% новорожденных. Абсолютное большинство новорожденных детей (66,6%) в IV группе имели перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.

**Выводы**

1. Установлена статистически значимая связь между показателями оксидантно-антиоксидантного статуса материнского организма, интенсивностью мозгового кровотока и состоянием кардиореспираторной системы плода в предродовом периоде и на различных

этапах родов с показателями транскраниальной оксиметрии, отражающей гипоксически-ишемические изменения ЦНС у новорожденных.

2. На основании комплексной оценки оксидантно-антиоксидантного статуса беременных, характера плодового кровотока и состояния кардио-респираторной системы выявлены наиболее валидные методы прогнозирования гипоксически-ишемических повреждений мозга плода в предродовом периоде, к которым необходимо отнести повышение средних значений  $OxyStat > 77,65$  ммоль/л и  $SOD > 1887,7$  нг/мл, появление децелераций типа dip 2 и повышение показателей систоло-диастолического отношения в ответ на схватку в 95% отмечается развитие гипоксически-ишемического поражения мозга плода и новорожденного.

3. Выявлено, что накануне родов у женщин с физиологической и с осложненной беременностью регистрируется активация оксидантного и антиоксидантного звеньев прооксидантного статуса, что выражается в увеличении показателей SOD на 14% и  $OxyStat$  на 18% у здоровых женщин и на 28% и 67% соответственно при ФПН.

### Список литературы

1. Аксенов А.Н. Состояние здоровья новорожденных при фето-плацентарной недостаточности у матерей / А.Н. Аксенов, Н.Ф. Башакин, С.В. Новикова и соавт. // Материалы V съезда Рос. ассоц. специалистов перинатальной медицины. М., 2005. — С. 17—18.
2. Подгорная О.А. Метод прогнозирования перинатальных гипоксических поражений ЦНС в родах / О.А. Подгорная, М.Ю. Гиляновский, А.В. Орлов // Материалы 9-го Всероссийского форума «Мать и Дитя». – М. - 2007. - С. 196-197.
3. Рец Ю.В. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать-плацента-плод. Возможности прогнозирования и профилактики акушерских и перинатальных осложнений: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Челябинск, 2011. – 30с.
4. Савельева Г.М. Улучшение перинатальных исходов одна из основных проблем современного акушерства / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - Том 8, № 2. - С. 56- 60.
5. Стрижаков А.Н. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2009. - Том 8, № 2. - С. 5-15.
6. Эстрин В.В. Транскраниальная церебральная оксиметрия у здоровых новорожденных / В.В. Эстрин, А.В. Симонова, Е.Я. Каушанская // Российский вестник перинат. и педиат. - 2011. - №3. - С. 29.

7. Figueroa-Diesel H. Doppler changes in the main fetal arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction / H. Figueroa-Diesel et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 2007. - Vol.30, №3. - P. 297–302.
8. Noori S. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth / S. Noori, T.A. Stavroudis, I. Seri // *Clin. Perinatol.* – 2009. – Vol. 36, №4. – P. 723-736.
9. Pereyra P.J. Cerebral blood flow and oxygenation in ovine fetus: Responses to superimposed hypoxia at both low and high altitude / P.J. Pereyra, T. Tomimatsu, D.P. Hatran et al. // *J. Physiol.* 2006. - Vol. 26, № 1. - P. 134-137.

**Рецензенты:**

Авруцкая В.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, заведующая поликлиникой ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Каушанская Л.В., д.м.н., главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону.