

## ГИПОКСИЯ ПЛОДА КАК ПРИЧИНА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР МЕТОДОВ ОЦЕНКИ

© 2021 г. Е. А. Макаровская, А. Н. Баранов, Н. Г. Истомина, П. П. Ревако

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, г. Архангельск

Гипоксия является одним из наиболее частых и серьезных видов стресса для работы организма, а во время беременности она оказывает неблагоприятное воздействие на развитие многих органов и тканей плода, что может грозить осложнениями в постнатальном периоде. Как правило, гипоксия возникает вследствие плацентарной недостаточности – процесса, при котором происходит прогрессирующее ухудшение функционирования плаценты, когда перенос кислорода и питательных веществ к плоду через плаценту снижается, что приводит к декомпенсированной гипоксии и ацидозу. Последующая гипоксемия у плода стимулирует подавление метаболических реакций для сохранения уже доступных питательных веществ, что приводит к задержке роста плода. В статье представлен обзор современной научной литературы, касающийся этиологии и патофизиологии развития гипоксии плода. Особое внимание уделено методам оценки гипоксии плода в акушерской практике, таким как доплерометрия, исследование лактата при заборе крови из подлежащей части плода, КТГ-мониторинг, обнаружение РНК, вызванных гипоксией в материнской крови, измерение рН сосудов пуповины, ЭКГ-Stan, фетальная пульсоксиметрия. Также представлен анализ методов диагностики и прогнозирования исхода беременностей при острой и прогрессирующей гипоксии плода. В исследование включались полнотекстовые публикации на русском и английском языках, описывающие методы оценки состояния гипоксии плода при беременности и в родах, а также их валидность. Было идентифицировано 548 источников в базах данных PubMed, SCOPUS, eLIBRARY.RU. После скрининга из них было отобрано и включено в исследование 52 статьи.

*Ключевые слова:* гипоксия, синдром задержки развития плода, ацидоз, доплерометрия, кардиотокография

## FETAL HYPOXIA AS A CAUSE OF UNFAVOURABLE PREGNANCY OUTCOMES: A SYSTEMATIC REVIEW OF ASSESSMENT METHODS

E. A. Makarovskaia, A. N. Baranov, N. G. Istomina, P. P. Revaco

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Hypoxia is one of the most frequent and serious types of stress for the human body. Hypoxia during pregnancy has adverse effects on fetal that may have implications not only for antenatal, but also postnatal period and even adulthood. Hypoxia usually occurs due to the placental insufficiency - a process in which there is a progressive decrease of the placental functions, when the transfer of oxygen and nutrients to the fetus through the placenta decreases, which leads to hypoxia and acidosis. Subsequent fetal hypoxemia stimulates the suppression of metabolic responses to preserve available nutrients, resulting in fetal growth restriction. This article presents an overview of modern scientific literature considering an etiology and pathophysiology of fetal hypoxia. Special attention is paid on the methods of evaluating fetal hypoxia in obstetric practice, such as Doppler, measuring lactate from fetal scalp blood testing, CTG monitoring, detection of RNA caused by hypoxia in maternal blood, measurement of the pH of the umbilical cord vessels, ECG-Stan, fetal pulse oximetry. A new parameter for assessing the condition of the fetus, called the “non-reassuring fetal status” was observed, and the diagnostic criteria were described thoroughly. This systematic review presents a qualitative analysis of diagnostic methods and predictors of the outcome of pregnancies with acute and progressive fetal hypoxia. The study includes full-text publications in Russian and English on the methods of assessing the state of fetal hypoxia during pregnancy and childbirth, as well as their validity. In total, 548 sources were identified in PubMed, SCOPUS and eLIBRARY.RU databases. After screening, 53 articles were selected and included in the qualitative synthesis.

*Key words:* hypoxia, intrauterine grow restriction, acidosis, Doppler, cardiotocography

### Библиографическая ссылка:

Макаровская Е. А., Баранов А. Н., Истомина Н. Г., Ревако П. П. Гипоксия плода как причина неблагоприятных исходов беременности: систематический обзор методов оценки // Экология человека. 2021. № 7. С. 4–11.

### For citing:

Makarovskaia E. A., Baranov A. N., Istomina N. G., Revaco P. P. Fetal Hypoxia as a Cause of Unfavourable Pregnancy Outcomes: a Systematic Review of Assessment Methods. *Ekologiya cheloveka* (Human Ecology). 2021, 7, pp. 4-11.

По данным первой в истории совместной оценки показателей мертворождаемости, опубликованной ЮНИСЕФ, Всемирной организацией здравоохранения и Отделом народонаселения Департамента Организации Объединенных Наций по экономическим и социальным вопросам в 2020 году, почти 2 млн младенцев в год рождаются мертвыми, что соответствует одному мертворождению каждые 16 секунд

[44]. Одной из самых важных причин мертворождений и другой акушерской патологии является гипоксия плода.

Значительное нарушение транспорта кислорода к плоду подвергает его риску смерти или длительному нарушению функций. Гипоксия является одной из самых серьезных опасностей, с которыми сталкивается плод. По данным международных исследований, за

период 2010–2015 годов мертворождения в развитых странах составляли от 1,3 до 8,8 случая на 1 000 родов [17], тогда как в развивающихся странах этот показатель за период 2010–2018 годов в среднем был 28,2 случая на 1 000 родов [31]. Наиболее частой установленной причиной является гипоксия плода, которая в различных популяциях составляла до 44 % всех причин [31]. Во всем мире от асфиксии во время родов ежегодно умирают более миллиона детей [25]. Еще 800 000 умирают в раннем неонатальном периоде в результате гипоксического стресса во время родов [25]. Среди выживших с тяжелой гипоксической травмой, полученной внутриутробно, наиболее частой патологией являются неврологические нарушения, в частности церебральный паралич. И в настоящее время частота регистрируемых случаев неонатальной энцефалопатии составляет 3,0 на 1 000 всех родов [16].

Острая гипоксия может возникнуть в периоде беременности на фоне ее осложнений, например преждевременной отслойки плаценты, но также и во время родов, когда патологические сокращения матки потенциально могут нарушать кровоснабжение плода [6]. Хроническая гипоксия плода, обусловленная плацентарной недостаточностью, клинически проявляется синдромом задержки роста плода (СЗРП).

Таким образом, хроническая и острая гипоксия являются одной из основных причин неблагоприятных исходов беременности, и в настоящее время основные надежды на снижение этого показателя связаны со своевременным выявлением плодов с высоким риском неблагоприятных исходов для выбора оптимального времени и метода родоразрешения [13]. Следует отметить, что на сегодняшний день не существует методов коррекции внутриутробной гипоксии плода, но есть множество методов диагностики, каждый имеет свои достоинства и недостатки, но главная их цель — своевременная диагностика для определения дальнейшей тактики ведения беременности и родоразрешения.

Целью данного систематического обзора является анализ методов диагностики и прогнозирования исхода беременностей при острой и прогрессирующей гипоксии плода. В исследование включались полнотекстовые публикации на русском и английском языках, описывающие методы оценки состояния гипоксии плода при беременности и в родах, а также их валидность. Написание систематического обзора осуществлялось согласно требованиям Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Поиск проводился в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, SCOPUS. Запрашивались следующие ключевые слова и их комбинации: “fetal hypoxia”, “intrauterine grow restriction”, “doppler”, “cardiotocography”, “microRNA”. Было идентифицировано 548 статей, из них 52 включены в исследование. Дизайн отбора статей представлен следующей схемой (рисунок).



Блок-схема отбора публикаций для систематического обзора

### Физиологические аспекты гипоксии плода

Во время беременности обеспечение газообмена ( $O_2$  и  $CO_2$ ) осуществляется в плаценте. Дезоксигенированная кровь перекачивается сердцем плода через две пупочные артерии в плаценту, в то время как оксигенированная кровь транспортируется обратно в кровеносную систему плода через пупочную вену. На фоне повышенного тонуса миометрия перфузия в плаценте может быть ограничена, что потенциально может приводить к дефициту кислорода и двум различным вариантам ацидоза — респираторному и метаболическому [18].

Респираторный ацидоз обусловлен накоплением углекислого газа, образующегося в результате нормального обмена веществ. Несмотря на то, что концентрация ионов  $H^+$  увеличивается, респираторный ацидоз сам по себе не связан с неблагоприятными неврологическими последствиями, поскольку плод использует компенсаторные механизмы [18].

Метаболический ацидоз возникает, когда плод не получает достаточного количества кислорода для поддержания нормального метаболизма, что вызывает переход к анаэробному обмену. Это приводит к образованию молочной кислоты и при истощении буферной способности тканей — к снижению pH. Поскольку недостаток кислорода в конечном итоге приводит к гибели клеток, длительное воздействие гипоксии может привести к постнатальным неврологическим осложнениям, таким как кратковременная гипоксически-ишемическая энцефалопатия, или

долговременным нарушениям функций, таким как спастическая квадриплегия [7, 18]. Тяжелая интранатальная асфиксия может привести к мертворождению или ранней неонатальной смерти [18].

### **Этиология и патофизиология гипоксических повреждений**

В современной перинатологии особое внимание уделяется профилактике гипоксического повреждения органов, в частности головного мозга. Наиболее значимыми причинами гипоксии плода являются плацентарная недостаточность, пороки развития плода, компрессия пуповины и гипоксия матери [3]. Гипоксия и гипоксические поражения встречаются пренатально примерно в 80 % случаев, а перинатально — в 10–20 % [4].

Гипоксия индуцирует клеточные и субклеточные реакции в мозге плода. Некоторые из них — мембранные процессы, такие как активация калиевых каналов, усиленное выделение эксайтотоксичных аминокислот, активация рецепторов NMDA, трансмембранный приток кальция и перекисное окисление липидов в мембране. Внутриклеточные процессы включают образование свободных радикалов кислорода, выброс эйкозаноидов, простагландинов, лейкотриенов и цитокинов, активацию ферментов и индукцию генов [21].

У плода есть компенсаторные механизмы для преходящей гипоксии во время родов, но продолжительная непрерывная гипоксия плода может прогрессивно привести к ацидозу с гибелью клеток, повреждению тканей, недостаточности функции органов и, возможно, смерти. В условиях прогрессирующей гипоксии плод переживает три стадии: преходящую гипоксию без метаболического ацидоза, гипоксию тканей с риском метаболического ацидоза и гипоксию с метаболическим ацидозом [30].

При этом реакция плода на кислородное голодание, как и в остром случае, регулируется вегетативной нервной системой через парасимпатические и симпатические механизмы. Эти механизмы реализуются через следующие компенсаторные реакции: 1) снижение частоты сердечных сокращений; 2) снижение потребления кислорода за счет замедления вторичных процессов, таких как большие движения = двигательная активность; 3) перераспределение сердечного выброса в пользу приоритетных органов, таких как сердце, мозг (brain sparing) и надпочечники; 4) переход к анаэробному клеточному метаболизму [15].

### **Допплерометрия**

Ультразвуковое доплеровское исследование играет фундаментальную роль в диагностике плодов с задержкой роста (ЗРП), выявлении плодов с угрожающей степенью анемии и другой внутриутробной патологии.

Сочетание доплеровского исследования пупочной, средней мозговой артерии и биометрии является лучшим инструментом для выявления плодов с задержкой роста с высоким риском неблагоприятного исхода и может сыграть важную роль в выборе оптимального времени для родоразрешения при данной патологии [1].

Плоды с задержкой роста реагируют на недоста-

точное потребление питательных веществ и кислорода нарушением работы эндокринной, сердечно-сосудистой, гематологической и нервной систем. У плода могут возникнуть многочисленные осложнения в неонатальном периоде — некротический энтероколит, неонатальная асфиксия, аспирация мекония, гипогликемия и другие метаболические нарушения [51]. Среди этих осложнений нарушение когнитивной функции является наиболее важным из-за его опасного воздействия на жизнь новорожденного. Кроме того, нарушение функций сердечно-сосудистой системы в антенатальном периоде является значительным фактором риска хронической гипертензии и ишемической болезни сердца для последующей жизни [32].

Следовательно, для прогнозирования и предотвращения этих осложнений приоритет в исследовании должен быть у маркеров нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС) и сердечно-сосудистой системы.

Помимо стандартных уже расчетных индексов кровотока — систоло-диастолического соотношения и пульсационного индекса новые оцениваемые параметры могут иметь значение для прогнозирования исходов в отношении поражения ЦНС, например увеличения пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии у плодов с ЗРП без анемии [20], определения А-волны в ductus arteriosus и церебро-плацентарного соотношения [27], признаков церебральной вазодилатации и перераспределения кровотока при brain-sparing эффекте [20].

Кроме того, исследуются и в настоящий момент известны характерные для плодов с задержкой роста признаки повышения сосудистого сопротивления в плаценте, сокращение длины систолических пиковых скоростей в аорте и легких, увеличение длины пиковой скорости в аорте [51]. Также у плодов с задержкой роста может формироваться cardiac-sparing эффект, характеризующийся уменьшением фракции выброса обоих желудочков, гипертрофией миокарда без дилатации желудочков, что связано с тяжелым ацидозом плода и является прогностически неблагоприятным. У плодов с асфиксией cardiac-sparing эффект может включать ишемию и некроз миокарда [14].

Помимо многочисленных достоинств метод доплерометрии имеет свои недостатки. Во-первых, для его использования и адекватной оценки результатов необходима соответствующая квалификация врача, что бывает проблематично в условиях первого уровня оказания акушерско-гинекологической помощи в Архангельской области. Во-вторых, частое использование данного метода в динамике способно привести к ложным результатам и искаженной оценке состояния плода [11]. В-третьих, данный метод обладает высокой гетерогенностью показателей в мире, что также осложняет диагностику [34].

### **Обнаружение гипоксически индуцированной РНК плода в крови матери**

В то время как наиболее широко используемые тесты либо регистрируют частоту сердечных сокращений плода (для выявления паттернов, связанных с

низким уровнем кислорода у плода), либо основаны на доплерометрических параметрах кровотока (например, признаках повышенного сосудистого сопротивления в пупочной артерии) и позволяют определить наличие значительной гипоксии плода, ни один из них не является абсолютно достоверным при определении уровня тяжести гипоксии, не может оценить ацидемический статус плода в количественном выражении (например, рН крови плода). Кроме того, возможное объяснение того, почему результаты этих исследований недостаточно точны, заключается в том, что они сообщают о физиологических реакциях плода на гипоксию. И вероятно, значительная гетерогенность будет наблюдаться между плодами в ответ на разные уровни гипоксии.

Поэтому поиск неинвазивных способов определения биохимического/молекулярного выхода при гипоксии плода особенно актуален. Обнаружение РНК, ассоциированных с различной акушерской или плодовой патологией, может стать новой стратегией для мониторинга состояния плода при беременностях с высоким риском и повысить точность существующих клинических тестов.

РНК выделяются из многих органов, включая плаценту, и попадают в кровообращение матери, где их можно измерить [22]. Концентрации циркулирующих РНК некоторых генов изменяются с такой предсказуемостью в течение всей беременности, что по их материнской сигнатуре можно определить гестационный возраст с точностью, сравнимой с ультразвуковыми измерениями плода [50]. Также циркулирующие РНК могут быть использованы в качестве новых клинических биомаркеров акушерских заболеваний. В настоящее время изучается возможность их использования для диагностики или прогнозирования таких осложнений беременности, как преэклампсия [50] и спонтанные преждевременные роды [50].

Из всех идентифицированных к настоящему времени циркулирующих молекул мРНК EMP1 представляется наиболее многообещающим маркером плацентарной недостаточности. Даже в качестве одиночного маркера он, по-видимому, обладает сильной дискриминационной способностью идентифицировать наличие ранней задержки роста плода — и поэтому был включен в шестилетнее проспективное мультицентровое европейское исследование EVERREST [42].

Планируется, что данный метод будет иметь максимальную чувствительность и специфичность при его широком использовании микроРНК в качестве предиктора развития неблагоприятных исходов беременности в будущем. Но на сегодняшний день данный метод является дорогостоящим, требуется хорошо оборудованная лаборатория для генетических исследований и квалифицированный персонал.

#### **МРТ в диагностике плацентарной недостаточности**

В настоящее время золотым стандартом для диагностики гипоксии и прогнозирования ЗРП остаются УЗИ биометрия и доплерография маточных и пупочных сосудов. Эти методы являются косвенной и вторичной оценкой, потому что основная причина

задержки роста плода — плацентарная недостаточность, исследуется незначительно. Хорошо известные разнообразные макроскопические и гистологические изменения плаценты, особенности ее структуры, а также некоторые параметры ее физиологии (перфузия) могут быть исследованы при МРТ антенатально.

При этом измерение перфузии плаценты является наиболее многообещающим. Магнитно-резонансная томография с диффузионным взвешиванием (DWI или DW-MRI) или диффузно-тензорная МРТ (DTI) могут предоставить дополнительную функциональную информацию о плаценте [19].

Изображение DWI с измеряемым коэффициентом диффузии (ИКД) (ADC — Apparent Diffusion Coefficient) показывает изменения диффузии и перфузии из-за диффузионного движения молекул воды [10]. Известно, что значения ИКД быстро снижаются в ответ на острые ишемические события без реперфузии [12]. Основываясь на этом принципе, недавние исследования показывают, что DWI как часть МРТ плода является дополнительным инструментом для выявления любых ишемических изменений плаценты для прогнозирования тяжести ЗРП и выбора тактики их ведения. Кроме изучения структуры и функциональности плаценты МРТ диагностика плода также имеет большую перспективу в исследовании плодов. В сравнительном исследовании Serafina Pergone et al. показателей МРТ легких плодов с задержкой роста было выявлено несколько потенциальных маркеров зрелости легочной ткани, что в дальнейшем может способствовать принятию решения об оптимальном времени родоразрешения [37].

Тем не менее метод не нашел широкого применения на сегодняшний день. Нет очевидных доказательств абсолютной безопасности данного метода для плода, особенно при динамическом наблюдении, а проведение МРТ с контрастированием противопоказано при беременности [9]. Для выполнения МРТ также необходимо специальное дорогостоящее оборудование и квалифицированный персонал, что также осложняет его использование в повсеместной практике врача акушера-гинеколога.

Методы исследования, рассмотренные нами выше, описывали период беременности и в основном были направлены на выявление плодов из группы риска и мониторингу их дальнейшего состояния. Гипоксия, выявляемая у плодов с задержкой роста в периоде беременности, считается хронической.

В то время как появление острой гипоксии чаще всего происходит в процессе родов. В абсолютном большинстве случаев роды протекают без каких-либо событий, но в любой момент могут возникнуть осложнения или условия, которые потенциально угрожают здоровью плода. Далее мы рассмотрим методы объективного измерения метаболического состояния плода в родах.

#### **Кардиотокография**

Изменения кровотока и содержания кислорода в материнской, маточно-плацентарной или фетальной циркуляции могут привести к нарушению оксигенации

плода. Определенные модели сердечного ритма плода характерны для различных механизмов нарушения оксигенации плода. Эти модели оцениваются при кардиотокографии.

Кардиотокография (КТГ) является наиболее распространенным методом исследования в настоящее время. Методика неинвазивна, обеспечивает быстрый ответ, но нередко дает ложноположительный результат. Тем не менее в большом количестве исследований, включая метаанализ Кокрейн [33], было установлено, что длительная КТГ в родах увеличивает долю инструментальных пособий, в том числе и количество операций кесарева сечения, имея незначительное уменьшение количества случаев неонатальных судорог [40].

### ЭКГ STaп

Недавнее дополнение к методам интранатального мониторинга ЧСС включает оценку показателей электрокардиограммы плода в качестве дополнения к традиционному мониторингу ЧСС. При этом проводится оценка сегмента ST плода, так как известно, что при ацидозе функции проводимости и сократимости сердечной мышцы нарушаются.

Обзор Кокрейн семи рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали в общей сложности 27 403 женщины, показал, что наблюдение за ребенком с использованием ЭКГ плюс КТГ в родах сопровождалось меньшим количеством заборов крови из кожи подлежащей головки ребенка (RR 0.61, 95 % CI 0.41-0.91) и меньшим количеством акушерских пособий (RR 0.92, 95 % CI 0.86-0.99), чем при использовании только КТГ [46]. Но не отмечено разницы в частоте кесарева сечения и состоянии новорожденных при рождении. Как резюмируют авторы метаанализа, скромные преимущества меньшего количества травматизации кожи головки плода нивелировались необходимостью проведения амниотомии и установкой электрода для проведения данного исследования.

Несмотря на распространенность метода КТГ, в современной литературе нет доказательств, подтверждающих способность врачей, ведущих роды, прогнозировать неврологические повреждения новорожденных, церебральный паралич или мертворождение [14].

Дополнительные системы стратификации риска для плодов с паттернами, основанными на таких компонентах, как децелерации, аномалии базального ритма и минимальная вариабельность, кажутся наиболее необходимыми, учитывая высокую частоту этих паттернов у плодов с показателями pH, консенсусно принятыми как патологические ( $<7.10$ ) [14].

Таким образом, хотя будущие направления исследований в области КТГ включают определение того, какие паттерны КТГ связаны со значимыми неонатальными исходами, методика и сейчас уже может быть улучшена за счет унификации проведения процедуры, обучения персонала использованию визуальной и компьютерной интерпретации, а также принятия единой номенклатуры.

### Параметры кислотно-основного состояния в пуповинной крови

Определение pH, газов крови и дефицита оснований в пуповинной крови обычно проводится для оценки метаболического статуса новорожденного в сочетании с оценками по шкале Апгар и клинической картиной.

Гипоксия является наиболее частым проявлением стресса для плода во время родов и в зависимости от степени и продолжительности может привести к значительному метаболическому ацидозу. Хотя все новорожденные имеют умеренную степень метаболического ацидоза, именно метаболические кислоты, вырабатываемые в ответ на анаэробный метаболизм во время гипоксии-ишемии, в тяжелых случаях коррелируют с риском стойких неврологических нарушений у некоторых новорожденных. Примечательно, что подавляющее большинство случаев церебрального паралича не связано с осложнениями во время родов, и, таким образом, большинство плодов, у которых развивается церебральный паралич, не имеют тяжелого ацидоза при рождении. Кроме того, у большинства новорожденных с тяжелым ацидозом церебральный паралич не развивается [5]. Тем не менее измерение кислотно-щелочного баланса пуповинной крови является важным показателем статуса новорожденного.

Предполагается, что анализ пуповинной крови дает картину кислотно-щелочного баланса плода в момент рождения, когда пуповинное кровообращение было остановлено пережатием пуповины. Однако с этого момента пуповинная кровь, если она остается связанной с плацентой, будет демонстрировать прогрессивное изменение кислотно-щелочного статуса из-за продолжающегося плацентарного метаболизма и газообмена. Небольшие изменения pH пуповины происходят в течение 60 секунд после родов, через 60 минут pH артериальной или венозной крови пуповины может упасть более чем на 0,2 единицы pH [47]. Аналогичные изменения происходят в крови, взятой из сосудов на поверхности плаценты, за исключением того, что они больше и менее предсказуемы. Эти изменения не наблюдаются, если пуповина дважды пережата при рождении, изолируя сегмент пуповинной крови как от плаценты, так и от окружающей среды [47]. После этого pH крови остается относительно постоянным при комнатной температуре в течение часа.

Кроме того, поскольку pH представляет собой обратный логарифм концентрации ионов водорода, он не изменяется линейно с концентрацией ионов водорода. Во время периодов гипоперфузии в органах клеточные реакции на гипоксию и ишемию приводят к накоплению молочной кислоты пропорционально степени и продолжительности гипоксического стресса; но pH, являющийся экспоненциальной функцией, на которую влияют изменения углекислого газа и лактата, имеет ограниченное применение для количественной оценки степени накопленного метаболического ацидоза и ишемии тканей. Напротив, дефицит оснований (BE — base excess) — расчетный параметр, полученный

из измеренных значений рН и  $Р_{СО_2}$  в крови, действительно имеет линейную зависимость от накопления молочной кислоты и, таким образом, коррелирует с риском неврологического повреждения новорожденного, особенно когда он становится высоким (ВЕ более 12 ммоль/л). К сожалению, отсутствует единый стандартный алгоритм расчета и определения базового дефицита в анализаторах газов крови.

Поскольку молочная кислота (лактат) — конечный продукт анаэробного метаболизма и в отличие от дефицита оснований является измеряемым продуктом, а не оценкой, она может обеспечить повышенную точность в прогнозировании исходов для новорожденных.

К преимуществам метода оценки лактата следует отнести и то, что забор материала производится из кожи головки плода во время родов и требует только 5 микролитров крови плода, что увеличивает возможности акушерской тактики и позволяет избежать задержек [24].

Однако крупных исследований уровней лактата в пуповинной крови мало, а разброс средних значений удивительно велик — от 2,55 до 4,63 ммоль/л, так же как и предельных (клинически значимых) уровней от 3,21 до 6,4 ммоль/л [39]. Большой разброс средних значений может быть связан с различиями в калибровке газометров крови. Следовательно, использование молочной кислоты пуповинной крови в качестве показателя метаболического статуса плода в настоящий момент не носит повсеместного характера, тем не менее активно внедрен в практику в акушерских стационарах третьего уровня в России.

### Фетальная пульсоксиметрия

Одним из методов оценки функционального состояния плода в родах является фетальная церебральная пульсоксиметрия (ФЦП). Данный метод исследуется с 80-х годов прошлого века [36] и позволяет измерять ЧСС и сатурацию кислорода у плода по принципу спектрофотометрии. Метод неинвазивен, применяются два способа измерения сатурации кислорода плода — трансабдоминальный и вагинальный (датчик фиксируется на палец исследующего). Общепринятым показателем гипоксии плода считается фетальная сатурация ниже 30 %.

Опубликованный в 2015 году метаанализ Кокрейна, включающий семь исследований с участием 8 013 женщин, обнаружил в исследованиях, где учитывались показания к кесареву сечению, уменьшение количества оперативных родоразрешений по показаниям со стороны плода (прогрессирующая гипоксия) в группе пульсоксиметрии плода плюс КТГ по сравнению с группой только КТГ (RR 0.65, 95 % CI 0.46-0.90,  $p = 4 \cdot 10^{-8}$ ). Не было доказательств различий между группами при проведении кесарева сечения по другим срочным показаниям. [13]. В то же время в других исследованиях общее количество срочных кесаревых сечений было выше в группе пульсоксиметрии ( $p = 180$ , RR 1.56, 95 % CI 1.06-2.29). Авторы метаанализа заключают, что метод пока не может быть рекомендован для оценки состояния плода

в родах. Тем не менее исследования продолжаются, и свои положительные результаты применения этого метода публикуют как отечественные [2], так и зарубежные авторы [45].

### Заключение

Адекватная оценка функционального состояния плода, своевременная диагностика гипоксических состояний плода в родах остается нерешенной проблемой акушерства. На сегодняшний день существуют разные методы оценки функционального состояния плода в антенатальном и интранатальном периодах. К сожалению, у каждого из них существуют свои ограничения и недостатки, и это не позволяет достаточно точно прогнозировать тяжелые исходы для новорожденных или мертворождение.

При этом следует признать, что отсутствие единых подходов к диагностике гипоксии плода и алгоритмов действий при наличии современных средств диагностики требует от современного акушерства дальнейших исследований в этом направлении.

Наиболее перспективными исследованиями в антенатальном периоде остаются доплерометрическая оценка кровотоков, МРТ диагностика плацентарной недостаточности и функционального состояния плода, анализ плодовых РНК в крови матери как маркеров акушерской или плодовой патологии.

В отношении методов исследования состояния плода в родах необходимы исследования по совершенствованию оценки паттернов КТГ, связанных со значимыми клиническими исходами с дальнейшей возможностью их прогнозирования. Необходима разработка и оценка новых технологий для интранатального мониторинга плода для улучшения интерпретации КТГ и принятия клинических решений у постели больного, из которых наиболее перспективными на данный момент представляются оценка лактата и пульсоксиметрия.

### Авторство

Макаровская Е. А. подготовила первый вариант статьи и её существенно переработала на предмет важного интеллектуального содержания; Баранов А. Н., Истомина Н. Г., Ревако П. П. внесли существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, окончательно утвердили присланную в редакцию рукопись.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов

Макаровская Елизавета Алексеевна — ORCID 0000-0001-6297-4415; SPIN 3368-0356

Баранов Алексей Николаевич — ORCID 0000-0003-2530-0379; SPIN 5935-5163

Истомина Наталья Георгиевна — ORCID 0000-0001-9214-8923; SPIN 3839-9145

Ревако Павел Петрович — ORCID 0000-0002-2723-2659; SPIN 5203-1278

### Список литературы / References

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1088 с.

*Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo* [Obstetrics: National guidelines], eds. G. M. Savel'eva, G. T. Sukhikh, V. N. Serov, V. E. Radzinskiy. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2018. 1088 p.

2. Колыбина П. В., Ившин А. А. Фетальная пульсоксиметрия — новый тренд в диагностике интранатальной гипоксии плода // Проблемы современной науки и образования. 2016. № 13 (55). С. 132–134.

Kolybina P. V., Ivshin A. A. Fetal pulsoximetry - a new trend in the diagnosis of intrapartum fetal hypoxia. *Problemy nauki i obrazovaniya* [Problems of Science Scientific Publishing]. 2016, 3 (55). [In Russian]

3. Кузнецов П. А., Козлов П. В. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного // Лечебное дело. 2017. № 4. С. 9–15.

Kuznetsov P. A., Kozlov P. V. Fetal hypoxia and asphyxia of the neonate. *Lechebnoye delo* [Medical case]. 2017, 4, pp. 9–15. [In Russian]

4. Уразов М. Д., Астраханова Т. А., Усенко А. В., Мищенко Т. А., Щелчкова Н. А., Кравченко Г. А., Ведунова М. В., Митрошина Е. В. Новые аспекты адаптации центральной нервной системы к пренатальной гипоксии // Современные технологии в медицине. 2018. № 4. Т. 10. С. 60–68.

Urazov M. D., Astrakhanova T. A., Usenko A. V., Mishchenko T. A., Shchelchkova N. A., Kravchenko G. A., Vedunova M. V., Mitroshina E. V. New aspects of the adaptation of the central nervous system to perinatal hypoxia. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* [Modern technologies in medicine]. 2018, 4, pp. 60–68. [In Russian]

5. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol.* 2006, 108 (5), pp. 1319–1322.

6. Ananth C. V., Oyelese Y., Prasad V., Getahun D., Smulian J. C. Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006, 128 (1–2), pp. 15–21.

7. Ayres-De-Campos D., Spong C. Y., Chandraran E. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2015, 135 (1), pp. 13–24.

8. Browne V. A., Julian C. G., Toledo-Jaldin L., Cioffi-Ragan D., Vargas E., Moore L.G. Uterine artery blood flow, fetal hypoxia and fetal growth. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015, 370 (1663).

9. Brunelli R., Masselli G., Parasassi T., De Spirito M., Papi M., Perrone G., Pittaluga E., Gualdi G., Polletini E., Pittalis A., Anceschi M.M. Intervillous circulation in intra-uterine growth restriction. Correlation to fetal well-being. *Placenta.* 2010, 31 (12), pp. 1051–1056.

10. Cantu J., Jeff M. Szychowski, Xuelin Li, Joseph Biggio, Rodney K. Edwards, William Andrews, Alan T. N. Tita Predicting fetal acidemia using umbilical venous cord gas parameters. *Obstet Gynecol.* 2014, 124 (5), pp. 926–932.

11. Crimmins S., Desai A., Block-Abraham D., Berg C., Gembruch U., Baschat A. A. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2014, 211, pp. 669.e1–10.

12. Doret M., Constans A., Gaucherand P. Physiologic basis for fetal heart rate analysis during labour *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2010, 39 (4), p. 276.

13. East C. E., Begg L., Colditz P. B., Lau R. Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, 10.

14. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014, 123, pp. 896–901.

15. Fahey J., King T. L. Intrauterine asphyxia: clinical implications for providers of intrapartum care. *J Midw Womens Health.* 2005, 50, pp. 498–506.

16. Flenady V., Koopmans L., Middleton P. et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011, 377, pp. 1331–40.

17. Flenady V., Wojcieszek A. M., Middleton P., Ellwood D., Erwich J. J., Coory M., Khong T. Y., Silver R. M., Smith G. C., Boyle F. M., Lawn J. E., Blencowe H., Leisher S. H., Gross M. M., Horey D., Farralles L., Bloomfield F., McCowan L., Brown S. J., Joseph K. S., Zeitlin J., Reinebrant H. E., Ravaldi C., Vannacci A., Cassidy J., Cassidy P., Farquhar C., Wallace E., Siassakos D., Heazell A. E., Storey C., Sadler L., Petersen S., Frøen J. F., Goldenberg R. L. Lancet Ending Preventable Stillbirths study group; Lancet Stillbirths In High-Income Countries Investigator Group. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet.* 2016, 387 (10019), pp. 691–702.

18. Fry M. *Essential biochemistry for medicine.* 2nd ed. John Wiley & Sons, 2011.

19. Gorkem S. B., Coşkun A., Eşlik M., Kütük M. S., Öztürk A. Diffusion-weighted imaging of placenta in intrauterine growth restriction with worsening Doppler US findings. *Diagn Interv Radiol.* 2019, 25 (4), pp. 280–284.

20. Gravett C., Eckert L. O., Gravett M. G., et al. Non-reassuring fetal status: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2016, 34 (49), pp. 6084–6092.

21. Habek D., Hodek B., Herman R., Habek J. C. Fetal hypoxia- etiology and pathophysiology of hypoxic damage. *Lijec Vjesn.* 2000, 122 (3–4), pp. 82–89.

22. Hannan N. J., Stock O., Spencer R., et al. Circulating mRNAs are differentially expressed in pregnancies with severe placental insufficiency and at high risk of stillbirth. *BMC Med.* 2020, 18 (1), p. 145.

23. Konje J. C., Kaufmann P., Bell S. C., Taylor D. J. A longitudinal study of quantitative uterine blood flow with the use of color power angiography in appropriate for gestational age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2001, 185, pp. 608–613.

24. Kruger K., Hallberg B., Blennow M., Kublickas M., Westgren M. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 181, pp. 1072–1078.

25. Lawn J. E., Blencowe H., Pattinson R. et al. Stillbirths: where? When? Why? How to make the data count? *Lancet.* 2011, 377, pp. 1448–1463.

26. Lawn J. E., Lee A. C., Kinney M. et al. Two million intrapartum-related stillbirths and neonatal deaths: where, why, and what can be done? *Int J Gynecol Obstet.* 2009, 107 (Suppl 1), pp. S5–S19.

27. Lees C. C., Stampalija T., Baschat A. A., da Silva Costa F., Ferrazzi E., Figueras F., Hecher K., Kingdom J., Poon L. C., Salomon L. J., Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020, 56, pp. 298–312.

28. Levytska K., Higgins M., Keating S., Melamed N., Walker M., Sebire N. J., Kingdom J. C. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies

with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol.* 2017, 34, pp. 451-457.

29. Mari G., Picconi J. Doppler vascular changes in intrauterine growth restriction. *Semin. Perinatol.* 2008, 32, pp. 182-189.

30. Martin C. B., Jr. Normal fetal physiology and behavior, and adaptive responses with hypoxemia. *Sem Perinatol.* 2008, 32, pp. 239-242.

31. McClure E. M., Saleem S., Goudar S. S., Garces A., Whitworth R., Esamai F., Patel A. B., Tikmani S. S., Mwenchanya M., Chomba E., Lokangaka A., Bose C. L., Bucher S., Liechty E. A., Krebs N. F., Yogesh Kumar S., Derman R. J., Hibberd P. L., Carlo W. A., Moore J. L., Nolen T. L., Koso-Thomas M., Goldenberg R. L. Stillbirth 2010-2018: a prospective, population-based, multi-country study from the Global Network. *Reprod Health.* 2020, 17 (Suppl 2), p. 146.

32. Miller S. L., Huppi P. S., Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol.* 2016, 594 (4), pp. 807-823.

33. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Intrapartum Care: Care of Healthy Women and Their Babies During Childbirth.* London: RCOG Press, 2007 Sep.

34. Oros D., Ruiz-Martinez S., Staines-Urias E., Conde-Agudelo A., Villar J., Fabre E., Papageorgiou A. T. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019, 53, pp. 454-464.

35. Palmer S. K., Zamudio S., Coffin C., Parker S., Stamm E., Moore L. G. Quantitative estimation of human uterine artery blood flow and pelvic blood flow redistribution in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1992, 80, pp. 1000-1006.

36. Peat S., Booker M., Lanigan C., Ponte J. Continuous intrapartum measurement of fetal oxygen saturation. *Lancet.* 1988, 2 (8604), p. 213.

37. Perrone S., Santacroce A., de Bernardo G., Alagna M. G., Carbone S. F., Paternò I., Buonocore G. Magnetic Resonance Imaging in Pregnancy with Intrauterine Growth Restriction: A Pilot Study. *Dis Markers.* 2019.

38. Ross M. G. Labor and fetal heart rate decelerations: relation to fetal metabolic acidosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2011, 54, pp. 74-82.

39. Salvanos J. B. Should we act on a high umbilical cord lactate in an otherwise healthy neonate? *Arch Dis Child.* 2020, 105 (2), pp. 200-202.

40. Sau A., Langford K. Ante- and intrapartum assessment of the fetus. *Anesthesia and intensive care medicine.* 2004, 5 (7), pp. 228-230.

41. Sanger N., Hayes-Gill B. R., Schiermeier S., Hatzmann W., Yuan J., Herrmann E., Louwen F., Reinhard J. Prenatal Foetal Non-invasive ECG instead of Doppler CTG - A Better Alternative? *J. Geburtsh Frauenheilk.* 2012, 72, pp. 630-633.

42. Spencer R., Ambler G., Brodzki J., Diemert A., Figueras F., Gratacos E., Hansson S. R., Hecher K., Huertas-Ceballos A., Marlow N., Marsal K., Morsing E., Peebles D., Rossi C., Sebire N. J., Timms J. F., David A. L.,

& EVERREST Consortium EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. *BMC pregnancy and childbirth.* 2017, 17 (1), p. 43.

43. Stampalija T., Casati D., Monasta L., Sassi R., Rivolta M. W., Muggiasca M. L., Bauer A., Ferrazzi E. Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study. *BJOG.* 2016, 123 (12), pp. 1947-1954.

44. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). *A Neglected Tragedy: The global burden of stillbirths.* United Nations Children's Fund, 2020.

45. Valverde M., Puertas A. M., Lopez-Gallego M. F., Carrillo M. P., Aguilar M. T., Montoya F. Effectiveness of pulse oximetry versus fetal electrocardiography for the intrapartum evaluation of nonreassuring fetal heart rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011, 159, pp. 333-337.

46. Vayssiere C., David E., Meyer N., Haberstick R., Sebahoun V., Roth E., et al. A French randomized controlled trial of ST-segment analysis in a population with abnormal cardiotocograms during labor. *Am J Obstet Gynec.* 2007, 197 (3), 299.e1-e6.

47. Victory R., Penava D., Da Silva O., Natale R., Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191 (6), pp. 2021-2028. doi: 10.1016/j.jog.2004.04.026.

48. Westerhuis M. E., Visser G. H., Moons K. G., Zuithoff N., Mol B. W., Kwee A. Cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram compared with cardiotocography only for intrapartum monitoring: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2011, 117 (2 Pt 1), p. 406.

49. Whitehead C. L., Teh W. T., Walker S. P., et al. Circulating MicroRNAs in maternal blood as potential biomarkers for fetal hypoxia in-utero. *PLoS One.* 2013, 8, e78487.

50. Whitehead C., Teh W. T., Walker S. P., et al. Quantifying circulating hypoxia-induced RNA transcripts in maternal blood to determine in utero fetal hypoxic status. *BMC Med.* 2013, 11, p. 256.

51. Yakiřtıran B., Katlan D. C., Yuce T., Ko A. Neural and cardiac injury markers in fetal growth restriction and their relation to perinatal outcomes. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019, 16 (1), pp. 50-54.

52. Zamudio S., et al. Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth. *PLoS ONE.* 2010, 5, e8551.

#### Контактная информация:

Баранов Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

E-mail: a.n.baranov2011@yandex.ru