

Г.М. Савельева<sup>1</sup>, Е.Ю. Бугеренко<sup>2</sup>, О.Б. Панина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центр планирования семьи и репродукции департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Российская Федерация

## Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом

Одной из актуальных проблем современного акушерства является ранняя диагностика нарушений в формировании маточно-плацентарной системы у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. **Цель исследования:** оценить возможность прогнозирования повторного развития акушерской патологии на основании данных доплерометрии в маточных артериях в 11–13 недель беременности. **Пациенты и методы.** Обследовано 410 пациенток в I триместре беременности с наличием задержки роста плода, гестоза и/или антенатальной гибели плода и/или преждевременных родов в анамнезе. Изучено влияние факторов соматического и акушерского анамнеза на состояние маточного кровообращения в I триместре беременности. **Результаты.** Рассчитаны оптимальные пороговые значения доплерометрических индексов. Определена высокая прогностическая способность пульсационного индекса в маточных артериях в 11–13 недель в отношении осложненной беременности с ранней клинической манифестацией, тяжелым гестозом и сочетанными акушерскими осложнениями. **Выводы.** Полученные нами данные подтверждают возможность доклинической диагностики акушерских осложнений второй половины беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом.

**Ключевые слова:** доплерометрия, маточные артерии, осложнения беременности.

### Введение

Снижение периферического сосудистого сопротивления как важнейшая составляющая гемодинамической адаптации матки к беременности начинается с момента имплантации эмбриона и является необходимым усло-

вием нормального развития плодного яйца [1, 2]. Последовательное уменьшение показателей резистентности в маточных артериях (МА) по мере прогрессирования беременности отражает физиологический процесс инвазии трофобласта. Высокий уровень резистентности в артериях беременной матки может являться индикатором

Г.М. Savelieva<sup>1</sup>, E.Yu. Bugerenko<sup>2</sup>, O.B. Panina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Center for Family Planning and Reproduction Department of Health in Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow State University, Russian Federation

## Prognostic Value of Uteroplacental Circulation Impairment in 1st Trimester of Pregnancy in Patients with Complicated Obstetric History

One of the urgent problems of modern obstetrics is the early detection of irregularities in the development of the uteroplacental vessels system in patients with severe disorders in the history. **Aim:** to evaluate the predictive value of re-development of obstetric pathology on the basis of the uterine artery Doppler on 11–14 weeks of pregnancy. **Patients and methods.** 410 patients in I trimester of pregnancy were examined with fetal growth restriction, preeclampsia and/or fetal death and/or a history of preterm delivery were. The influence of physical factors and obstetric history on the state of uterine blood flow in the I trimester of pregnancy was studied. **Results.** The optimal Doppler indexes was calculated; a high predictive ability of the pulsation index in the uterine arteries with respect to pregnancy complications with early clinical manifestation, severe preeclampsia and combined obstetric complications was detected. **Conclusions.** Our data support the possibility of preclinical diagnosis of obstetrical complications in patients with complicated obstetric history.

**Key words:** Doppler, uterine artery, complicated pregnancy.

тором неполноценной трофобластической инвазии [3]. Наличие ранних отклонений в процессе формирования маточно-плацентарной системы повышает вероятность развития акушерской патологии [4]. В настоящее время продолжается активное изучение особенностей кривых скоростей кровотока в МА в I триместре беременности с целью их использования в прогнозировании развития задержки роста плода, гестоза и преждевременных родов [5]. Высокие индексы резистентности в МА на 11–14-й нед беременности, по данным разных авторов, позволяют выявить до 81,7% пациенток с последующим развитием гестоза и преждевременными родами, до 43% пациенток с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты [6] и сопровождаются 5-кратным увеличением риска развития задержки роста плода (ЗРП) [7].

Однако необходимость применения ультразвуковой доплерографии МА в 11–14 недель в рамках первого пренатального скрининга для прогнозирования осложнений и исхода беременности на современном этапе остается спорной. Основным аргументом оппонентов этого метода является невысокая прогностическая ценность положительного теста в группе беременных низкого риска [8]. У пациенток с высоким риском развития осложнений беременности (отягощенный акушерский анамнез, соматические заболевания) доказано существенное возрастание прогностической ценности показателей доплерометрии в МА [4, 9]. По мнению I. Cetin и соавт., предсуществующая материнская субклиническая дисфункция эндотелия, определяемая соматическим заболеванием, делает женщину более склонной к патологической плацентации и более чувствительной к последствиям плацентарной дисфункции [10]. В последние годы помимо общеизвестных факторов риска пристальное внимание ученых привлекают аутоиммунные заболевания и тромбофилии в связи с их отрицательным воздействием на гемодинамику в целом, а также влиянием на процессы адаптации к беременности и инвазии трофобласта [2, 11].

Особый интерес ученых вызывает проблема повторного развития осложненной беременности (ЗРП, гестоза) и преждевременных родов, а также разработка методов их предупреждения [12]. В исследовании S. Rasmussen и соавт. (2000) было доказано, что вероятность развития гестоза при повторной беременности возрастает у пациенток с ЗРП в анамнезе. Ученые определили «дозозависимый эффект» снижения темпов роста плода при предыдущей беременности и риска развития гестоза при следующей: чем меньше вес ребенка при предыдущих родах, тем более вероятно развитие гестоза в дальнейшем. Максимальный риск гестоза был связан с сочетанием ЗРП и преждевременных родов в анамнезе. Данные, полученные S. Rasmussen и соавт. и позднее подтвержденные другими исследователями, позволили сделать вывод об общности этиологических и патогенетических факторов развития гестоза, ЗРП и преждевременных родов. Тесная связь между акушерскими осложнениями подтверждается результатами патоморфологического исследования плаценты [12]. Согласно литературным данным, в большинстве наблюдений с ранней манифестацией гестоза и ЗРП, а также в 1/3 наблюдений преждевременных родов в структуре плаценты имеются сходные структурные изменения, указывающие на неполноценную инвазию трофобласта [10, 12]. Дальнейшее наблюдение за пациентками после перенесенного гестоза, ЗРП или преждевременных родов позволило зарегистрировать значительный рост сердечно-сосудистой заболеваемости относительно общепопуляционного уровня при всех видах акушерской патологии в анамнезе [11].

**Цель исследования:** оценить возможность прогнозирования повторного развития акушерской патологии у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом на основании результатов доплерометрии на 11–13-й нед беременности, а также определить факторы, влияющие на состояние маточной гемодинамики и повышающие риск неблагоприятного исхода беременности.

## Пациенты и методы

### Участники исследования

В исследование были включены 410 пациенток в I триместре беременности с отягощенным акушерским анамнезом. **Критерии включения:** наличие осложнений беременности (ЗРП, гестоза) и/или антенатальной гибели плода, и/или преждевременных родов в анамнезе. **Критерии исключения:** пороки развития и хромосомная патология плода при предыдущей или настоящей беременности, неразвивающаяся беременность или самопроизвольный выкидыш до 22 нед беременности, многоплодная беременность, множественная миома матки.

### Методы исследования

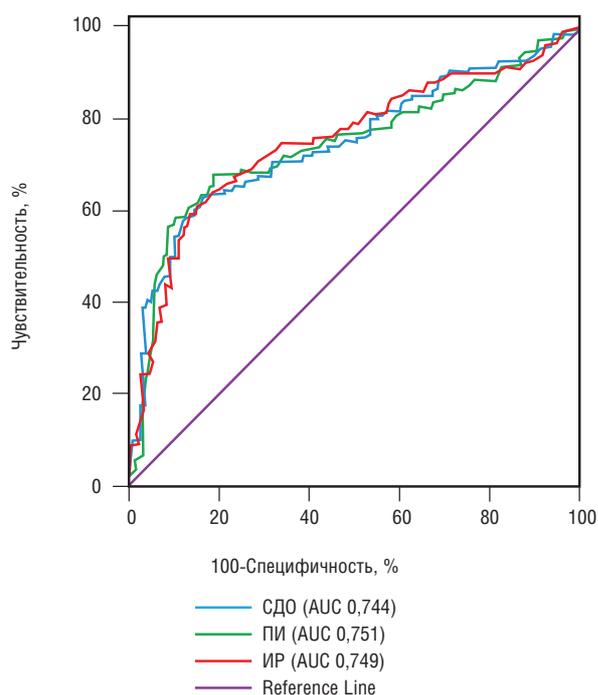
На 11–13-й нед беременности во время первого пренатального скрининга всем пациенткам проводилось доплерографическое исследование кровотока в главных МА. Допплерометрия производилась при трансвагинальном сканировании в режиме цветного доплеровского картирования и последовательной идентификации правой и левой МА парацервикально на уровне внутреннего зева матки. Контрольный объем устанавливался в пределах 4 мм, угол сканирования составлял 30–50°. При получении трех аналогичных кривых скоростей кровотока выполняли измерения систоло-диастолического отношения (СДО), пульсационного индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР).

На основании полученных данных и для дальнейшего их анализа нами были определены оптимальные пороговые значения доплерометрических индексов ПИ, ИР, СДО в МА и выбран наиболее информативный показатель с помощью ROC-анализа (рис. 1). Оптимальным считали значение, при котором наблюдалось минимальное число ложноположительных и ложноотрицательных результатов при прогнозировании акушерской патологии.

### Статистическая обработка данных

Были проанализированы акушерский и соматический анамнез, выявлены факторы риска, способствующие развитию нарушений маточного кровообращения. С целью оценки влияния различных факторов акушерского и соматического анамнеза на формирование нарушений гемодинамики в МА вычисляли отношение шансов (ОШ), рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ). Факторы риска считались достоверными, если ДИ не включал 1,0. На следующем этапе было изучено влияние проведенного лечения на состояние маточного кровообращения. Для этого определяли относительный риск (ОР) развития нарушений гемодинамики в артериях матки в I триместре беременности в зависимости от характера терапии и наличия прегравидарной подготовки. Значения ОР менее 1,0 ( $p < 0,05$ ) расценивали как снижение риска развития нарушений маточного кровообращения.

Для определения информационной ценности показателей доплерометрии при прогнозировании осложнений беременности (ЗРП и гестоза) и преждевременных родов



6

**Рис. 1.** Показатели доплерометрии на 11–13-й нед беременности при отягощенном акушерском анамнезе.

*Примечание.* СДО — систолически-диастолическое отношение, ПИ — пульсационный индекс, ИР — индекс резистентности.

использовали ROC-кривые (Receiver Operation Characteristic curves). На основании площади под кривой (AUC) проводили сравнительный анализ прогностической способности ПИ в отношении различных видов акушерской патологии.

### Результаты

Для пациенток с отягощенным акушерским анамнезом характерны более высокие, по сравнению с общепопуляционными, значения индексов доплерометрии. Аналогичные данные, полученные W. Plasencia и соавт., свидетельствовали о достоверно более высоких значениях ПИ у пациенток с гестозом в анамнезе и нормальным исходом настоящей беременности,

чем у пациенток с нормальным исходом, но без гестоза в анамнезе [13].

В результате проведенного проспективного исследования нами определены критерии патологических кривых скоростей кровотока в МА, которые согласуются с литературными данными (табл. 1).

Для сравнения предсказательной способности индексов доплерометрии был проведен ROC-анализ и рассчитана AUC для каждого индекса (см. рис. 1).

Как следует из рис. 1, прогностическая способность индексов доплерометрии сопоставима, хотя максимальное значение AUC (0,751) было получено для ПИ, который наиболее детально характеризует изменения скорости кровотока. Результаты нашего исследования согласуются с данными R. Sarucci и соавт. и других исследователей, сделавших выбор в пользу ПИ при прогнозировании осложнений беременности [2]. В исследовании O. Gomez и соавт. ПИ впервые был представлен как объективный критерий состояния маточно-плацентарного кровотока, и были определены пределы его физиологических значений между 11-й и 41-й нед беременности [3].

Нами было изучено влияние факторов соматического и акушерского анамнеза на состояние маточного кровообращения в I триместре беременности. Результаты анализа состояния кровотока в МА в зависимости от характера экстрагенитальной патологии представлены в табл. 2, в зависимости от данных акушерского анамнеза — на рис. 2. Обращает на себя внимание существенное увеличение частоты нарушений маточного кровотока при артериальной гипертензии (ОШ 1,86), приобретенных (ОШ 1,94) и наследственных тромбофилиях (ОШ 2,47),  $p < 0,05$ . Литературные данные о высоком уровне сердечно-сосудистой заболеваемости у пациенток с эндокринными, аутоиммунными нарушениями, наследственными и приобретенными тромбофилиями подтверждают установленную нами связь [11]. Максимальная частота нарушений гемодинамики (ОШ 2,52 и 3,51;  $p < 0,05$ ) наблюдалась при сочетанной соматической патологии вследствие взаимного потенцирования отрицательного влияния различных факторов на состояние маточного кровообращения.

Данные, представленные на рис. 2, наглядно свидетельствуют о повышении риска нарушений маточного кровотока в I триместре настоящей беременности, если течение предыдущей беременности было осложненным. С наибольшей частотой изменения маточной гемодинамики наблюдаются при тяжелом гестозе или сочетанном характере осложнений беременности в анамнезе (ЗРП + гестоз). Крайне неблагоприятное влияние на состояние маточного кровообращения также оказыва-

**Таблица 1.** Показатели доплерометрии в маточных артериях в I триместре беременности (95%)

Авторы	Срок беременности, нед	Индекс резистентности	Пульсационный индекс	Систолю-диастолическое отношение
E. Jauniaux, 1994	11	0,88	2,8	—
	12	0,86	2,6	—
	13	0,85	2,5	—
R. Bindra, 2001	10–14	—	2,34	—
A. Martin, 2001 [14]	10–14	—	2,35	—
B. Hollis, 2003	11–14	0,85	—	—
L. Dugoff, 2005	11–14	0,81	—	—
A. Pilalis, 2007	11–14	—	2,52	—
K. Melchiorre, 2008	11–14	0,85	—	—
Собственные данные	11	0,86	2,34	7,0
	12	0,85	2,26	6,8
	13	0,84	2,22	6,6

ют повторные акушерские осложнения или повторные патологические исходы беременности в анамнезе. Риск нарушений маточного кровотока существенно возрастает, если при предыдущей беременности наблюдалась ранняя клиническая манифестация ЗРП или гестоза ( $\leq 30$  нед). Результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов, указывавших на увеличение риска повторения гестоза до 60% при его ранних клинических проявлениях в анамнезе и до 20% — при его позднем начале [8].

На рис. 3 представлены ROC-кривые для сравнительной оценки точности прогнозирования осложнений беременности (ЗРП, гестоза) и преждевременных родов с помощью показателей доплерометрии в МА в конце I триместра беременности. Максимально высокий уровень информативности ПИ в МА был отмечен при прогнозировании осложнений с ранней клинической манифестацией (AUC 0,930; 95% ДИ 0,899–0,954;  $p < 0,0001$ ), что согласуется с результатами предыдущих исследований [8, 11]. Очень хорошая прогностическая способ-

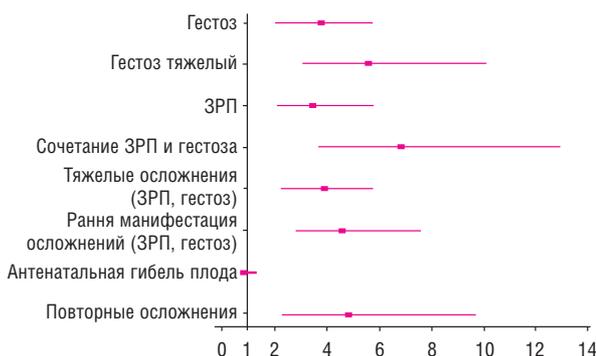


Рис. 2. Отношение шансов развития нарушений маточной гемодинамики в зависимости от характера осложнений предшествующей беременности.

Примечание. ЗРП — задержка развития плода, ОШ — отношение шансов.

Таблица 2. Факторы риска развития нарушений маточного кровообращения при различных видах экстрагенитальной патологии

Экстрагенитальная патология	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ДИ)	p
Заболевания почек	1,01	0,54–1,89	0,9696
Эндокринные заболевания	1,28	0,8–2,06	0,2992
Возраст $\geq 35$ лет	1,57	0,93–2,67	0,1097
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ )	1,69	0,98–2,63	0,0664
Аутоиммунные заболевания	1,73	0,88–3,42	0,1482
Наследственные тромбофилии (НТ)	<b>1,86</b>	1,11–3,13	<b>0,0122</b>
Приобретенные тромбофилии (ПТ)	<b>1,94</b>	1,17–3,35	<b>0,0326</b>
Антифосфолипидный синдром (АФС, 2 или 3 «+»)*	2,29	0,92–3,49	0,1156
Артериальная гипертензия (АГ)	<b>2,47</b>	1,42–4,3	<b>0,0037</b>
АГ + эндокринные заболевания + ПТ	<b>2,52</b>	1,27–4,98	<b>0,0202</b>
АГ + ПТ	<b>3,51</b>	1,63–7,59	<b>0,0072</b>

Примечание. \* — наличие нескольких лабораторных критериев АФС.

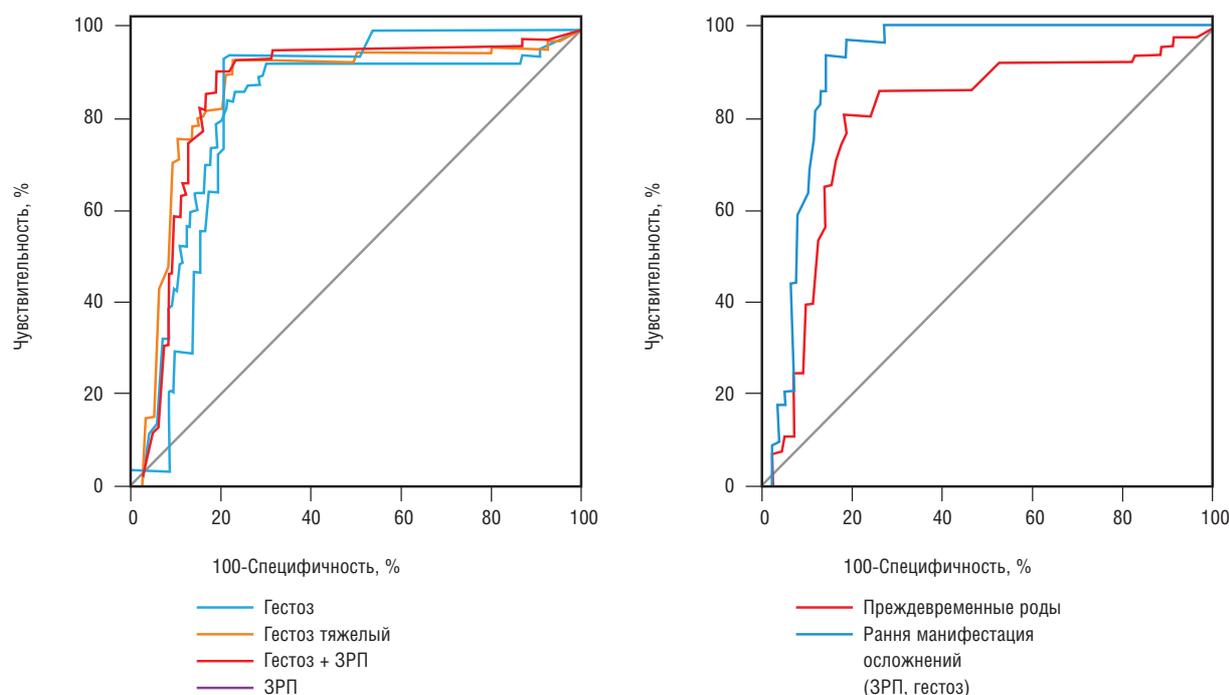


Рис. 3. Величина пульсационного индекса на 11–14-й нед беременности в прогнозировании осложнений беременности и преждевременных родов.

Примечание. ЗРП — задержка развития плода, ПИ — пульсационный индекс.

ность ПИ в МА была также отмечена в наблюдениях с тяжелым гестозом (AUC 0,840; 95% ДИ 0,791–0,869;  $p < 0,0001$ ) и сочетанными акушерскими осложнениями (AUC 0,834; 95% ДИ 0,792–0,870;  $p < 0,0001$ ). Полученные данные соответствуют результатам исследований зарубежных ученых, согласно которым чувствительность доплерометрии при прогнозировании гестоза в сочетании с ЗРП была в 2,5 раз выше, чем гестоза без ЗРП (69 против 24%) [15].

На основании проведенного статистического анализа можно утверждать, что в группе с отягощенным акушерским анамнезом результаты доплерометрии в МА в 11–13 нед беременности позволяют выявить 76,7% пациенток с последующим развитием ЗРП, 81,2% случаев гестоза и 75,2% — преждевременных родов.

## Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности показателей доплерометрии в МА на 11–13-й нед при прогнозировании развития осложнений беременности, связанных с нарушением плацентации, у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. Допплерометрия позволяет выявить от 75,2 до 81,2% пациенток с последующим развитием гестоза, ЗРП и преждевременных родов. Точность прогнозирования осложнений беременности возрастает при тяжелом гестозе, сочетанном характере осложнений и их ранней клинической манифестации. Полученные нами данные подтверждают возможность доклинической диагностики акушерских осложнений второй половины беременности.

## REFERENCES

1. Strizhakov A.N., Ignatko I.V. *Poterya beremennosti* [Pregnancy loss]. Moscow: MIA. 2007.
2. Capucci R., Pivato E., Carboni S., Mossuto E., Castellino G., Padovan M., Govoni M., Marci R., Patella A. The use of uterine artery doppler as a predictive tool for adverse gestational outcomes in pregnant patients with autoimmune and thrombophilic disease. *J. Prenat. Med.* 2011; 5 (2): 54–58.
3. Gomez O., Figueras F., Fernandez S., Bannasar M., Martinez J.M., Puerto B., Gratacos E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 32 (2): 128–132.
4. Panina O.B. *Razvitiye plodnogo yaitsa v I trimestre beremennosti: diagnostika i prognozirovaniye prenatal'noi patologii*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [The development of the ovum in the first trimester of pregnancy: diagnosis and prediction of prenatal pathology. Doct. Diss.] Moscow, 2000. 32 p.
5. Konovalova O. V. *Tyazhelye formy gestoza. Prognozirovaniye i profilaktika*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Severe forms of pre-eclampsia. Prediction and prevention. Abstract for Dissertation for the degree of Candidate of medical science]. Moscow. 2012. 22 p.
6. Pilalis A., Souka A.P., Antsaklis P., Daskalakis G., Papantoniou N., Mesogitis S., Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 29 (2): 135–140.
7. Dugoff L., Lynch A.M. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193: 1208–1212.
8. Costa F.S., Murthi P., Keogh R., Woodrow N. Early screening for preeclampsia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2011; 33 (11): 367–375.
9. Herraiz I., Escribano D., Gomez-Arriaga P.I. Predictive value of sequential models of the uterine artery Doppler in pregnancy at high risk for preeclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 40 (1): 68–74.
10. Cetin I., Huppertz B., Burton G. Pregenesys pre-eclampsia markers consensus meeting: What do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies? *Placenta.* 2011; 32 (Suppl.): 4–16.
11. Khalil A., Cowans N.J., Spencer K., Goichman S., Meiri H., Harrington K. First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 35 (6): 671–679.
12. Rasmussen S., Irgens L.M., Albrechtsen S., Dalaker K. Predicting preeclampsia in the second pregnancy from low birth weight in the first pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2000; 96: 696–700.
13. Plasencia W., Maiz N., Poon L., Yu C., Nicolaides K.H. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 32: 138–146.
14. Martin A.M., Bindra R., Curcio P., Cicero S., Nicolaides K. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001; 18: 583–586.
15. Melchiorre K., Leslie K., Prefumo F., Bhide A., Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 33 (5): 524–529.

## FOR CORRESPONDENCE

**Savel'eva Galina Mikhailovna**, RAMS academician, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

**Address:** 117997, Moscow, street Ostrovityanova, 1; **tel.:** (495) 718-34-72; **e-mail:** gms@cfp.ru

**Bugerenko Elena Yur'evna**, PhD, obstetrician-gynecologist, Center of Family Planning and Reproductive Health Department

**Address:** 113209, Moscow, Sevastopol'sky avenue, 24-A; **tel.:** (499) 794-43-73; **e-mail:** bugerenko@yandex.ru

**Panina Olga Borisovna**, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University

**Address:** 119192, Moscow Lomonosov Ave, on 31/5; **tel.:** (495) 331-91-81; **e-mail:** olgapanina@yandex.ru