

Шляхи оптимізації моніторингу хронічної та гострої гіпоксемії плода

В.І. Ошовський

Медичний центр ТОВ «Уніклініка», м. Київ
Національна медична академія імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено аргументацію необхідності пошуку нових критеріїв контролю внутрішньоутробного стану плодів з групи високого перинатального ризику, а також обґрунтовано низку нових моніторингових параметрів.

Ключові слова: гіпоксемія, ацидоз, плід, моніторинг.

Внутрішньоутробна асфіксія плода залишається terra incognita і своєрідним викликом для науковців усього світу. Ще на початку ХХ сторіччя була висунута концепція Everest in Utero, яка мала на меті констатацію факту того, що плід, перебуваючи в утробі, навіть під час нормального гестаційного процесу знаходиться у стані «відносної гіпоксемії», котра, однак, не призводить до ураження плода, а радше є компенсаторною реакцією, що дозволяє зберігати гомеостаз та зменшувати потреби міокарда та мозкових структур у кисні під час несприятливих внутрішньоутробних подій. Дослідження останніх років засвідчили, що адекватний моніторинг стану плода є можливим, однак пошук оптимальних тригерів розродження триває. Незалежні ультразвукові та кардіотокографічні критерії залишаються недосконалими, тому все більше уваги приділяється комбінованим параметрам-індексам.

Одним із найперспективніших подібних критеріїв є цереброплацентарне співвідношення, що включає індекси пульсації кровотоку у середній мозковій артерії та артеріях пуповини плода. Його зменшення достовірно корелює з негативними наслідками для новонародженого, однак спроби рутинного розродження при перетині патологічних меж індексу не привели до покращання перинатальних результатів [1].

У даній статті представлені спроба аргументувати необхідність подальшого пошуку у даному напрямку та адекватна, на нашу думку, модель індексу для подальшого клінічного вивчення.

На першому етапі проведено огляд літератури з метою спроби пояснення патогенезу внутрішньоутробної асфіксії.

Хімічні та фізіологічні параметри, що пов'язані з гіпоксемією

Гіпоксемія – стан зменшеного напруження кисню та подальшого анаеробного метаболізму переважно у периферійних тканинах. Під час асфіксії гіпоксія та анаеробний метаболізм поширюються на центральні органи, такі, як серце, головний мозок та надниркові залози, що потенційно призводить до метаболічного ацидозу [2, 3]. Ішемія також є важливим незалежним процесом у цьому контексті. Вона виникає через дефіцит кисню внаслідок зниженого кровообігу і гіперфузії органа або тканини та може відбуватися одночасно з гіпоксемією.

Коли тканина зазнає впливу зниженого рівня кисню, вона втрачає здатність до ефективного окисного фосфорилування. Як наслідок, клітини переходять від аеробного до анаеробного метаболізму. Це призводить до енергонеефективного стану з виснаженням резервів аденозин-3-фосфату (АТФ), накопиченням молочної кислоти, іонів водню (тобто ацидозу) та зниженням клітинних функцій [4, 5, 6, 7]. АТФ-залежний натрієво-калієвий насос не працює, і обмін іонів

через клітинну мембрану порушується, ініціюючи каскадні реакції, що призводять до пошкодження клітин та некрозу.

Щодо нейронів, важливих у патофізіології гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ), зазначені вище події призводять до внутрішньоклітинного накопичення натрію, кальцію та води, тобто цитотоксичного набряку, і до деполаризації мембранного потенціалу з випусканням збуджувальних нейротрансмітерів з аксонів, зокрема глутамату. Підвищений рівень кальцію всередині нейрона індукує виробництво вільних радикалів оксиду азоту шляхом активації нейрональної синтази оксиду азоту. Також встановлено, що внаслідок активації фосфоліпази та збільшення рівня мембранних фосфоліпідів у цитоплазмі накопичуються вільні жирні кислоти. Деякі з цих жирних кислот пероксидно окиснюються вільними кисневими радикалами, які вироблені під час відновних процесів у мітохондріях. Поєднані ефекти зниження клітинної енергоефективності, ацидозу, вивільнення глутамату, внутрішньоклітинного накопичення кальцію, переокисного окиснення ліпідів та нейротоксичності оксиду азоту пошкоджують важливі компоненти клітини та призводять до некрозу клітин [4, 6].

Вважається, що переважна більшість випадків ГІЕ зумовлена саме антенатальною асфіксією, а не інтранатальним ураженням, що потребує оптимізації пошуку надійних критеріїв моніторингу плодів, які мають гіпоксемічні передумови.

Забезпечення нормальної оксигенації плода

Важливим механізмом забезпечення адекватного рівня кисню у тканинах плода є підтримання інтенсивних показників кровообігу. Це є результатом високого серцевого викиду, головним чином за рахунок прискореного серцевого ритму. Також важливу роль відіграє оптимізований газообмін через велику «дихальну поверхню» плаценти та поліпшення транспортування кисню за допомогою гематологічних адаптацій, якими є висока концентрація гемоглобіну плода, збільшення здатності до зв'язування кисню і зсув кривої дисоціації гемоглобіну ліворуч, у результаті чого підвищується спорідненість еритроцитів до кисню.

Для забезпечення достатньої оксигенації життєво важливих органів плода у тканинах також відбувається регуляція метаболізму, що призводить до зменшення потреби у кисні. Швидкість метаболізму незрілого мозку особливо низька порівняно з роботою органу після народження. Частково це пов'язано з гіршою проникністю клітинних мембран у плода, що призводить до сповільненої деполаризації, а частково зумовлено зменшенням вивільнення збуджувальних амінокислот з нервових закінчень [7, 8].

Ще одним важливим механізмом адекватної оксигенації в утробі матері є точне та складне регулювання серцевого ритму плода (СРП). Хеморецептори в аорті та сонних артеріях контролюють зміни концентрації кисню, вуглекислого газу та іонів водню. Будь-які зміни артеріального тиску реєструються барорецепторами у аортальній дузі та сонній артерії. Ці рецептори, разом з мозковими серцево-судинними центрами, надають вегетативній нервовій системі інформацію про

стан кровообігу та дихання, що допомагає регулювати СРП відповідно до потреб організму.

Синоатріальні та атріальні вузли шлуночків є основними місцями утворення та проведення імпульсів у серці, а у разі прогресування гестаційного терміну СРП зменшується через збільшення парасимпатичної імпульсації блукального нерва на ці вузли. Симпатична нервова система іннервує серце плода за допомогою волокон, розподілених по всьому міокарду, тим самим маючи змогу швидко змінювати СРП. Катехоламіни, такі, як адреналін і норадреналін, надниркових залоз справляють ідентичний стимулювальний ефект.

Отже, вивчення роботи серця та кровотоку у принципових судинах має пріоритетне значення у пошуку нових критеріїв оцінювання внутрішньоутробного стану.

Реакція на гіпоксемію у різних груп плодів

Shah та Perlman повідомили про особливості та рівень несприятливих результатів у новонароджених з ПЕ, на які впливали:

- хронічна часткова асфіксія;
- гостра, майже повна перинатальна асфіксія;
- обидва стани водночас [9].

Їхні результати засвідчили, що група з тривалою частковою гіпоксією продемонструвала найменший рівень смертності або тяжкої інвалідності (61%), група гострої, майже повної перинатальної асфіксії мала проміжну тяжкість станів (67%), а комбінована – найвищу частоту і ступінь захворюваності (79%). Аналогічні результати були виявлені під час оцінювання довгострокових результатів.

Pulgar та співавтори вивчали вплив легкої переміжної гіпоксемії на серцево-судинну і нервову реакцію овець при 5-хвилинній оклюзії пуповини, що повторювалося кожні 30 хв [10]. Було виявлено, що епізоди гострої гіпоксемії на тлі хронічного процесу незворотно змінюють структуру фетальної кардіографії (КТГ). Це свідчить про значну втрату серцевих нейронів.

Вважають, що зміни СРП, артеріального тиску та централізація кровообігу у плодів з хронічною гіпоксемією пояснюються посиленням симпатичних реакцій плода та збільшенням рівня катехоламінів у крові. Цьому також сприяють підвищена чутливість периферійних судин до норадреналіну та підвищена чутливість альфа-адреноергічно-опосередкованих рефлексів з периферійних хеморецепторів у таких плодів. Однак такі реакції є нетривалими. Подальше зниження периферійної вазоконстрикції пов'язане з прогресуючим падінням СРП, а потім з гіпотонією. Це, мабуть, є результатом тих самих патофізіологічних механізмів, які описані для здорових дітей, тобто судинної декомпенсації; виснаження катехоламінів і порушення функції серця за рахунок прямого пошкодження кардіоміоцитів.

Плоди, на яких впливають хронічні пренатальні стани, мають дуже складну фізіологічну реакцію на гостре зниження рівня кисню. Результати представлених досліджень демонструють, що хронічна гіпоксія плода може мати як позитивний ефект на початку компенсаторних реакцій, так і негативний – при реагуванні на гостру гіпоксію.

Отже, плоди можуть дуже добре справлятися як з хронічним, так і з гострим зниженням рівня кисню завдяки своїм механізмам адаптації, але у якийсь момент механізми виходять з ладу, починається декомпенсація, і плід потрапляє у небезпеку. Тому вкрай важливо продовжувати досліджувати механізми профілактики довготривалих неврологічних наслідків шляхом антенатальної діагностики точок метаболічного неповернення. Ці знання допоможуть визначити пріоритетність ресурсів та дій.

Результати власних досліджень

Векспериментальному дослідженню вивчення процесів подлинання радіоактивних маркерів глюкози (FDG-16) під час

гострої гіпоксемії плода були виявлені такі тенденції: на відміну від головного мозку та печінки, у серці плода спостерігалось майже триразове збільшення відносного поглинання глюкози. Ця знахідка передбачає прискорення локального анаеробного гліколізу під час гострої гіпоксемії. Поглинання FDG-16 у плаценті не було значуще порушено зниженням кровотоком у пуповині, воно також істотно не відрізнялося у мозку та печінці плода у гіпоксемічних і нормальних умовах [11].

Втім, загальна плацентарна перфузія була значно нижчою у гіпоксемічних плодів порівняно з нормоксемічними. Незважаючи на те що кровоплин у венозній протоці в уражених плодів був вищим, частка кровотік з плаценти у печінку була зменшена наполовину (79,5% проти 41%).

Отже, було підтверджено в експерименті, що вивчення кардіальних реакцій та плацентарної перфузії є пріоритетними напрямками у дослідженні стану плодів з гострою гіпоксемією.

При хронічній гіпоксемії зниження плацентарної перфузії призвело до значущого дефіциту буферних лугів та відносного зменшення напруження кисню, але достовірного зниження рН пуповинної крові плода не відбулося. Спостерігаються значущі підвищення резистентності в артеріях пуповини та тенденція до збільшення опору у венозній протоці плодів. На відміну від серця та печінки, у мозкових структурах плода виявляли майже чотириразове збільшення відносного поглинання ФДГ, індуковане хронічною гіпоксією [12].

На нашу думку, збільшення поглинання глюкози у мозку плодів експериментальних тварин пов'язане з ранньою і тривалою централізацією кровообігу – ідентичною до тої, яка спостерігається у плодів людей із ранньою реалізацією затримки росту. Отже, вивчення кровотоку мозкових структур не є адекватним способом моніторингу при хронічній гіпоксемії, оскільки дані прояви будуть занадто ранніми і не демонструватимуть реальний стан хімічного складу крові.

Обґрунтування нових індексів для моніторингу стану плода

Підсумовуючи результати літературних даних та результати власних досліджень, зазначаємо, що інноваційні комбіновані критерії оцінювання стану плода мають:

- 1) урахувати циркуляторні та метаболічні особливості гострої та хронічної гіпоксемії;
- 2) містити параметр венозного кровотоку плода (для хронічної гіпоксемії);
- 3) містити параметр плацентарного кровотоку плода (для гострої гіпоксемії);
- 4) включати чутливий параметр серцевого ритму плода (для обох типів);
- 5) бути простим та доступним для застосування у клінічній практиці;
- 6) бути мінімально операторозалежним для більш легкої уніфікації.

Короткострокова варіабельність (STV) є операторнезалежним комп'ютеризованим КТГ-параметром, що використовується згідно з результатами дослідження TRUFFLE для моніторингу плодів із ранньою затримкою росту [13]. Даний параметр корелює з ацидемією плода і оптимально підходить для мультипараметричної моделі як кількісний критерій, що описує ступінь депресії міокарда та провідної системи серця плода.

Як показник оцінювання венозного кровотоку найбільш вивченим та значущим, зокрема в умовах хронічної гіпоксемії, залишається кровотік у венозній протоці. З метою визначення індексу при двофазній спектральній кривій доцільніше використовувати пульсаційний індекс.

Допплерографічне картування венозної протоки є доволі пізною ознакою при виникненні гострої гіпоксемії, тому

доцільніше застосування пульсаційного індексу в артеріях пуповини як показника адекватності фетоплацентарного кровоотуку.

За аналогією з ЦПП пропонуємо ідентифікувати критерій як «кардіоплацентарний індекс» (КПІ) і застосовувати такі обчислювальні формули:

$$\text{КПІ}_x = \text{STV} / \text{PI (ВП)} \text{ для хронічної гіпоксемії (1)}$$

$$\text{КПІ}_r = \text{STV} / \text{PI (АП)} \text{ для гострої гіпоксемії (2)}$$

Дослідження чутливості та специфічності цих показників, а також визначення порогових значень на першому етапі проводитиметься у формі ретроспективного когортного дослідження. За наявності кореляції між індексами та негативними перинатальними наслідками другим етапом верифікації слугуватиме контрольоване проспективне дослідження.

Пути оптимизации мониторинга хронической и острой гипоксемии плода В.И. Ошовский

В статье приведена аргументация необходимости поиска новых критериев контроля внутриутробного состояния плодов из группы высокого перинатального риска, а также обоснован ряд новых мониторинговых параметров.

Ключевые слова: гипоксемия, ацидоз, плод, мониторинг.

ВИСНОВКИ

1. Комбіновані критерії моніторингу стану плода мають великі перспективи, оскільки дозволяють визначати одночасні зміни у різних органах та системах, що може дозволити виявляти незворотні зміни раніше, ніж вивчення окремих показників.

2. Кардіоплацентарне співвідношення з використанням короткострокової варіабельності (STV), а також пульсаційних індексів у венозній протоці та артеріях пуповини плода є патогенетично обґрунтованими критеріями моніторингу у групі високого перинатального ризику.

Перспективи подальших досліджень. Дані індекси потребують подальших клінічних досліджень з метою вивчення їхньої ролі у зменшенні числа негативних перинатальних наслідків.

Ways to optimize chronic monitoring and acute fetal hypoxemia V.I. Oshovskiy

The article provides the arguments for the necessity of finding new criteria for controlling the fetal state in the high perinatal risk group. The new monitoring parameters were proposed as well.

Key words: hypoxemia, acidosis, fetus, monitoring.

Сведения об авторе

Ошовский Виктор Иванович – Медицинский центр ООО «Униклиника», кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (096) 816-27-90. E-mail: pirhospr@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Vollgraff Heidweiller-Schreurs, et al. (2018). Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 51(3), 313-322.
- Neoventa. Fosterovervåking og ST-analyse. Mölndal: Neoventa Medical AB; 2007.
- Eikeland T, Haugebert B, Henriksen T, Hjelle S, Yli BM, Blix E, et al. Overvåking under fødsel. In: Bjørge L, Henriksen T, Sand, Øian P, Hordnes K, editors. *Veileder i fødselshjelp*. Norsk Gynekologisk Forening; 2008
- Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 2011: 609813
- Ross MG. Labor and fetal heart rate decelerations: relation to fetal metabolic acidosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2011; 54: 74-82.
- Perlman JM. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2006; 117: S28-S33.
- Singer D. Neonatal tolerance to hypoxia: a comparative-physiological approach. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 1999; 123: 221-234.
- Martin CB Jr. Normal fetal physiology and behaviour, and adaptive responses with hypoxemia. *Semin Perinatol*. 2008; 32: 239-242.
- Shah PS, Perlman M. Time courses of intrapartum asphyxia: neonatal characteristics and outcomes. *Am J Perinatal*. 2009; 26: 39-44.
- Pulgar VM, Zhang J, Massmann GA, Figueroa JP. Mild chronic hypoxia modifies the fetal sheep neural and cardiovascular responses to repeated umbilical cord occlusion. *Brain res*. 2007; 1176: 18
- Ошовський В.І. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при гострій гіпоксії. – Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова. – 2017. – №1 (ч.1). – С. 247–252.
- Ошовський В.І. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при хронічній гіпоксії // Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова. – 2018. – № 1 (т.22). – С. 29–32.
- Lees CC, Marlow N, et al. TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2162 – 2172.

Статья поступила в редакцию 30.11.2018