

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



### МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ (инструкция по применению)

#### УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

#### АВТОРЫ:

В.В. Крупейченко, д.м.н., профессор Е.И. Барановская, д.м.н., профессор  
С.В. Жаворонок, к.м.н., доцент О.А. Теслова

Гомель, 2021

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Е. Л. Богдан  
22.07.2021

Регистрационный № 088-0721

**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Гомельский государственный медицинский университет», УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: В. В. Крупейченко, д-р мед. наук, проф. Е. И. Барановская, д-р мед. наук, проф. С. В. Жаворонок, канд. мед. наук, доц. О. А. Теслова

Гомель 2021

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод диагностики плацентарных нарушений (O43), основанный на использовании антенатальной наружной кардиотокографии (КТГ), ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерометрией и определении содержания ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (Pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) в периферической крови беременной женщины. Внедрение инструкции позволит своевременно верифицировать нарушение функции плаценты, сделать выбор срока и способа родоразрешения.

Настоящая инструкция предназначена для врачей – акушеров-гинекологов учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь беременным среднего и высокого перинатального риска в амбулаторных и стационарных условиях.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

Оснащение клиничко-диагностической лаборатории учреждений здравоохранения II-IV уровня перинатальной помощи.

1. Фетальный монитор со встроенной системой анализа сердечного ритма плода.
2. Аппарат для ультразвукового исследования с функцией доплерометрии.
3. Анализатор иммуноферментный фотоэлектрический.
4. Автоматическое устройство для отмывки иммунологических планшетов.
5. Термостат электрический суховоздушный.
6. Универсальный лабораторный встряхиватель.
7. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации плазменного белка А, ассоциированного с беременностью, в сыворотке крови.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Средний и высокий перинатальный риск при доношенной беременности.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

1. Многоплодная беременность (O30).
2. Искусственное оплодотворение (Z31.1).
3. Сахарный диабет (O24).
4. Преэклампсия средней степени тяжести (O14.0), тяжелая преэклампсия (O14.1).
5. Ожирение 2–3 степени (E66).
6. Клинические и лабораторные признаки острого воспаления.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

*Этап I.* Диагностика функциональных плацентарных нарушений

- 1.1. Антенатальная наружная кардиотокография (КТГ) с нестрессовым тестом проводится с 30 недель беременности (амбулаторно при каждом плановом посещении врача женской консультации, в период госпитализации ежедневно).

Оценка теста по наличию акцелераций в ответ на движения плода в течение 20 мин. Тест считать реактивным, если в течение 20 мин зарегистрировано не менее 4 шевелений плода, сопровождающихся акцелерациями.

Тип КТГ определяется в соответствии с классификацией Международной федерации гинекологии и акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics-FIGO).

#### 1.2. Ультразвуковое исследование (УЗИ):

биометрия для диагностики недостаточного роста плода;

локализация, эхоструктура плаценты;

индекс амниотической жидкости;

доплерометрия маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики.

Проводится в сроки согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17) и по показаниям:

отклонение от нормы количественных параметров КТГ и ареактивный нестрессовый тест;

заключение КТГ «Критерии не соблюдены».

*Этап II.* Количественное определение в сыворотке крови беременных концентрации ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) (МКГ/МЛ) методом иммуноферментного анализа (ИФА)

Отбор беременных для исследования на втором этапе осуществляется на основании результатов первого этапа. Беременные, у которых зарегистрированы патологический тип КТГ, критические нарушения плодово-плацентарного кровотока и нарушения маточно-плацентарного кровотока, а также тревожный тип КТГ в сочетании с нарушением маточно-плацентарного кровотока и/или нарушением плодово-плацентарного кровотока, из исследования на 2 этапе исключаются.

Показания:

1. Физиологический тип КТГ и отсутствие ультразвуковых признаков плацентарных нарушений.

2. Тревожный тип КТГ при отсутствии ультразвуковых признаков плацентарных нарушений.

3. Ультразвуковые признаки компенсированных плацентарных нарушений.

Концентрацию РАРР-А определяют согласно инструкции производителя тест-системы. Концентрация РАРР-А  $\geq 178$  мкг/мл свидетельствует о наличии плацентарных нарушений.

Дальнейшее ведение беременных осуществляется на основании полученных результатов согласно алгоритма (рисунок).

## **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

Нарушение техники используемых методов исследования.



**Рисунок — Алгоритм диагностики плацентарных нарушений у беременных**

## **Обоснование целесообразности практического использования метода диагностики плацентарных нарушений**

Плацентарные нарушения (О43) являются одной из важных проблем акушерства и перинатологии. Несмотря на современные успехи в профилактике и лечении, их частота составляет до 45 %. Клиническим проявлением нарушения диффузии газов на уровне плацентарного барьера является гипоксия плода, длительное нарушение метаболической функции плаценты приводит к задержке внутриутробного роста плода, данные нарушения могут существовать изолированно или сочетано. Причиной антенатальной гибели плода в 68 % случаях являются плацентарные нарушения. В настоящее время предложена прогностическая таблица развития плацентарных нарушений, в которой все факторы риска сформированы в основные группы: социально-бытовые условия, нарушение питания, соматическая патология, особенности акушерского анамнеза, осложнения беременности, инфекционные факторы.

Частым осложнением гестационного периода, сопряженным с плацентарными нарушениями, является угроза прерывания беременности. Частота развития плацентарных нарушений у пациенток с вирусной и/или бактериальной инфекцией составляет 45,0–64,2 %. Среди механизмов инфицирования структур фетоплацентарного комплекса выделены восходящий, гематогенный, нисходящий и смешанный. Механизм инфицирования зависит от вида возбудителя и источника инфекции. Развитие плацентарных нарушений под влиянием инфекции происходит за счет повреждающего действия медиаторов воспаления и микробных токсинов.

Патоморфологическими проявлениями плацентарных нарушений являются: дисциркуляторные расстройства, инволютивно-дистрофические процессы, гипоплазия плаценты, патологическая незрелость ворсин, а также диффузные воспалительные изменения в системе мать-плацента-плод в сочетании с нарушениями компенсаторно-приспособительных реакций. При сочетании нарушения плацентарно-плодовой гемодинамики с инфицированием развиваются более выраженные морфофункциональные изменения плаценты, а дистрофические и некробиотические изменения синцитиокапиллярных мембран повышают проницаемость капиллярного барьера и способствуют проникновению возбудителей в органы плода.

Клинические проявления плацентарных нарушений в большинстве случаев возникают постепенно, и существует промежуток времени от формирования структурных изменений в фетоплацентарном комплексе до развития страдания плода. Раннее выявление и своевременная терапия в соответствии с патогенетическими механизмами плацентарных нарушений способствуют увеличению вероятности благоприятного исхода беременности.

Основой в работе родовспомогательных учреждений является дифференцированный лечебно-диагностический подход к каждому пациенту fetalного возраста с использованием диагностического оборудования. В лечебных учреждениях доступны и широко используются следующие методы: кардиотокография, биофизический профиль, ультразвуковое исследование с доплерометрией. Всеми вышеизложенными методами

регистрируется наличие у беременной дефекта одной или нескольких функций плаценты. Плацентарная дисфункция обусловлена срывом компенсаторно-приспособительных механизмов на тканевом уровне. В патогенезе ее решающая роль принадлежит молекулярным и клеточным изменениям с нарушением регуляции адаптационных реакций клеток плаценты.

В регуляции плодово-материнских взаимоотношений большую роль играют гуморальные факторы — фетоплацентарные протеины. Изучение плацентарных белков, выполняющих роль ферментов, гормонов, рецепторов, факторов роста, иммунорегуляторных агентов, синтезируемых различными частями плаценты, дает новый клинический взгляд на их роль в развитии беременности. Точность диагностики плацентарных нарушений может быть повышена путем количественной оценки биомаркеров материнской сыворотки.

К специфическим белкам беременности относится ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А) (pregnancy-associated plasma protein А). Он обнаруживается в крови матери с 5 недели гестации, специальными иммуноморфологическими методами РАРР-А выявлен в гранулах апикальной зоны синцитиотрофобласта ворсин плаценты, в поверхностном эпителии эндометрия и в децидуальных клетках вокруг зоны имплантации, и в эпителии амниона. Концентрация РАРР-А в сыворотке представляет собой многообещающий прогностический биомаркер. Выявление РАРР-А в сыворотке крови матери используется для прогноза беременности. Установлено, что сывороточная концентрация РАРР-А к 10 неделе повышается в 100 раз, градиентно увеличивается в течение беременности и при доношенной беременности может превышать 100 мкг/мл. В настоящее время РАРР-А широко применяется в биохимическом скрининге для диагностики хромосомных аномалий плода. Установлено наиболее резкое снижение белка при трисомиях по 21, 18 и 13 хромосомам и синдроме Дауна, что может быть проявлением фетопатии, при которой имеет место поступление в кровоток токсических метаболитов, избирательно блокирующих синтез белка плацентой. Многоплодная беременность характеризуется высокой концентрацией этого макроглобулина, а низкие концентрации РАРР-А характерны для женщин с ожирением 2–3 степени. У беременных после экстракорпорального оплодотворения уровень РАРР-А уменьшается в первом триместре и увеличивается во втором и третьем триместрах. Установлено снижение концентрации данного белка у женщин с сахарным диабетом. Большая прогностическая ценность данного белка как маркера невынашивания: низкий уровень РАРР-А в I и II триместре предшествует спонтанным абортam у 50 % беременных, а высокое содержание в 34 недели выявляется у тех беременных, у которых в дальнейшем бывают преждевременные роды. Установлено снижение концентрации РАРР-А в сыворотке крови при неразвивающейся беременности в I триместре.

Колебание уровня РАРР-А в материнском кровотоке происходит при изменениях кровообращения в плаценте. Наблюдается нарастание содержания РАРР-А в сыворотке крови при преэклампсии задолго до появления гиповолемии и протеинурии, что обусловлено стимулирующим воздействием

микроциркуляторных нарушений в плацентарной ткани на секрецию этого белка. В современных исследованиях установлено, что 12,9 % женщин, у которых выявлены нестандартные концентрации РАРР-А в период гестации и в последующих беременностях, имеют отклонения от нормы уровня данного белка в сыворотке крови. Для пациенток с рецидивирующим ненормальным уровнем РАРР-А характерен более высокий уровень плацентарных нарушений. РАРР-А является ингибитором эластазы гранулоцитов (фермента, индуцируемого при воспалении), чувствительность РАРР-А как маркера воспаления выше, чем С-реактивного белка. Установлено, что даже незначительные повреждения в тканях, такие как ишемия, приводят к активации механизма защиты и вызывают увеличение продукции белка. Развитие плацентарных нарушений сопровождается повышением концентрации РАРР-А.

Таким образом, большое количество факторов риска развития плацентарных нарушений и высокая частота встречаемости данной патологии, несмотря на существующие методы прогнозирования и профилактики, обуславливает необходимость усовершенствования диагностики.

Широкое применение ассоциированного с беременностью плазменного протеина А для прогноза и диагностики осложнений беременности, увеличение его концентрации при дисциркуляторных, ишемических и воспалительных изменениях, лежащих в основе патогенеза плацентарных нарушений, предрасполагает к использованию определения содержания данного протеина для диагностики плацентарных нарушений. Определение концентрации данного белка в комплексе с широко применяемыми методами (КТГ, УЗИ с доплерометрией) будет способствовать усовершенствованию диагностики плацентарных нарушений, обеспечит возможность диагностировать изменения на тканевом уровне, что опосредованно позволит своевременно проводить комплекс лечебных мероприятий, родоразрешение.