



# Перинатальные исходы и уровень сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода

Е.В. Ульянина, И.Ф. Фаткуллин, Н.Р. Ахмадеев

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Цель исследования:** изучить значение определения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) для прогноза неблагоприятных перинатальных исходов при синдроме задержки роста плода (СЗРП).

**Дизайн:** сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 50 пар женщин на сроках 22<sup>+0</sup>–39<sup>+0</sup> недель гестации. В основную группу вошли 50 пациенток с беременностью, осложненной СЗРП различной степени тяжести, в группу сравнения — 50 беременных без данного осложнения, родивших преждевременно или в срок нормотрофных детей. При проведении корреляционного анализа беременные были разделены на подгруппы в зависимости от срока гестации: I подгруппа — 22<sup>+0</sup>–29<sup>+6</sup> недель (n = 34, 34,0%), II подгруппа — 30<sup>+0</sup>–39<sup>+0</sup> недель (n = 66, 66,0%). Проведены клинико-anamnestическое обследование, кардиотокография, ультразвуковое исследование системы «мать — плацента — плод», определение с помощью иммуноферментного анализа уровня VEGF в сыворотке крови.

**Результаты.** Выявлена умеренная корреляционная связь уровня VEGF со степенью СЗРП у женщин с диагностированным СЗРП в I подгруппе исследования. При этом у 47 (94%) пациенток с диагностированным СЗРП независимо от срока гестации уровень VEGF был  $\geq 100$  пг/мл ( $p = 0,0001$ ). Все случаи антенатальной гибели плода и ранней неонатальной смерти зарегистрированы при содержании VEGF  $> 200$  пг/мл ( $p = 0,0001$ ). У пациенток без СЗРП корреляция содержания VEGF с основными перинатальными осложнениями не выявлена.

**Заключение.** Проведенное нами исследование подтверждает значение определения уровня VEGF как значимого метода оценки риска мертворождения или ранней неонатальной смерти.

**Ключевые слова:** ангиогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

**Для цитирования:** Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р. Перинатальные исходы и уровень сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 18–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-18-21



# Perinatal Outcomes and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Women with Growth-Restricted Fetuses

E.V. Ulyanina, I.F. Fatkullin, N.R. Akhmadeev

Kazan State Medical University, Russian Ministry of Health

**Study Objective:** To identify the value of measuring vascular endothelial growth factor (VEGF) for predicting unfavorable perinatal outcomes in women with growth-restricted fetuses.

**Study Design:** This was a comparative study.

**Materials and Methods:** Fifty pairs of women were examined at weeks 22/0 to 39/0 of gestation. The main group was composed of 50 women whose pregnancies were complicated by intrauterine growth restriction (IUGR) of varying severity. The comparison group was made up of 50 pregnant women without this complication, who gave birth to normotrophic preterm or term babies. For purposes of correlation analysis, the women were divided into two subgroups according to the number of weeks of gestation: weeks 22/0 to 29/6 (subgroup I, n = 34, 34.0%) and weeks 30/0 to 39/0 (subgroup II, n = 66, 66.0%). Study procedures included a medical history, clinical examination, cardiotocography, ultrasonography of the fetal-placental-maternal system, and measurement of serum VEGF levels by immunoassay.

**Study Results:** The study revealed a moderate correlation between VEGF levels and the severity of IUGR in women from subgroup I. Forty-seven patients with diagnosed IUGR (94%) had VEGF of 100 pg/mL or higher ( $p = 0.0001$ ), regardless of the week of gestation. All cases of antenatal fetal death and early neonatal death were reported in women with VEGF higher than 200 pg/mL ( $p = 0.0001$ ). In women without IUGR there was no correlation between VEGF levels and the main perinatal complications.

**Conclusion:** This study confirmed the role of VEGF as an important tool for assessing the risk of stillbirth and early neonatal death.

**Keywords:** angiogenesis, vascular endothelial growth factor.

**For reference:** Ulyanina E.V., Fatkullin I.F., Akhmadeev N.R. Perinatal Outcomes and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Women with Growth-Restricted Fetuses. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 18–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-18-21

В структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности синдром задержки роста плода (СЗРП) занимает ведущее место, продолжая оставаться актуальной проблемой современного акушерства [1]. Поскольку СЗРП является следствием плацентарной недостаточности,

особая роль отводится изучению развития плаценты и факторов, регулирующих его течение.

Развитие плаценты — сложный многоэтапный процесс, включающий имплантацию зародыша, инвазию трофобласта в стенку матки, трансформацию материнских спиральных

Ахмадеев Нариман Рустэмович — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: akhmadeevnr@gmail.com

Ульянина Елена Валерьевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: ualena87@yandex.ru

Фаткуллин Ильдар Фаридович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: fatkullin@yandex.ru

артерий, формирование сосудов путем васкулогенеза и ангиогенеза, развитие ворсин хориона, стабилизацию и сохранение сосудистого русла. Все эти стадии регулируются в том числе различными факторами роста (ФР). Нарушение на любом из этапов приводит к изменениям в маточно-плацентарном кровотоке, что становится основным предиктором осложненной беременности [2].

Растворимые формы антиангиогенных рецепторов связывают ФР, замедляя или блокируя процессы ангиогенеза. Выраженность дисбаланса ФР определяет глубину сосудистых нарушений в маточно-плацентарном комплексе и степень тяжести его поражения [3]. Наибольшее значение для ангиогенеза имеет сосудистый эндотелиальный ФР (vascular endothelial growth factor, VEGF), изоформа VEGF-A 165. Экспрессия VEGF повышается в ответ на гипоксию, в отличие от других ФР, выработка которых не зависит от содержания кислорода [4].

Избыточная экспрессия VEGF ассоциирована с компенсаторной попыткой увеличить производство оксида азота сосудистыми эндотелиальными клетками с целью вазодилатации. VEGF-A 165 имеет массу 45 кДа, избирательно стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов. Являясь самой распространенной формой, он способен в отличие от других изоформ VEGF поступать в кровоток в значимых количествах, что важно при определении уровня этого ФР.

Растворимая форма VEGF-A 165 более доступна для исследования в материнской циркуляции и отражает изменение содержания данного ФР в циркуляции и тканях плода. Около 50% этого белка связаны с поверхностью клетки и 50% способны диффундировать, что отличает его от других изоформ VEGF [5, 6]. Уровень VEGF у женщин с СЗРП может быть маркером гипоксического состояния плода.

**Цель исследования:** изучить значение определения уровня VEGF для прогноза неблагоприятных перинатальных исходов при СЗРП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ течения беременности, родов и перинатальные исходы 50 пар женщин, родивших на разных сроках беременности в акушерском физиологическом отделении № 1 ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани в 2013–2016 гг. В основную группу вошли 50 пациенток с беременностью, осложненной СЗРП различной степени тяжести. В группу сравнения включили 50 беременных без данного осложнения, родивших преждевременно или в срок нормотрофных детей. При проведении корреляционного анализа беременные были разделены на подгруппы в зависимости от срока гестации: I подгруппа — 22<sup>+0</sup>–29<sup>+6</sup> недель (n = 34, 34,0%), II подгруппа — 30<sup>+0</sup>–39<sup>+0</sup> недель (n = 66, 66,0%).

Критерии включения в исследование: одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, сроки гестации — 22<sup>+0</sup>–39<sup>+0</sup> недель. Критерии исключения: многоплодная беременность, соматическая патология, в том числе СД, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, врожденные пороки, онкологические заболевания, срок гестации менее 22<sup>+0</sup> недель.

Всем женщинам проведены клиничко-anamnestическое обследование, кардиоотография (КТГ), доплерометрическое исследование и УЗИ в системе «мать — плацента — плод» с прогностической оценкой роста плода, определение уровня VEGF в сыворотке крови матери методом иммуноферментного анализа.

Все участницы подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом.

Статистическую обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием программного обеспечения MS Excel v. 2010 и интегрированного пакета Statistica 10, включающих классические методы описательной статистики. При проведении статистического анализа с учетом распределения в группах, чаще отличавшегося от нормального, применяли критерий согласия Пирсона, при описании центральной тенденции — медиану, при описании вариабельности количественных данных — нижний и верхний квартили. Статистическим показателем служил критерий Вилкоксона. Корреляция определялась по критерию r Пирсона. Сравнение пар проводилось при помощи теста МакНемара с расчетом показателя  $\chi^2$  с одной степенью свободы. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p > 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены пары беременных различного паритета: 34 (68,0%) пары первородящих и 16 (32,0%) пар повторнородящих. Возраст участниц варьировал от 20 до 39 лет, медиана возраста — 28 (26; 30) лет. Беременность завершилась родами на сроках 37<sup>+0</sup> недель беременности и более у 20 (40,0%) пар пациенток. Преждевременные роды произошли у 30 (60,0%) пар.

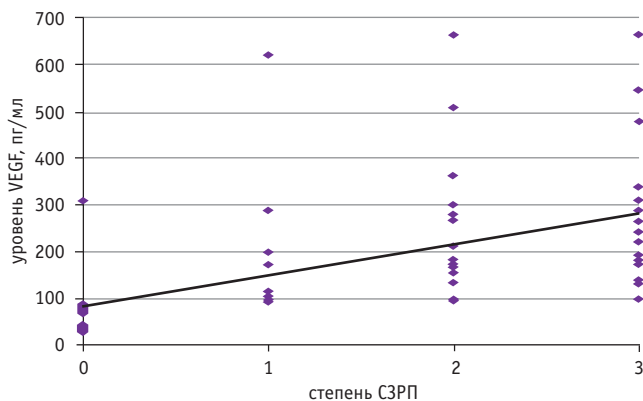
У 19 (38,0%) пар женщин роды велись через естественные родовые пути. Условиями ведения родов через естественные родовые пути были самопроизвольное начало родов, головное предлежание плода, срок гестации 37<sup>+0</sup> недель и более, зрелые родовые пути (оценка шейки матки по шкале Bishop 5–8 баллов), обезболивание методом эпидуральной анальгезии, непрерывная мониторинговая КТГ для оценки состояния плода в родах.

Абдоминальное родоразрешение проведено у 31 (62,0%) пары пациенток. В 22 (71,0%) парах кесарево сечение осуществлялось по показаниям со стороны плода (отсутствие динамики роста плода, критическое состояние плодово-плацентарного кровотока по УЗИ, признаки фетального дистресса по КТГ).

При анализе течения настоящей беременности в I подгруппе выявлена умеренная корреляция уровня VEGF с такими осложнениями беременности, как острая респираторная вирусная инфекция и кольпит, что объясняется активностью проангиогенных факторов и их ролью в развитии инфекционно-воспалительного процесса. Во II подгруппе найдена умеренная корреляция уровня VEGF с угрозой прерывания беременности на ранних сроках, а также с массой тела женщины к моменту зачатия. При этом не обнаружилась значимая корреляция содержания VEGF со степенью СЗРП, наличием анемии, пиелонефритом и отслойкой плодного яйца и хориона в I триместре беременности.

Уровень VEGF имел лишь умеренную корреляцию со степенью СЗРП в I подгруппе и не имел таковой во II подгруппе. Зафиксирована зависимость уровня VEGF от степени СЗРП в 50 парах (рис.). Концентрация VEGF  $\geq 100$  пг/мл значимо чаще (94%,  $p = 0,0001$ ) наблюдалась у пациенток с диагностированным СЗРП, независимо от срока гестации. При этом в монографии А.Н. Стрижакова и соавт. [7] указывается, что на сроках более 23<sup>+0</sup> недель признаком декомпенсированной плацентарной недостаточности является уровень VEGF 121 пг/мл и более. Снижение диагностического уровня VEGF до 100 пг/мл может расширить показания

Рис. Зависимость уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) от степени синдрома задержки роста плода (СЗРП)



для госпитализации пациенток с СЗРП для обследования и динамического наблюдения.

Перинатальные исходы значительно различались в группах, исходы пациенток с диагностированным СЗРП представлены в *таблице 1*, пациенток группы сравнения — в *таблице 2*. В обеих таблицах процентное соотношение перинатальных исходов подсчитано с вычетом антенатально умерших плодов.

У пациенток с антенатально диагностированным СЗРП родились 37 (74,0%) живых детей. У 9 (18,0%) новорожденных после рождения установлен диагноз СРЗП I степени, у 23 (46,0%) — II степени, у 18 (36,0%) — III степени.

В 13 (26,0%) случаях произошла антенатальная гибель плода: у 12 (24,0%) участниц I подгруппы и у 1 (2,0%) из II подгруппы. Антенатальная гибель плода чаще происходила у первобеременных и первородящих женщин (умеренная корреляция). Выявлена сильная корреляция антенатальной гибели плода с возрастом беременной. Отмечается,

что уровень VEGF имел умеренную корреляцию с антенатальной гибелью плода лишь в I подгруппе и не имел таковой во II подгруппе исследования.

Причинами антенатальной гибели плода, согласно результатам патолого-анатомической экспертизы, стали гипоксия, экстремально низкая масса тела, синдром дыхательных расстройств.

Антенатальная гибель плода у пациенток с диагностированным СЗРП происходила статистически значимо чаще ( $p = 0,026$ ). При этом все случаи мертворождения зарегистрированы у матерей с уровнем VEGF более 200 пг/мл ( $p = 0,0001$ ).

В раннем неонатальном периоде умерли 2 (5,4%) ребенка — на 1-е и 4-е сутки. Один новорожденный умер на 7-е сутки после рождения. Все 3 случая произошли на фоне недоношенности (26, 27, 29 недель гестации при рождении). Следует отметить, что все эти дети родились от матерей с уровнем VEGF более 200 пг/мл ( $p = 0,0001$ ).

Выявлялась обратная умеренная корреляция концентрации VEGF с оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах в I подгруппе. Во II подгруппе определялась умеренная отрицательная корреляция между уровнем VEGF и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте и сильная положительная корреляция — с оценкой на 5-й минуте.

Состояние детей, оцененное по шкале Апгар, зависело от срока гестации при рождении и степени выраженности СЗРП. В I подгруппе ( $n = 5$ ) все дети были рождены в асфиксии тяжелой степени: оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 2 (2; 2) балла, на 5-й минуте — 4 (4; 5) балла. Всем 5 младенцам потребовались реанимационные мероприятия.

Во II подгруппе ( $n = 32$ ) в удовлетворительном состоянии родились 8 (25,0%) новорожденных, в асфиксии средней степени — 23 (72,0%), в асфиксии тяжелой степени — 1 (3,0%) ребенок. Была установлена сильная положительная корреляция уровня VEGF с внутрижелудочковым кровоизлиянием в I подгруппе. Определялась также его сильная

Таблица 1

Основные перинатальные исходы у детей пациенток с диагностированным синдромом задержки роста плода в зависимости от срока гестации, n (%)

Срок гестации	Антенатальная гибель плода	Асфиксия	Церебральная ишемия	Внутрижелудочковое кровоизлияние	Синдром дыхательных расстройств	Потребность в искусственной вентиляции легких
22 <sup>+0</sup> –28 <sup>+6</sup> (n = 17)	12 (70,58)	5 (100,0)	2 (40,00)	3 (50,00)	2 (40,00)	5 (100,00)
30 <sup>+0</sup> –39 <sup>+0</sup> (n = 33)	1 (3,03)	24 (75,00)	24 (75,00)	19 (59,38)	9 (28,13)	5 (15,63)
Всего (n = 50)	13 (26,00)	29 (78,38)	26 (70,27)	22 (59,46)	11 (29,73)	10 (27,03)

Таблица 2

Основные перинатальные исходы у детей пациенток без диагностированного синдрома задержки роста плода в зависимости от срока гестации, n (%)

Срок гестации	Антенатальная гибель плода	Асфиксия	Церебральная ишемия	Внутрижелудочковое кровоизлияние	Синдром дыхательных расстройств	Потребность в искусственной вентиляции легких
22 <sup>+0</sup> –28 <sup>+6</sup> (n = 17)	2 (11,76)	15 (100,00)	15 (100,00)	14 (93,33)	15 (100,00)	15 (100,00)
30 <sup>+0</sup> –39 <sup>+0</sup> (n = 33)	0	13 (39,39)	4 (12,12)	0	0	3 (9,09)
Всего (n = 50)	2 (4,00)	28 (58,33)	19 (39,58)	14 (29,17)	15 (31,25)	18 (37,50)

отрицательная корреляция с развитием церебральной ишемии (ЦИ). Корреляция содержания VEGF с пневмонией, синдромом дыхательных расстройств, дыхательной недостаточностью была умеренной. Во II подгруппе уровень VEGF умеренно коррелировал с ЦИ, формированием ателектазов легких и синдромом дыхательных расстройств.

У пациенток без диагностированного СЗРП родились 48 (96,0%) живых детей. В 2 (4,0%) случаях в I подгруппе произошла антенатальная гибель плода. Причинами ее, по данным патолого-анатомической экспертизы, были гипоксия плода и внутриутробная инфекция неясной этиологии. В связи с малым числом мертворождений выявление корреляции не представляется возможным. В раннем неонатальном периоде умерших новорожденных не было. Состояние детей, оцененное по шкале Апгар, зависело от срока гестации при рождении.

В I подгруппе (n = 17) 10 младенцев были рождены в асфиксии тяжелой степени, 5 — в асфиксии средней степени: оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 3 (2; 4) балла, на 5-й минуте — 5 (4; 6) баллов, что потребовало проведения реанимационных мероприятий. Во II подгруппе (n = 33) в удовлетворительном состоянии родились 20 (60,61%) новорожденных, в асфиксии средней степени — 13 (39,39%), рожденных в асфиксии тяжелой степени не было. Корреляция уровня VEGF у пациенток без антенатально диагностированного СЗРП с основными перинатальными осложнениями не выявлена.

Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте в группе с диагностированным СЗРП составляла 2 (2; 2) балла, на 5-й минуте — 4 (4; 5) балла в I подгруппе и 7 (6; 7) и 8 (7; 8) баллов во II подгруппе соответственно. Однако перинатальные исходы в первую очередь были обусловлены сроком гестации. При этом достоверность различий в парах новорожденных не соответствует достаточным уровням: для асфиксии средней степени  $p = 0,0614$ , для асфиксии тяжелой степени  $p = 0,2482$ . Не было также статистически значимых различий между парами по потребности в ИВЛ и ее длительности

( $p = 0,47$ ), а также по потребности во введении препарата сурфактанта ( $p = 0,2482$ ).

При этом наблюдались значительные различия между группами по развитию дыхательной недостаточности ( $p = 0,0133$ ) и ЦИ ( $p = 0,0001$ ).

В рамках проведенного исследования производились осмотр и патогистологическое исследование последов 50 пациенток основной группы. При осмотре 15 (30%) последов было выявлено краевое прикрепление пуповины. Масса исследуемых плацент варьировала от 99 г до 464 г, дефицит массы плаценты обнаружен при гистологическом исследовании у 37 (74%) женщин.

Найдена корреляционная связь уровня VEGF и массы плаценты: в I подгруппе  $r = 0,39$ , во II подгруппе  $r = 0,50$ . При гистологическом исследовании плаценты чаще всего выявлялись инфаркты (48%), различные воспалительные изменения — децидуит, мембранит, интервеллузит (38%), облитерационная ангиопатия (16%). Не было корреляции между результатами гистологического исследования последа и перинатальными исходами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роли сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) в патогенезе развития плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (СЗРП) посвящено большое количество исследований. При этом концентрация VEGF рассматривается как ранний маркер плацентарной недостаточности и СЗРП. Определение уровня VEGF в сыворотке крови может стать дополнительным критерием в комплексном подходе к диагностике СЗРП.

Проведенное нами исследование позволяет прогнозировать и оценивать неблагоприятные перинатальные исходы и предполагает выработку оптимальной системы обследования на основании градации уровней VEGF. Данное исследование подтверждает значение определения уровня VEGF как значимого метода в диагностике риска мертворождения или ранней неонатальной смерти.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wijs L.A., de Graaff E.C., Leemaqz S. Causes of stillbirth in a socioeconomically disadvantaged urban Australian population — a comprehensive analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(23): 2851–7. DOI: 10.1080/14767058.2016.1265933
2. Su E.J., Xin H., Yin P., Dyson M., Coon J., Farrow K.N. et al. Impaired fetoplacental angiogenesis in growth restriction fetuses with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry is mediated by aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(1): E30–40. DOI: 10.1210/jc.2014-2385
3. Макаров О.В., Козлов П.В., Кузнецов П.А. Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности. *Вестн. РГМУ.* 2014; 4: 34–7. [Makarov O.V., Kozlov P.V., Kuznetsov P.A. Rol' disbalansa sosudistyh faktorov rosta v razvitií oslozhnenij beremennosti. *Vestn. RGMU.* 2014; 4: 34–7. (in Russian)]
4. Sergent F., Hoffmann P., Brouillet S., Garnier V., Salomon A., Murthi P. et al. Sustained endocrine gland derived vascular endothelial growth factor levels beyond the first trimester of pregnancy display phenotypic and functional changes associated with the pathogenesis

of pregnancy induced hypertension. *Hypertension.* 2016; 68(1): 148–56. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07442

5. Артюнян И.В., Кананыхина Е.Ю., Макаров А.В. Роль рецепторов VEGF-A165 в ангиогенезе. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2013; 8(1): 12–18. Artyunyan I.V., Kananyhina E.Yu., Makarov A.V. Rol' receptorov VEGF-A165 v angiogeneze. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2013; 8(1): 12–18. (in Russian)]
6. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности. *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* 2013; 7(2): 29–33. [Volkova E.V., Kopylova Yu.V. Rol' sosudistyh faktorov rosta v patogeneze placentarnoj nedostatochnosti. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2013; 8(1): 12–18. (in Russian)]
7. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Карданова М.А. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 176 с. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timohina E.V., Kardanova M.A. Kriticheskoe sostoyanie ploda: diagnosticheskie kriterii, akusherskaya taktika, perinatal'nye iskhody. M.: GEOTAR-Media; 2018. 176 s. (in Russian)]