



# Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода

И.Ф. Фаткуллин<sup>1</sup>, Н.Р. Ахмадеев<sup>2</sup>, Е.В. Ульянина<sup>3</sup>, Л.Х. Исламова<sup>3</sup>, Л.С. Фаткуллина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

<sup>2</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, г. Казань

<sup>3</sup> ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани; Россия, г. Казань

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить исходы родов у женщин с замедленным ростом плода (P05 по МКБ-10), изучить уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) в сыворотке крови и его диагностическое значение при конституциональной маловесности и задержке роста плода (ЗРП) для выбора тактики ведения беременности.

**Дизайн:** ретроспективно-проспективное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализирована медицинская документация 782 женщин, родивших маловесного ребенка в 2013–2014 гг. Проспективно изучен уровень СЭФР в сыворотке крови у 150 беременных: с ЗРП (I группа, n = 50), с маловесным плодом без нарушений гемодинамики и изменений плаценты (II группа, n = 50) и с физиологической беременностью (III группа, n = 50). По сроку гестации при рождении группы подразделялись на подгруппы 1 (22 нед., 0 дней — 31 нед., 6 дней) и 2 (≥ 32 нед., 0 дней). Данные обработаны методами описательной статистики и сопоставлены с результатами оценки состояния плода другими методами.

**Результаты.** Уровень СЭФР у беременных с ЗРП был статистически значимо ( $p < 0,00001$ ) выше, чем во II и III группах: в подгруппах 1 его медиана составила 310 ( $Q_1-Q_3$ : 270–508), 33 ( $Q_1-Q_3$ : 31–38) и 36 ( $Q_1-Q_3$ : 32–40) пг/мл соответственно, в подгруппах 2 — 174 ( $Q_1-Q_3$ : 100–214), 78 ( $Q_1-Q_3$ : 73–86) и 82 ( $Q_1-Q_3$ : 78–88) пг/мл. Значения СЭФР ≥ 100 пг/мл ассоциировались с ЗРП ( $p = 0,0001$ ), а ≥ 200 пг/мл — с высоким риском антенатальной гибели плода ( $p = 0,026$ ) и ранней неонатальной смерти ( $p = 0,03$ ).

**Заключение.** При замедленном росте плода уровень СЭФР в сыворотке крови ≥ 200 пг/мл — дополнительный критерий риска неблагоприятного перинатального исхода, позволяющий оптимизировать акушерскую тактику.

**Ключевые слова:** маловесный плод, задержка роста плода, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

**Вклад авторов:** Фаткуллин И.Ф. — разработка идеи статьи и дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Ахмадеев Н.Р. — разработка дизайна исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи; Ульянина Е.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка результатов, написание текста; Исламова Л.Х. — отбор, обследование и лечение пациенток, сбор клинического материала; Фаткуллина Л.С. — научное редактирование рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р., Ульянина Е.В., Исламова Л.Х., Фаткуллина Л.С. Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 44–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-44-48



# The diagnostic Value of Vascular Endothelial Growth Factor in Women with Growth-Restricted Fetuses

I.F. Fatkullin<sup>1</sup>, N.R. Akhmadeev<sup>2</sup>, E.V. Ulyanina<sup>3</sup>, L.Kh. Islamova<sup>3</sup>, L.S. Fatkullina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital, Republic of Tatarstan Ministry of Health (a State Autonomous Healthcare Institution); 138 Orenburgsky Highway, Kazan, Russian Federation 420064

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 7 (a State Autonomous Healthcare Institution), 56 Chuikov St., Kazan, Russian Federation 420103

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess delivery outcomes in women with slow fetal growth (ICD-10 code P05) and study serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its diagnostic value in patients with growth-restricted fetuses that have constitutional low weight, in order to choose an approach to pregnancy management.

**Study Design:** This was a prospective and retrospective comparative study.

Фаткуллин Ильдар Фаридович (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 6058-3137. <https://orcid.org/0000-0001-9673-9077>. E-mail: fatkullin@yandex.ru

Ахмадеев Нариман Рустэмович — к. м. н., заведующий акушерским отделением ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». 420064, Россия, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 138. eLIBRARY.RU SPIN: 1969-3192. <https://orcid.org/0000-0003-0908-7256>. E-mail: akhmadeyevnr@gmail.com

Ульянина Елена Валерьевна — врач акушер-гинеколог ГАУЗ «ГКБ № 7» г. Казани. 420103, Россия, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 56. E-mail: ualena87@yandex.ru

(Окончание на с. 45.)

**Materials and Methods:** The medical charts of 782 women who had given birth to low-weight babies in 2013 and 2014 were reviewed retrospectively. The prospective part of the study involved measuring serum levels of VEGF in 150 pregnant women: 50 women with growth-restricted fetuses (Group I), 50 women with low-weight fetuses without hemodynamic disruptions or placental abnormalities (Group II), and 50 women with healthy pregnancies (Group III). Based on the babies' gestational term at birth, the women in each group were divided into two subgroups: between 22 weeks and 0 days and 31 weeks and 6 days (subgroup 1) and  $\geq 32$  weeks and 0 days (subgroup 2). The data obtained were processed using descriptive statistics and compared with data obtained through other fetal assessments.

**Study Results:** The pregnant women with growth-restricted fetuses had higher VEGF levels by a statistically significant margin ( $p < 0.00001$ ) than the women in groups II and III: median levels were 310 ( $Q_1-Q_3$ : 270–508), 33 ( $Q_1-Q_3$ : 31–38), and 36 ( $Q_1-Q_3$ : 32–40) pg/mL, respectively, in subgroups 1 and 174 ( $Q_1-Q_3$ : 100–214), 78 ( $Q_1-Q_3$ : 73–86), and 82 ( $Q_1-Q_3$ : 78–88) pg/mL, respectively, in subgroups 2. VEGF levels  $\geq 100$  pg/mL were associated with fetal growth restriction (FGR) ( $p = 0.0001$ ) and levels  $\geq 200$  pg/mL with a high risk of antenatal fetal death ( $p = 0.026$ ) or early neonatal death ( $p = 0.03$ ).

**Conclusion:** For women with growth-restricted fetuses, VEGF serum levels  $\geq 200$  pg/mL are an additional risk factor for unfavorable perinatal outcomes, which helps to optimize obstetrical management for these patients.

**Keywords:** low-weight fetus, fetal growth retardation, vascular endothelial growth factor.

**Contributions:** Dr. I.F. Fatkullin suggested the idea for the article, developed the design of the study, reviewed critically important content, and approved the final version submitted for publication. Dr. N.R. Akhmadeev developed the design of the study, processed, analyzed and interpreted data, and reviewed relevant publications. Dr. E.V. Ulyanina collected clinical material, processed, analyzed and interpreted data, did statistical analysis of results, and wrote the paper. Dr. L.Kh. Islamova was responsible for selection, examination, and treatment of patients and collected clinical material. Dr. L.S. Fatkullina was the scientific editor of the manuscript.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Fatkullin I.F., Akhmadeev N.R., Ulyanina E.V., Islamova L.Kh., Fatkullina L.S. The diagnostic Value of Vascular Endothelial Growth Factor in Women with Growth-Restricted Fetuses. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 44–48. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-44-48

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром задержки роста плода (ЗРП) — это неспособность плода достичь генетически определенного потенциала роста, соответствующего сроку гестации.

Причинами ЗРП могут быть:

- аномалии развития плода — хромосомные, генетические, врожденные;
- болезни матери — хронические заболевания, нарушения плацентации;
- аномалии плаценты — мозаицизм, следствия аномалий развития матки (перегородки, удвоения, гипоплазии и пр.), патологическое прикрепление пуповины;
- воздействие внешних факторов (курения, инфекций и пр.).

В акушерской и неонатологической практике используются термины «плод, малый к сроку гестации», «маловесный плод», «задержка роста плода». Под терминами «плод, малый к сроку гестации» и «маловесный плод» следует понимать плод с расчетной массой менее 10-го перцентиля популяционной или стандартной нормы вследствие конституциональных особенностей, определенных генетически. ЗРП подразумевает невозможность реализации потенциала роста плодом вследствие развития плацентарной дисфункции [1].

Основной проблемой ЗРП является отсутствие единого подхода к идентификации, оценке состояния плода и тактике родоразрешения.

Диагноз ЗРП устанавливается при наличии одного или нескольких из следующих критериев: сочетание маловесности ( $< 10$ -го перцентиля) с признаками плацентарной недостаточности (нарушением фетоплацентарного кровотока, маловодием, патологической кривой кардиоотографии — КТГ); отсутствие роста плода по данным двух ультразвуковых фетометрий с разницей в 2 недели; маловесность по данным УЗИ ( $< 3$ -го перцентиля) [2].

На сегодняшний день актуально подразделение ЗРП по патогенезу и сроку возникновения на раннюю ( $< 32$  нед.,

0 дней) и позднюю ( $\geq 32$  нед., 0 дней) формы (далее сроки гестации представлены в виде суммы, где первое слагаемое обозначает число недель, а второе — дней. — Прим. ред.) [3]. Ранняя форма ЗРП формируется при патологической инвазии трофобласта с нарушением процесса ангиогенеза, с недостаточным ремоделированием спиральных артерий и, как следствие, неправильным формированием плаценты и ее патологическим функционированием. Поздняя форма ЗРП не связана с процессом формирования плаценты на ранних сроках гестации, а является результатом патологического воздействия какого-либо фактора со стороны матери на нормальную по структуре плаценту, что приводит к нарушению ее функции. При поздней форме ЗРП патологический ангиогенез не является основным патогенетическим фактором. Особенности формирования ранней и поздней формы ЗРП требуют различных подходов к ведению беременности и тактике родоразрешения [4, 5].

В настоящее время все большую актуальность приобретает последовательный подход, основанный на идентификации малого к сроку гестации плода, разграничении ЗРП и маловесного плода, а также определении формы ЗРП (ранней или поздней) с последующим выбором акушерской тактики.

КТГ и УЗИ с доплерометрической оценкой кровотока на сегодня являются общепринятыми методами оценки состояния плода, а их результаты используются для решения вопроса о досрочном родоразрешении. При этом пока не определены достоверные критерии нормы антенатальной КТГ. Результаты доплерометрической оценки фетоплацентарного и фетального (венозный проток, легочные вены) кровотоков имеют высокую зависимость от качества аппаратуры и квалификации врача-специалиста.

Учитывая, что ряд авторов указывает на аномально повышенный уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР, англ. VEGF) при беременности, осложненной ЗРП [6–8], дальнейшее изучение роли этого фактора в изменениях в системе «мать — плацента — плод» может помочь

Исламова Лейсан Хасанзановна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ГАУЗ «ГКБ № 7» г. Казани. 420103, Россия, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 56. eLIBRARY.RU SPIN: 3439-9840. E-mail: leis\_k@mail.ru

Фаткуллина Лариса Сергеевна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». 420064, Россия, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 138. eLIBRARY.RU SPIN: 3903-5170. <https://orcid.org/0000-0003-0361-2785>. E-mail: lara.doctor@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 44.)

в объяснении патогенетических особенностей развития ЗРП, прогнозировании и предупреждении неблагоприятных перинатальных исходов.

**Цель исследования:** оценить исходы родов у женщин с замедленным ростом плода (P05 по МКБ-10), изучить уровень СЭФР в сыворотке крови и его диагностическое значение при конституциональной маловесности и ЗРП для выбора тактики ведения беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно-проспективное сравнительное исследование проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева Казанского государственного медицинского университета Минздрава России (ректор — профессор Созинов А.С.) в период с 2015 по 2019 г.

Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации 782 женщин, беременность которых завершилась рождением маловесного ребенка в период с января 2013 по декабрь 2014 г.

Осуществлен проспективный анализ исходов беременности у 100 пациенток с замедленным ростом плода и у 50 пациенток с физиологическим течением беременности и нормальным развитием плода.

Критерии включения: одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, с плодом, не соответствующим по массе сроку гестации (в основной когорте), на сроках беременности  $\geq 22+0$ .

Критерии исключения:

- многоплодная беременность;
  - врожденные пороки развития плода;
  - внутриамниотическое и внутриутробное инфицирование.
- Были выделены три группы по 50 пациенток:
- I группа — с ЗРП;
  - II группа — с маловесным плодом без нарушений гемодинамики и изменений плаценты по данным УЗИ;
  - III группа — с физиологическим течением беременности.

Каждая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от срока гестации при рождении: I подгруппа — 22+0 — 31+6 ( $n = 17$ ); II подгруппа — 32+0 — 39+0 ( $n = 33$ ).

Оценивались анамнестические данные, характер течения беременности, причины маловесности и способ родоразрешения, состояние новорожденных. В дополнение к рутинному обследованию беременных, определяемому Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)<sup>1</sup>, в том числе УЗИ с доплерометрической оценкой фетального и фетоплацентарного кровотоков, пациенткам проводился забор венозной крови с последующим центрифугированием, выделением сыворотки, замораживанием при температуре  $-37^\circ\text{C}$  и определением уровня СЭФР. Содержание СЭФР определялось методом ИФА с использованием набора Human VEGF-A Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter, Вена, Австрия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью интегрированного пакета Statistica 10, включающего классические методы описательной статистики. При проведении статистического анализа с учетом распределения

в группах, чаще отличавшегося от нормального, определяли критерий согласия Пирсона, при описании центральной тенденции использовали медиану (Me), при описании вариабельности количественных данных — нижний и верхний квартили ( $Q_1-Q_3$ ). Статистическим показателем служил критерий Вилкоксона. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Все участницы проспективного исследования подписывали информированное добровольное согласие.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Казанского ГМУ Минздрава России.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

За период ретроспективной оценки произошло 10 506 родов. Из них родоразрешений плодом недостаточной массы было 782 (7,4%), все они вошли в анализ. Женщины с беременностью, осложненной ЗРП ( $n = 480$ ), составили I группу, с маловесным плодом ( $n = 302$ ) — II группу. В составе I группы было 112 пациенток с ранней ЗРП (на сроках  $< 32+0$ ) и 368 — с поздней ЗРП (на сроках  $\geq 32+0$ ).

Средний возраст женщин исследуемой когорты составил 28 (16; 45) лет. Дефицит массы тела отмечен у 288 (36,8%) пациенток, ожирение ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) наблюдалось у 44 (5,6%). Преобладали первородящие — 558 (71,3%): первобеременных первородящих было 396 (50,6%), повторнобеременных — 162 (20,7%). У 152 (19,4%) женщин первая беременность завершилась медицинским абортom, у 108 (13,8%) — самопроизвольным выкидышем. В анамнезе у 144 (18,4%) женщин имелись роды с ЗРП, у 22 (2,8%) — преждевременные роды. Неосложненный акушерский и/или гинекологический анамнез отмечен у 350 (44,7%) пациенток.

При изучении частоты осложнений беременности не выявлено статистически значимой разницы между беременными с маловесным плодом и с ЗРП на сроках менее 32+0 и на сроках  $\geq 32+0$  в частоте отслойки хориона, респираторных инфекций, инфекций влагалища, инфекций мочевых путей, анемии.

Хроническая артериальная гипертензия при поздней ЗРП встречалась в 2 раза чаще, чем при ранней: у 26 из 368 (7,1%) женщин против 4 из 112 (3,6%). При этом преэклампсия чаще встречалась при ранней ЗРП: умеренная — в 18 случаях (16,1%) против 38 (10,3%) при поздней ЗРП; тяжелая — в 60 случаях (53,6%) против 20 (5,4%) при поздней ЗРП. Такие же различия характерны для преждевременной отслойки плаценты, которая произошла у 24 (21,4%) беременных с ранней ЗРП и у 4 (1,1%) — с поздней. В случаях маловесности без нарушений гемодинамики и изменений плаценты (II группа) гипертензивных расстройств и преждевременной отслойки плаценты не отмечалось.

Структура способов родоразрешения в исследуемых группах представлена в *таблице 1*.

Основным показанием для экстренного родоразрешения при ранней ЗРП являлась тяжелая преэклампсия — 50/92 (54,3%) случаев. На втором месте был дистресс плода по данным УЗИ и/или КТГ — 30/92 (32,6%).

В случаях поздней ЗРП ухудшение состояния плода диагностировалось чаще при КТГ — у 20/88 (22,7%) женщин, чем при УЗИ — у 8/88 (9,1%).

Анализ перинатальных исходов показал, что они были лучше во II группе (с маловесным плодом), чем в I группе (с ЗРП).

<sup>1</sup> Утвержден Приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (в ред. Приказа Минздрава России от 12.01.2016 № 5н). — Прим. авт.

Структура способов родоразрешения  
Different types of delivery

Способы родоразрешения / Type of delivery	Задержка роста плода / Fetal growth restriction				Маловесный плод / Low-weight fetus	
	ранняя / early (n = 112)		поздняя / late (n = 368)		(n = 302)	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Естественные роды / Vaginal delivery	20	17,9	226	61,4	254	84,1
Плановое кесарево сечение / Elective cesarean section	0	0,0	54	14,7	20	6,6
Экстренное кесарево сечение / Emergency cesarean section	92	82,1	88	23,9	28	9,3

Асфиксия тяжелой степени и потребность в ИВЛ зафиксированы только при ЗРП: соответственно 38/112 (33,9%) и 84/112 (75,0%) случаев при ранней форме, 8/368 (2,2%) и 14/368 (3,8%) — при поздней. В ИВЛ нуждались и новорожденные, которые были рождены в умеренной или легкой асфиксии (при оценке по шкале Апгар 5–7 баллов).

Случаи антенатальной гибели плода и ранней неонатальной смерти были исключительно у пациенток с ранней ЗРП: 12/112 (10,7%) и 14/112 (12,5%) соответственно.

Результаты лабораторного исследования содержания СЭФР в сыворотке крови в рамках проспективного исследования с участием 150 женщин с ЗРП (n = 50), с маловесным плодом (n = 50) и с физиологическим течением беременности (n = 50) представлены на рисунке.

Медиана уровня СЭФР у женщин с физиологической беременностью в подгруппе 1 (срок гестации при рождении < 32+0) составила 36 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 32–40) пг/мл, в подгруппе 2 (срок гестации при рождении ≥ 32+0) — 82 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 78–88) пг/мл. Размах значений СЭФР у беременных с ЗРП был 100–664 пг/мл. Медиана уровня СЭФР у беременных с ЗРП подгруппы 1 составила 310 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 270–508) пг/мл, подгруппы 2 — 174 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 100–214) пг/мл. Медиана уровня СЭФР у матерей с маловесным плодом в подгруппе 1 была равна 33 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 31–38) пг/мл, в подгруппе 2 —

78 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 73–86) пг/мл. Уровень СЭФР у беременных с ЗРП был статистически значимо (p < 0,00001) выше по сравнению с таковым у женщин с физиологической беременностью и у беременных с маловесным плодом.

Значения СЭФР ≥ 100 пг/мл статистически значимо чаще (94,0%; p = 0,0001) наблюдались у пациенток с ЗРП вне зависимости от срока гестации. Следует отметить, что при декомпенсированной форме ЗРП (критическое состояние плода) продукция уровня СЭФР возрастала до 200 пг/мл и более. При этом антенатальная гибель плода у женщин с ЗРП происходила статистически значимо (p = 0,026) чаще. Все дети, умершие в раннем неонатальном периоде, также родились от матерей с уровнем СЭФР ≥ 200 пг/мл (p = 0,03).

Отмечено повышение уровня СЭФР при нарастании тяжести ЗРП, ассоциированном с критическим состоянием плода. Медиана СЭФР при антенатальной гибели плода составила 407 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 288–536) пг/мл, а при ранней неонатальной смерти — 339 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 235–408) пг/мл, что соответственно в 11,3 и 9,4 раза больше, чем в группе физиологической беременности (Me = 36 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 32–40) пг/мл).

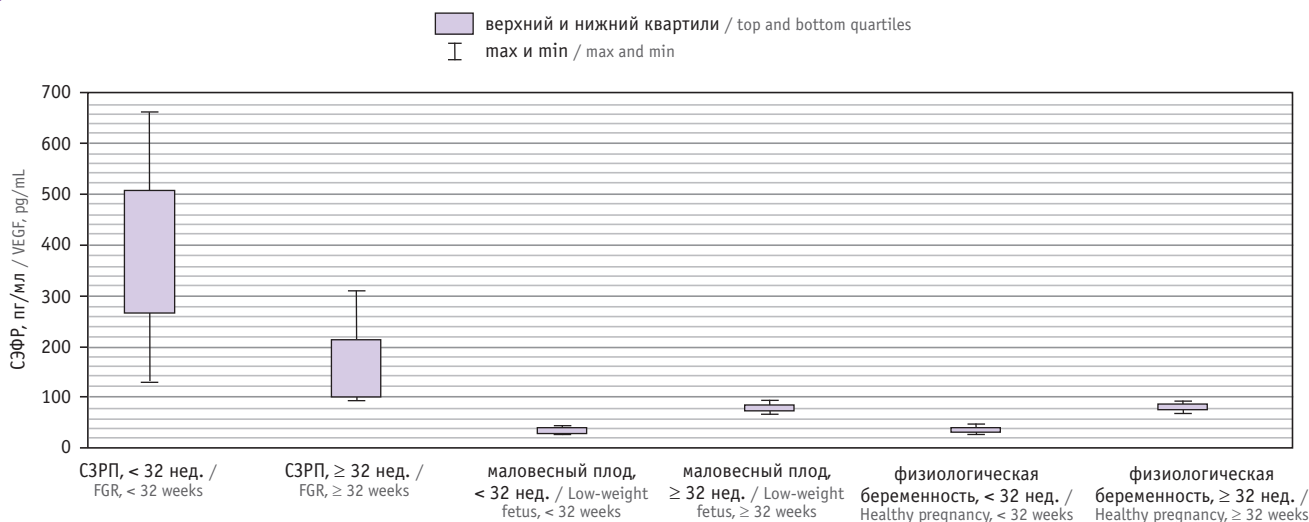
В прогнозировании неблагоприятного перинатального исхода (антенатальная гибель плода, ранняя неонатальная смерть, тяжелая асфиксия новорожденного, потребность

Рис. Уровни сосудистого эндотелиального фактора роста при различных фенотипических формах маловесности плода и при физиологически протекающей беременности, пг/мл.

Примечание. СЗРП — синдром задержки роста плода

Levels of vascular endothelial growth factor in various phenotypical types of low fetal weight and in healthy pregnancy, pg/mL.

Note: FGR = fetal growth restriction





Эффективность диагностического теста в отношении прогнозирования неблагоприятного перинатального исхода, %  
Efficacy of the diagnostic test in respect to predicting unfavorable perinatal outcomes, %

Критерии / Criteria	СЭФР > 130 пг/мл / VEGF >130 pg/mL	СЭФР ≥ 200 пг/мл / VEGF ≥200 pg/mL	Нарушение гемодинамики 2-й степени / Grade 2 hemodynamic disruption	Нарушение гемодинамики 3-й степени / Grade 3 hemodynamic disruption	Нарушение кровотока в СМА / Affected blood flow in MCA	КТГ: STV < 4 мс / CTG: STV <4 msec	КТГ: децелерации / CTG: decelerations
Чувствительность / Sensitivity	99,9	91,3	8,7	60,9	30,4	46,2	69,2
Специфичность / Specificity	44,4	88,9	96,3	92,6	96,3	88,9	37,0
PPV	60,5	87,5	66,7	87,5	87,5	77,9	48,4
NPV	99,9	92,3	55,3	73,5	61,9	65,9	58,6

Примечание. КТГ — кардиотокография; СМА — средняя мозговая артерия; СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; NPV (negative predictive value) — прогностическая ценность отрицательного результата; PPV (positive predictive value) — прогностическая ценность положительного результата; STV (short-term variation) — кратковременная вариабельность ритма.

Note: CTG = cardiocography, MCA = middle cerebral artery, VEGF = vascular endothelial growth factor, NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value, STV = short-term variation.

новорожденного в ИВЛ) вне зависимости от сроков гестации методом диагностики с оптимальной диагностической ценностью было выявление уровня СЭФР  $\geq 200$  пг/мл (табл. 2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают наличие различий у двух фенотипических вариантов задержки роста плода (ЗРП) — ранней и поздней ЗРП, а также необходимость выделения отдельной группы «маловесный плод».

У женщин с физиологическим течением беременности и беременных с маловесным плодом выявлены более низкие уровни сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), чем при ЗРП, вероятно, ввиду нормального процесса ангиогенеза и отсутствия сосудисто-эндотелиальной дезадаптации. При ранней ЗРП патологическая инвазия трофобласта ассоциирована с нарушением ангиогенеза и, как следствие, с мощной выработкой СЭФР. При поздней ЗРП инвазия цито-

трофобласта происходит успешно и дефект ангиогенеза не является ключевым звеном патогенеза. Следовательно, концентрация СЭФР увеличивается в меньшей степени, что подтверждается сравнением уровней СЭФР в подгруппах с ранней и поздней ЗРП в проведенном исследовании.


Ключевым диагностическим значением СЭФР для установления наличия ЗРП определены 100 пг/мл. У всех (100%) пациенток с антенатальной гибелью плода и ранней неонатальной смертью продукция СЭФР возрастала до 200 пг/мл и более в связи с резко выраженными нарушениями ангиогенеза и срывом адаптационных возможностей организма.

Выявление повышенного уровня СЭФР при ранней ЗРП может служить важным диагностическим критерием при комплексной оценке состояния плода и способствовать своевременному родоразрешению, что позволит улучшить перинатальные исходы, в том числе снизить показатели мертворождаемости и младенческой смертности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McCowan L.M., Figueras F., Anderson N.H. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218(2S): S855–68. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.004
- Ego A., Monier I., Skaare K., Zeitlin J. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 55(5): 613–20. DOI: 10.1002/uog.20414
- Lees C.C., Marlow N., van Wassenaer-Leemhuis A., Arabin B., Bilardo C.M., Brezinka C. 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(9983): 2162–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(14) 62049-3
- Baschat A.A. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 49: 53–65. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009
- Vayssière C., Sentilhes L., Ego A., Bernard C., Cambourieu D., Flamant C. et al. Fetal growth restriction and intra-uterine

growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 193: 10–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021

- 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
- Borras D., Perales-Puchalt A., Ruiz Sacedón N., Perales A. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *J. Obstet. Gynaecol.* 2014; 34(3): 218–20. DOI: 10.3109/01443615.2013.834304
- Lasowska M., Lasowska K., Oleszczuk J. sVEGF-A and its soluble receptor type 1 (sVEGFR-1, sFlt-1) concentrations in pregnancies with intrauterine growth restriction in the presence or absence of preeclampsia. *RJPBCS.* 2015; 6(2): 319–25. 

Поступила / Received: 21.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 14.06.2020