

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ульянина Елена Валерьевна

**СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА В
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Фаткуллин Ильдар Фаридович

Казань – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	11
1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе задержки роста плода.	11
1.2 Роль факторов роста в развитии задержки роста плода.	18
1.3 Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в развитии задержки роста плода.	21
1.4 Современные методы диагностики задержки роста плода.	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	34
2.1 Дизайн исследования.	34
2.2 Общеклиническое обследование.	37
2.3 Акушерское обследование.	37
2.4 Лабораторные методы исследования.	38
2.5 Ультразвуковое и доплерометрическое исследование системы «мать- плацента-плод».	38
2.6 Кардиотокография плода.	40
2.7 Иммуноферментный анализ сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови беременных.	41
2.8 Статистический метод анализа данных.	43
2.9 Методы оценки постнатальных исходов.	46
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	48
3.1 Проспективный анализ данных анамнеза, течения беременности, структуры родоразрешения и перинатальных исходов при задержке роста плода, маловесности плода и физиологически протекающей беременности. .	48
3.2 Особенности содержания сосудистого эндотелиального фактора роста у беременных с задержкой роста плода.	60
3.3. Анализ уровня VEGF и неблагоприятных перинатальных исходов.	64
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	94

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	104
ВЫВОДЫ.	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	114
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Частота задержки роста плода (ЗРП) является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности и встречается примерно в 5–10 % беременностей в развитых странах, 23 % в развивающихся странах, 5–18 % в России [9, 72, 131]. Задержка роста плода ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, гипертонической болезни, ожирения и метаболического синдрома в зрелом возрасте [149]. У детей, рожденных с ЗРП, происходят сложные изменения в структуре и функции мозга, проявляющиеся нарушением двигательных навыков, познания, памяти, множественными когнитивными, поведенческими, нейропсихологическими дисфункциями [89, 102].

Актуальность изучения проблемы ЗРП объясняется отсутствием на сегодняшний день специфической терапии, трудностями диагностики и оценки состояния плода и отсутствием четких критериев необходимости родоразрешения.

Несмотря на множество исследований, посвященных поиску оптимального времени родоразрешения при ЗРП, проблема на сегодняшний день остается нерешенной. Раннее родоразрешение потенциально подвергает новорожденного заболеваемости, связанной с незрелостью, в то время как слишком позднее родоразрешение может привести к критическому состоянию плода и, как следствие – антенатальной гибели плода (АГП) или ранней неонатальной смерти.

Среди множества причин главную роль в развитии ЗРП отводят нарушению плацентации, которое включает нарушение ангиогенеза и трансформации сосудов маточно-плацентарного комплекса, находящееся под контролем факторов роста (ФР) [123]. В связи с этим представляется актуальным исследование участия сосудистого эндотелиального фактора (Vascular endothelial growth factor, VEGF) в процессах образования сосудов и формирования адекватного маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков как важнейшего

фактора для физиологического течения беременности и адекватного развития плода. Разработка алгоритма ведения беременности, осложненной ЗРП, на основании определения концентрации в крови VEGF позволит снизить частоту АГП и показатель перинатальной смертности.

Степень разработанности темы диссертации

По-прежнему неоднозначными остаются вопросы прогнозирования, диагностики, сроков и способов родоразрешения пациенток при ЗРП. Трудности диагностики и оценки состояния плода и отсутствие четких критериев необходимости родоразрешения приводят к неблагоприятным перинатальным исходам. Очевидно, насколько важна своевременная диагностика ЗРП. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ЗРП является ультразвуковая фетометрия. Тем не менее, ЗРП не обнаружен примерно в 30 % случаев рутинного сканирования [85, 137] и неверно обнаружен в 50 % случаев [87]. Кроме того, в настоящее время имеются определенные сложности дифференцировки ЗРП от малого для гестационного возраста плода – МГВ.

Накопленный в настоящее время мировой опыт свидетельствует, что верификация диагноза ЗРП должна основываться на комплексной оценке состояния плода – данных лабораторно-инструментального обследования фетоплацентарного комплекса, а не на результатах одного метода исследования. Противоречивые данные литературных источников о методах прогнозирования и оценки степени тяжести ЗРП свидетельствуют о необходимости поиска новых маркеров внутриутробного неблагополучия плода и требуют проведения дальнейших исследований в этом направлении. В связи с этим представляется актуальным исследование участия VEGF в процессах образования сосудов и формирования адекватного маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков как важнейших факторов для физиологического течения беременности и адекватного развития плода. Разработка алгоритма ведения беременности, осложненной ЗРП, на основании определения концентрации в крови VEGF позволит снизить частоту АГП и показатель перинатальной

смертности.

Анализ литературы показал, что в настоящее время активно ведутся исследования, посвященные влиянию ФР на развитие плацентарной недостаточности (ПН) и ЗРП, однако отсутствуют фундаментальные работы по количественным характеристикам ФР в прогнозировании тяжести ЗРП и перинатальных исходов. До настоящего времени остается нерешенным вопрос и относительно сроков родоразрешения при тяжелых формах ЗРП, который требует проведения дальнейшего изучения.

Таким образом, трудности ведения пациенток, связанные с несовершенством применяемых методов диагностики, и неоднозначность подходов к ведению и родоразрешению беременных с ЗРП определили цель настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшить прогноз исходов беременности у женщин с маловесным плодом в зависимости от уровня VEGF.

Задачи исследования

1. Изучить течение беременности и ее исходы у женщин с маловесными плодами.
2. Выявить особенности изменения уровня VEGF у беременных с задержкой роста плода и у женщин с малым для гестационного возраста плодом.
3. Изучить особенности VEGF при ранней и поздней задержке роста плода.
4. Установить связь VEGF с неблагоприятными исходами и определить его значение, как дополнительного диагностического критерия при выборе акушерской тактики у беременных с задержкой роста плода.

Научная новизна

Впервые в результате изучения уровня VEGF в сыворотке крови у

беременных с МГВ был получен уровень VEGF ($< 95,5$ пг/мл), который может быть использован для дифференциальной диагностики МГВ и ЗРП при обнаружении маловесного плода при УЗИ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определен уровень VEGF, указывающий на высокий риск развития ЗРП. Определен уровень VEGF, указывающий на высокий риск антенатальной гибели плода. Полученные результаты позволят своевременно прогнозировать критическое состояние плода и оптимизировать тактику ведения пациенток с ЗРП.

Методология и методы диссертационного исследования

Работа построена на комплексном анализе данных, полученных в ходе научного исследования с применением специальных методов, основанных на современных принципах клинической, лабораторной и ультразвуковой оценки со статистической обработкой (общеклиническое и акушерское исследование, ультразвуковое и доплерометрическое исследование, иммуноферментный анализ VEGF). Объект исследования – пациентки с маловесным плодом, образцы сыворотки крови. Предмет исследования – уровень VEGF в сыворотке крови у пациенток с маловесным плодом.

Положения, выносимые на защиту

1. Беременные с задержкой роста плода имеют более неблагоприятное течение беременности и худшие перинатальные исходы по сравнению с беременными с малым для гестационного возраста плодом.
2. У беременных с разными клиническими вариантами маловесности наблюдается различная экспрессия VEGF.
3. Повышенный уровень VEGF в сыворотке крови у женщин с задержкой роста плода является маркером критического состояния плода и ассоциирован с высоким риском мертворождения.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертации основывается на обследовании 150 пациенток, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленных на проверку первичной документации. Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований, проанализированы с помощью адекватной статистической обработки и соответствуют поставленным цели и задачам.

В работе использованы современные методы инструментальной диагностики на сертифицированном оборудовании: кардиоткография («Sonicaid» Huntleigh, Великобритания), ультразвуковое и доплерометрическое исследование («Samsung Medison Accuvix XG», Южная Корея), биохимическое исследование крови с использованием набора для иммуноферментного анализа Human VEGF Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter, Австрия). Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения MS Excel v.2010 и интегрированного пакета Statistica 10, включающие современные методы анализа. Результаты исследования опубликованы в реферируемых изданиях и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: 6-м Общероссийском научно-образовательном семинаре «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения» (Казань, 2018); симпозиуме «Современные тренды в акушерстве-гинекологии» (Казань, 2019); 6-м Общероссийском научно-образовательном семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии Весенние чтения» (Казань, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании научно-проблемной комиссии по хирургии, акушерству и гинекологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, 2021).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования и основные рекомендации используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии им. проф. В. С. Груздева ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, в работе акушерского отделения патологии беременности ГАУЗ «ГКБ № 7».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 163 источниками, из которых 140 в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 14 таблиц и 28 рисунков.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование является самостоятельной работой автора по поиску и анализу данных литературы с дальнейшим формулированием актуальности, цели и задач, дизайна настоящего исследования. Автор самостоятельно произвел выборку пациентов для участия в исследовании, был ответственен за забор, хранение и транспортировку анализов крови, принимал

участие в лечебно-диагностических мероприятиях, интерпретировал полученные клинические и лабораторные данные. Выполнив математическую и статистическую обработку собственных результатов исследования, сформулировал выводы и практические рекомендации, опубликовал научные труды и выступил с устными докладами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома задержки роста плода

Задержка роста плода (FGR, fetal growth restriction) – это неспособность плода достичь генетически определенного потенциала роста с оценкой нормативных показателей, соответствующих данному гестационному сроку. При ЗРП отмечается замедление показателей прироста предполагаемой массы плода и/или окружности живота < 10 перцентилей в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии, или значения предполагаемой массы плода и/или окружности живота < 3 перцентилей. МГВ (SGA, small for gestational age) определяется как конституционально малый плод с предполагаемым весом 3–9 перцентилей в сочетании с нормальными показателями кровотока по данным УЗ-доплерографии [34, 73, 99, 139, 143]. Код МКБ-10 – O36.5 недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери, для антенатально диагностированной ситуации несоответствия размеров плода сроку. Код МКБ-11 – JA86.4 недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери. Для новорожденных определены коды P05.0 – «Маловесный» для гестационного возраста плод, P05.1 – Малый размер плода для гестационного возраста, P05.9 – Замедленный рост плода неуточненный.

Практический бюллетень American College of Obstetrics and Gynecology разделяет понятия «задержка роста плода (fetal growth restriction, FGR)» и «малый к сроку гестации (small for gestational age, SGA)» по отношению к моменту рождения, где первое – это понятие исключительно антенатальное, а второе – постнатальное [25]. При этом такой плод имеет малую массу тела при рождении, вследствие конституциональных особенностей, определенных генетически, но абсолютно здоров [34].

Согласно проведенной процедуре Delphi любой маловесный плод с массой < 3 перцентили должна быть классифицирована как ЗРП, в то время как плод с

массой тела между ≥ 3 и < 10 перцентили будет составлять гетерогенную группу, которая включает в себя как ЗРП, так и конституциональную маловесность плода [50].

Некоторые исследования предлагают ориентироваться не только на вес плода, но и на показатели кровотока в артерии пуповины (АП). Так, предполагаемый вес плода < 5 перцентил в сочетании с повышением пульсационного индекса (PI) АП > 95 перцентил рассматривается как ЗРП [78]. Доказано, что однократного измерения размера плода недостаточно для выставления диагноза ЗРП. Для дифференциации ЗРП и МГВ необходима последовательная биометрия плода, отражающая темпы роста плода [137].

Среди множества причин главную роль в развитии ЗРП отводят нарушению плацентации. В 1972 году Brosens и соавт. было обнаружено снижение инвазии трофобласта и выраженные нарушения ремоделирования спиральных артерий при ЗРП [42], что в последующем было описано другими авторами [107, 115, 116, 155]. Среди других причин к развитию ЗРП приводят иммунные [19, 118], генетические [18], сосудистые, гемокоагуляционные [17] и инфекционные факторы [23, 43, 139], принимающие участие в имплантации и формировании плаценты. В результате происходит каскад нарушений трофической, транспортной, эндокринной и метаболической функций плаценты.

В последнее время выделяют раннюю и позднюю ЗРП, представляющие два различных клинических фенотипа плацентарной дисфункции [91, 99]. ЗРП с ранней манифестацией (early FGR) определяется на сроке $< 32^{+0}$ недель гестации и связана с патологической инвазией трофобласта. Ранняя ЗРП представляет собой более тяжелую форму, ассоциирована с гипертонией и тяжелой фетоплацентарной недостаточностью, высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью. ЗРП с ранним началом составляет 20–30 % от общего количества ЗРП и в 50 % ассоциирована с ранней преэклампсией [73, 91]. Раннее начало ЗРП тесно связано с тяжелой плацентарной недостаточностью и хронической гипоксией плода, приводящей к нарушению кровотока в АП. Каскад изменений, связанный с ухудшением состояния плода (декомпенсированная гипоксия и

ацидоз), приводит к прогрессированию доплерометрических изменений, проявляющимся ухудшением кровотока в АП и увеличении ИС в прекардиальных венах, главным образом ВП. При ранней форме ЗРП регистрируется высокая частота мертворождения, неонатальной заболеваемости и смертности [36].

Задержка роста плода с поздней манифестацией (late FGR) диагностируется $> 32^{+0}$ недель гестации имеет более благоприятные перинатальные исходы, но имеет больше сложностей диагностики с МГВ [68]. При этом в плаценте нет значительных изменений, поэтому кровотоки при доплерографии АП не нарушен [91]. Несмотря на это, при поздней ЗРП существует высокая связь с внутриутробным дистрессом плода, ацидозом новорожденных и антенатальной гибелью на доношенных сроках гестации. Было обнаружено, что риск антенатальной гибели плода возрастает на сроке более 37^{+0} недель гестации, что свидетельствует о высоком риске антенатальной гибели плода у пациентов с ЗРП при поздней форме ЗРП [145]. Это может быть объяснено очень низкой толерантностью плодов к гипоксии по сравнению с недоношенными и более частой вероятностью схваток при доношенном сроке беременности.

Задержка роста плода с ранним и поздним началом имеют разные патофизиологические последствия, и тактика их ведения неодинакова. В 2016 году была установлена международная процедура Delphi среди 56 экспертов по ЗРП для принятия и разделения ранней и поздней ЗРП [50]. В это определение включены не только размеры плода, но и параметры функции плаценты – как по отдельности, так и в комбинации. Клиническую применимость этих определений в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов еще предстоит оценить.

Выделяют 3 основных группы причин ЗРП: материнские, плодовые, плацентарные.

К материнским факторам риска ЗРП относятся: возраст женщины старше 35 лет, конституциональные и генетические особенности, масса тела и рост при рождении, социально-экономический статус, недостаточность питания, вредные привычки, прием лекарственных препаратов с терратогенным действием. К ним

же относятся заболевания матери: аутоимунные заболевания, артериальная гипертензия, анемия, хронические сердечно-легочные заболевания, заболевания почек [90, 140].

Под плодовым фактором подразумевают генетические и хромосомные аномалии плода, в частности трисомии по 13, 18, 21-й и другим парам хромосом, 22-й паре аутосом, триплодий, добавочных X- и Y-хромосом, синдрома Шерешевского – Тернера, Синдрома Ангельмана, синдрома Прадера – Вилли, синдрома Рассела – Сильвера [61]. Среди инфекционных причин, приводящих к ЗРП, выделяют урогенитальные инфекции, занимающие в настоящее время лидирующие позиции среди факторов, повышающих риск инфицирования плода. При этом инфекция выступает как универсальный пусковой фактор поражения компонентов системы «мать-плацента-плод» на всех ее уровнях, воздействуя на плаценту, осуществляющую обменные процессы между организмом матери и плода [23].

К 3-й группе факторов риска относят нарушения плацентации. Инвазия трофобласта, включающая в себя клеточную пролиферацию, миграцию и дифференциацию клеток трофобласта, регулируется ФР и их рецепторами. Контролируя эти процессы, они создают оптимальные условия для прикрепления бластоцисты в течение «окна имплантации» [62, 84, 106]. В период «окна имплантации» формируются пиноподии – микроскопические выросты на эпителиальных клетках, на поверхности которых расположены основные рецепторы для прикрепления бластоцисты. Процесс имплантации плодного яйца начинается через 6-7 дней после овуляции и состоит из трех стадий – так называемого противостояния «apposition», стабильной адгезии «stable adhesion» и инвазии «invasion» в децидуальную оболочку. Прорастая вглубь функционального слоя эндометрия и внедряясь в спиральные артерии слизистой оболочки матки, ворсины трофобласта входят в прямой контакт с материнской кровью, формируя маточно-плацентарный кровоток. При нарушении инвазии трофобласта формируются такие осложнения беременности, как ПН, ЗРП, преэклампсия, трофобластическая болезнь, вращение плаценты [130]. При

неосложненной беременности сосудистое сопротивление уменьшается с увеличением срока гестации в связи с образованием разветвленного и неразветвленного ангиогенеза и увеличением сосудистых связей в сосуде. При ЗРП вследствие преобладания неразветвленного ангиогенеза, происходит формирование аномально тонких, удлинённых сосудов, которые в дальнейшем формируют повышенное сосудистое сопротивление [83]. При нормальной беременности процесс плацентации начинается с миграции трофобластических клеток, которые вторгаются в стенки спиральных артерий, разрушая как эндотелий, так и гладкие мышцы сосудов. Начиная с середины первого триместра, происходит трансформация из сосудов с высоким сопротивлением малого калибра в сосуды с низким сопротивлением широкого калибра. Затем маточно-плацентарная циркуляция развивается в два этапа: первая стадия (до 10-й недели беременности) заключается в эндоваскулярной закупорке спиральных артерий трофобластическими клетками, при которой предотвращается любой поток крови в межворсинчатое пространство; вторая стадия (между 14–16 неделями беременности) заключается в разрушении внутренней миометрической части спиральных артерий [148].

При физиологически протекающей беременности в течение первого триместра эндоартериальные трофобласты не только внедряются во внутреннюю стенку артерий, но также заполняют просвет путем создания «пробок» эндоартериальных трофобластов. Это приводит к закупорке просвета сосуда и предотвращает поступление клеток материнской крови в межворсинчатое пространство плаценты [56, 148]. Недостаточность первой волны инвазии цитотрофобласта приводит к снижению объема материнской крови к плаценте. При недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий сосуды сохраняют эндотелий, среднюю оболочку и эластические мембраны. Формирующийся узкий просвет сосуда способствует поступлению материнской крови в межворсинчатое пространство, выработке фибрина и образованию участков тромбоза, которые влияют на процессы обмена питательными веществами и, как следствие, приводят к уменьшению

кровообращения плаценты и ишемии ворсин. Нарушение формирования ворсинчатого дерева, осуществляющего второй этап транспорта кислорода и питательных веществ, опосредуется нарушением в них ангиогенеза. При физиологически протекающей беременности сосудистое сопротивление уменьшается с увеличением срока гестации. Это происходит в результате смены процессов разветвляющегося ангиогенеза на неразветвляющийся и приводит к уменьшению сосудистого сопротивления. При ЗРП превалируют процессы неразветвляющегося ангиогенеза, результатом чего становится формирование аномально тонких, удлинённых сосудов, которые в дальнейшем способствуют повышению фето-плацентарного сосудистого сопротивления [29, 83].

В норме процесс инвазии трофобласта происходит глубоко в спиральные артерии, которые при этом полностью разрушаются и представляют собой открытые окончания спиральных артерий. В результате пролиферации и дифференцировки ангиобластов в эндотелиальные клетки происходит процесс формирования *de novo* кровеносных сосудов – васкулогенез [55]. В результате формируется первоначальная примитивная эмбриональная сеть из артериол, венул и капилляров. При неполноценной инвазии трофобласта происходит изменение ремоделирования спиральных артерий, приводящее к нарушению маточно-плацентарного кровотока [64, 110]. В зарубежной литературе термин «дефектная глубокая плацентация» приводит к развитию так называемых Больших акушерских синдромов (Great Obstetrical Syndromes), объединяющим в себе преэклампсию, ЗРП, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, поздний самопроизвольный аборт и отслойку плаценты [142].

Важную роль в развитии ЗРП занимают гипертензионные расстройства во время беременности. Высокая частота сочетания тяжелых форм преэклампсии и ПН свидетельствует о патогенетической связи нарушений формирования плацентарного комплекса [13]. Считается, что преэклампсия, ПН и ЗРП – единые звенья патогенеза, так называемые плаценто-ассоциированные заболевания. В патогенезе этих осложнений гестации лежат нарушения ангиогенеза и генерализованное эндотелиальное повреждение с сопутствующим воспалением

[98]. Однако преэклампсия всегда подразумевает наличие плацентарной недостаточности разной степени выраженности, при этом не у всех беременных с плацентарной недостаточностью и связанной с ней ЗРП развивается симптомокомплекс, характерный для преэклампсии. При изолированной форме ЗРП имеет место нарушение функции в системе «мать-плацента-плод» без формирования генерализованного эндотелиоза и развития системных нарушений [98, 117]. При преэклампсии высвобождаются вазоактивные гормоны и сосудистые факторы, вызывающие эндотелиальную дисфункцию и синдром воспалительного ответа, приводящие к полиорганной недостаточности [54, 109].

Задержка роста плода ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, обменно-метаболических и эндокринных нарушений: гипертонической болезни, сахарного диабета, ожирения и метаболического синдрома, нарушения роста, гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, хронического панкреатита, гастродуоденита в зрелом возрасте [1, 149]. Задержка роста плода ассоциирована с риском задержки развития нервной системы, церебрального паралича и аномальными поведенческими доменами, связанными с перераспределением кровотока в сосудах головного мозга. Значительные изменения в объеме и структуре белого и серого вещества объясняются нейровоспалением, включающим в себя увеличение количества активированной микроглии, повышенную продукцию провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина- 1β и фактора некроза опухоли- α (TNF- α), снижение продукции противовоспалительных цитокинов, выброс хемокинов, увеличение продукции оксида азота и инфильтрацию лейкоцитов [40]. После этих структурных изменений у детей были выявлены проблемы двигательных навыков, познания, памяти, множественные когнитивные, поведенческие, нейропсихологические дисфункции [89, 102].

В настоящее время актуален вопрос своевременной профилактики плаценто-ассоциированных заболеваний. Рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярных гепаринов для профилактики

и снижения риска развития и тяжести плаценти-ассоциированных заболеваний. Однако данные исследований применения данных препаратов противоречивы и требуют дальнейшего изучения [100, 163]. Некоторые руководства в качестве профилактики развития преэклампсии рекомендуют сульфат магния для нейрозащиты плода с ЗРП. Однако в настоящее время не регламентирован оптимальный гестационный возраст для назначения этого препарата [86].

Несмотря на множество исследований, на сегодняшний день остается нерешенной и проблема оптимального времени родоразрешения при ЗРП [57, 81]. Продолжается поиск оптимального баланса между минимизацией риска смерти плода с одной стороны, и ятрогенными преждевременными родами с другой. Очевидно, что раннее родоразрешение потенциально подвергает новорожденного заболеваемости, связанной с незрелостью, в то время как слишком позднее родоразрешение может привести к критической гипоксии плода с ухудшением его состояния и, как следствие – антенатальной гибели плода или ранней неонатальной смерти [39].

1.2 Роль факторов роста в развитии задержки роста плода

Адаптация маточного кровотока к увеличивающимся потребностям плода происходит за счет вазодилатации и образования новых сосудов. Эти процессы запускаются ангиогенными и контролируются антиангиогенными ФР, которые стимулируют или ингибируют процесс деления и дифференцировки клеток с ранних этапов формирования плаценты. При нарушении экспрессии ФР во время первой волны инвазии возникают некротические зоны в эндометрии с полным отграничением плацентарного ложа и якорных ворсин, приводящей к последующей гибели эмбриона. Нарушения, возникающие во время второй волны инвазии трофобласта, приводят к редукции маточно-плацентарной гемодинамики и развитию ПН и ЗРП [123].

В физиологических условиях в процессе ангиогенеза наблюдается баланс ангиогенных и антиангиогенных ФР. Регуляция их экспрессии и секреции

необходима для оптимальной плацентации, материнской адаптации к беременности и нормального роста плода. Растворимый ангиогенный фактор приводит к изменениям в капиллярной стенке в виде деградации базальной мембраны, митотическому делению эндотелиоцитов, их миграции в строму и протеолитической деградации экстрацеллюлярного матрикса. Далее происходит процесс организации сосудистых эндотелиоцитов в трубчатую структуру и инициализация кровотока во вновь сформулированном участке.

Ангиогенез регулируется сосудисто-эндотелиальным фактором роста, плацентарным фактором роста (PlGF), фактором роста фибробластов (FGF), трансформирующим фактором роста (TGF), эпидермальным фактором роста (EGF), инсулиноподобным фактором роста (IGF). Этим факторам отводят важную роль в дифференцировке, инвазии и миграции трофобласта и контроле за последующим развитием плацентарной ткани и ее сосудов [108].

Нарушение выработки факторов роста приводит к неполноценной инвазии трофобласта, что способствует отсутствию гестационной перестройки эндо- и миометральных сегментов спиральных артерий. Ввиду патологических изменений в спиральных артериях миометрия происходит нарушение кровообращения в межворсинчатом пространстве и снижение плацентарной перфузии, приводящее к снижению газообмена между матерью и плодом. В результате этих патологических изменений в плаценте происходят компенсаторно-приспособительные реакции: гипervasкуляризация ворсин хориона, повышение пролиферации синцитиотрофобласта, субэпителиальное расположение капилляров ворсин хориона, увеличение митохондрий и рибосом. В результате неполноценной инвазии цитотрофобласта происходит изменение адаптационных механизмов плаценты на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях [64, 110].

PlGF представляет собой ангиогенный белок, принадлежащий к семейству VEGF. Во время беременности PlGF достигает своего пика к 31 неделе беременности, после чего снижается [138]. PlGF преимущественно вырабатывается плацентой, а также эндотелиальными, воспалительными и опухолевыми клетками. PlGF оказывает сильное влияние на рост и созревание

кровеносных сосудов и оказывает прямое проангиогенное воздействие на эндотелиальные клетки. Предполагается, что ангиогенные свойства PlGF играют роль в физиологическом течении беременности, а изменение уровня PlGF или ингибирование рецепторов его связывания участвуют в патогенезе преэклампсии. В настоящее время большое количество трудов подтверждает диагностическую значимость применения соотношения sFlt-1/PlGF для прогнозирования преэклампсии, а также ее тяжести, предлагая данное соотношение в качестве дополнительного метода прогнозирования неблагоприятных перинатальных и материнских исходов [7, 20].

IGF представляет собой анаболический гормон с несколькими биологическими активностями, такими как пролиферация, защита митохондрий, выживание клеток, рост и развитие тканей, противовоспалительное, антиоксидантное и антифиброгенное действие. Этот гормон необходим для нормального роста и дифференцировки плода и плаценты. Во время беременности плацента является одним из основных источников IGF. IGF обладает митогенными свойствами, оказывая влияние на рост и пролиферацию соматической клетки, способствует переходу глюкозы и аминокислот через плаценту. Различные исследования показали, что у детей с ЗРП наблюдается плацентарная дисфункция и низкий уровень инсулина в крови. Снижение экспрессии IGF приводит к заметному уменьшению темпов роста плода. Кроме того, IGF способствует росту олигодендроцитов и нейронов, а также увеличивает разветвление нервных клеток [96].

FGF представляет собой семейство гепарин-связывающих ФР. FGF проявляет свою проангиогенную активность взаимодействуя с различными рецепторами поверхности эндотелиальных клеток, включая рецепторы тирозинкиназы, гепарансульфатные протеогликаны и интегрины. FGF играет особую роль в формировании гемеогенных клеток-предшественников (ангиобластов) на ранних стадиях эмбрионального развития [125]. Его активность регулируется различными свободными и внеклеточными матриксными молекулами. Кроме того, дисбаланс между FGF, VEGF и воспалительными

цитокинами могут играть роль в росте кровеносных сосудов при различных патологических состояниях, таких как онкогенез.

Становится очевидно, насколько важен баланс ангиогенных и антиогенных ФР для полноценной плацентации, материнской адаптации к беременности и нормального роста плода.

1.3 Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в развитии задержки роста плода

Важнейшим фактором физиологического ангиогенеза является семейство VEGF. С момента своего открытия в 1983 году и последующего клонирования в 1989, сосудисто-эндотелиальный фактор роста стал важнейшим регулятором формирования васкуло- и ангиогенеза в норме и при патологии. VEGF представляет собой полипептид с массой 45 кДа, который характеризуется наличием восьми консервативных остатков цистеина, образующих типичные цистеиновые структуры (димер из двух молекул цистеина, связанных дисульфидной связью) [103, 158].

Было установлено, что VEGF является главной ангиогенной молекулой во время раннего эмбриогенеза, а также постнатального физиологического и патологического ангиогенеза [133]. Это наиболее мощный стимулятор дифференциации ангиобластов и пролиферации эндотелиальных клеток, разрастания, миграции и образования сосудистой сети. В 1996 г. было доказано, что мыши, лишенные одного из аллелей VEGF, погибают на ранних стадиях эмбриогенеза из-за дефектов образования сосудов [24, 80].

На сегодняшний день VEGF считается ключевым медиатором васкулогенеза и ангиогенеза. VEGF, в отличие от других ангиогенных ФР, принимает участие практически на всех стадиях ангиогенеза. VEGF также стимулирует подвижность и пролиферацию эндотелиальных клеток, таким образом иницируя процесс прорастания капилляров. После их миграции в области повреждения тканей, эндотелиальные клетки начинают размножаться. На

следующем этапе пролиферация эндотелиальных клеток ингибируется и начинается формирование капиллярных трубок. Наконец, ангиогенез заканчивается набором периендотелиальных клеток для построения зрелых сосудов – перicyтов для маленьких капилляров и клеток гладких мышц для крупных сосудов [47, 53].

Семейство VEGF представлено несколькими гликопротеинами: VEGF-A (также называемый VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и PlGF (плацентарный фактор роста). В отличие от VEGF-A, PlGF и VEGF-B, по-видимому, играют относительно незначительную роль в регуляции ангиогенеза, и было показано, что они играют роль в функции сердечной мышцы [156]. Несмотря на то, что на сегодняшний день выявлено 16 различных изоформ VEGF-A (содержащие в своем составе молекулы VEGF111, VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189 и VEGF206), VEGF-165 была первой изоформой, которая характеризуется и остается наиболее широко исследованной в отношении ее функции, сигнализации и экспрессии. В настоящее время идет активное изучение структуры VEGF-A и в 2014 году была выявлена дополнительная изоформа-VEGF-Ax [129]. VEGF-A-165 является прототипной изоформой VEGF-A, которая является устойчивой и используется в качестве эталонной изоформы для исследования других изоформ VEGFA [103]. VEGF-165 частично связываясь с гепарином, поверхностью клеток и экстрацеллюлярным матриксом, частично поступает в кровоток, в отличие от других изоформ VEGF, не поступающих в циркуляторное русло в значимых количествах: 50 % изоформы VEGF-165 связано с поверхностью клетки, а 50 % имеет возможность диффундировать [159]. VEGF-183, 189, 206 имеют прочную связь с клеточной мембраной и низкую биологическую активность. VEGF-121 является полностью секретируемым белком, но при его соотношении к VEGF-165 в клетке, равным 8 % к 92 %, учет его нецелесообразен [26]. VEGFA-165, в отличие от VEGFA-121 и VEGFA-189, обладает более высокой способностью связывания и индукции ангиогенной передачи сигналов [41, 103, 135].

Изменение содержания VEGF-A в материнской циркуляции отражает изменение концентрации этого фактора в циркуляции и тканях плода, что имеет ключевое значение для понимания и прогнозирования нарушения процессов морфогенеза сосудов. В отличие от других ФР, VEGF является селективным митогеном для эндотелия и гипоксия-зависимым белком, и его экспрессия в условиях гипоксии увеличивается [60, 120]. Кроме того, мощным стимулятором экспрессии VEGF является эндотелиальная дисфункция, возникающая при ЗРП. Дисфункция эндотелия приводит к повышению уровня VEGF и образованию комплексов «фактор роста – рецептор», запускающие каскад фосфорилирования. Компенсаторное повышение митогенной активности и дифференцировки клеток приводит к нарастанию тяжести гемодинамических нарушений и прогрессированию ишемии. Суб- и декомпенсация тканевого метаболизма выражается в нарастании степени тяжести ПН и ЗРП [8].

Установлено, что VEGF-A экспрессируется трофобластом и стромальными макрофагами ворсин на ранних сроках беременности. Высокий уровень VEGF в первом триместре объясняется стимулированием фетоплацентарного ангиогенеза, направленного на рост и развитие плаценты, в то время как на более поздних сроках беременности, когда рост плаценты уменьшается, уровень VEGF становится низким. При этом повышенный уровень VEGF во II и III триместрах свидетельствует о неблагополучии фетоплацентарного ангиогенеза. Экспрессия VEGF резко увеличивается в условиях гипоксии. Изменение уровня кислорода оказывает влияние на эндотелиальную реакцию вследствие ангиогенных раздражителей. Плоды с ЗРП являются хронически гипоксическими и гипогликемическими. При этом происходит ускоренное созревание плаценты путем неоангиогенеза, что в дальнейшем приводит к ухудшению переноса питательных веществ от матери к плоду и неспособности поддерживать рост плаценты и плода. Уменьшение объема соединительной ткани плаценты приводит к снижению веса плода и уменьшению объема структур головного мозга [58].

Гипоксия выступает пусковым триггером, увеличивая экспрессию VEGF-A в качестве компенсаторного механизма для улучшения состояния

кровообращения плода, способствуя формированию новых кровеносных сосудов [60, 120]. В условиях гипоксии повышенный уровень VEGF усиливает выработку оксида азота и простациклина, обладающих свойствами вазодилатации, что свидетельствует о защитной функции VEGF. Повышенный уровень VEGF рассматривается как попытка компенсировать дисфункцию сосудистых нарушений – тяжелую вазоконстрикцию, наблюдающуюся при ЗРП. При этом экспрессия других ФР, в отличие от VEGF, продуцируется вдали от эндотелия, и часто предполагается, что транспорт этих белков происходит посредством диффузии. VEGF же локально активируется в местах повреждения тканей, действуя напрямую, при этом эффект диффузии VEGF незначителен [78].

Кроме основной ангиогенной активности, VEGF оказывает нейротрофическое и нейропротекторное действие – стимулирует рост и созревание новых нейронов в гипоксической зоне [44]. В настоящее время подтверждена роль VEGF в морфогенезе легких и описано его влияние на проницаемость легочных микрососудистых эндотелиальных клеток [162].

Неотъемлемой частью нормального ангиогенеза является секреция антиангиогенных факторов роста, к которым относятся VEGFR-1 (flt-1), VEGFR-2 (flk-1, KDR), VEGFR-3 (flt-4) и эндоглин. Растворимые формы данных рецепторов связывают факторы роста, замедляя или блокируя процессы ангиогенеза [158]. VEGFR-1 экспрессируется ангиобластами и эндотелиальными клетками на ранних стадиях эмбриогенеза. VEGFR-2 продуцируется не только эндотелиальными клетками, но и первичной энтодермой, остеобластами, клетками ретинальных предшественников. Передача сигналов VEGF-A в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов осуществляется преимущественно посредством активации VEGFR-2 [141].

Установлено, что VEGF взаимодействует с рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2, тогда как PlGF взаимодействует только с VEGFR-1 [105, 109]. VEGF регулирует, посредством передачи сигналов Flt-1 и KDR, уровни sFlt-1 растворимого рецептора VEGF и PlGF, сверхэкспрессируемых при нарушении ангиогенеза, что свидетельствует о важности баланса этих факторов роста во

время беременности. При связывании VEGF или PlGF с Flt-1 рецептором (VEGFR-1) стимулируются развитие плаценты, пролиферация эндотелиальных клеток, васкулогенез. При нормально протекающей беременности PlGF, контактируя с VEGFR-1 эндотелия сосудов, оказывает ангиопротективное, антикоагулянтное, вазодилатирующее действие. В условиях формирующейся плацентарной дисфункции, связанной с нарушениями процессов ремоделирования спиральных сосудов, на фоне снижения плацентарной перфузии и сниженного синтеза PlGF, в материнское русло активно начинает поступать несвязанная с PlGF растворимая sFlt-1, которая оказывает прокоагулянтное, вазоконстрикторное действие, повреждает эндотелиоциты, приводя к повышению сосудистой проницаемости. Разъединяя комплекс VEGF–VEGFR-1, PlGF позволяет VEGF стимулировать VEGFR-2, а связываясь с VEGFR-1, позволяет VEGF воздействовать только на VEGFR-2 [122, 161]. Таким образом, происходит конкурентная связь VEGF и PlGF за VEGFR-1, что при повышенных значениях этих ангиогенных факторов роста ведет к истощению VEGFR-1 и повышению VEGFR-2 в крови. Следовательно, хотя PlGF и не является эффективным сильным ангиогенным стимулятором сам по себе, он усиливает эффекты, опосредованные VEGF-A [111]. В связи с тем, что аффинность VEGF-A к VEGFR-1 в 10 раз больше, чем к VEGFR-2, VEGFR-1 является основным регулятором активности VEGF-A, предотвращая чрезмерный ангиогенный ответ за счет механизма обратной отрицательной связи. Взаимодействие изоформ VEGF-A через VEGFR-1 и VEGFR-2 приводит к физиологическому и патофизиологическому ангиогенезу, тогда как лимфангиогенез опосредуется VEGF-C/D изоформами через рецептор VEGFR-3. VEGF-C индуцирует лимфангиогенез, не участвуя в процессе ангиогенеза и экспрессируется преимущественно в областях, где развиваются лимфатические сосуды. VEGF-D связывается как с VEGFR-2, так и с VEGFR-3 и присутствует во многих тканях человека, чаще всего в коже и легких во время эмбриогенеза [141].

Таким образом, в регуляции ангиогенеза принимают участие несколько факторов, ключевым из которых является VEGF, нарушение экспрессии которого

приводит к формированию патологической плацентации и как следствие к ЗРП. Вышеизложенные факты позволяют заключить, что концентрация VEGF при физиологически протекающей беременности и при беременности, осложненной ЗРП, различны. Наиболее выраженные изменения продукции VEGF наблюдаются при декомпенсированной ЗРП и критическом состоянии плода.

1.4 Современные методы диагностики задержки роста плода

Анализ данных литературы за последнее время показал актуальность проблемы прогнозирования и диагностики ЗРП [10]. В России тактика ведения пациенток с ЗРП определена клиническими рекомендациями [5]. Трудности ведения пациентов с ЗРП обусловлены, с одной стороны, многофакториальностью этиологии и патогенеза, а с другой – несовершенством применяемых диагностических методик. Для диагностики ЗРП используют методы, основанные на определении размеров плода и функциональные методы. К первой группе относятся: ультразвуковая фетометрия, определение окружности живота и высоты стояния дна матки и их соответствие гестационному сроку. Ко второй группе относят доплерометрию, биофизический профиль плода, кардиотокографию, лабораторное исследование (определение ФР).

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ЗРП считается ультразвуковая фетометрия. Тем не менее, ЗРП не обнаружен примерно в 30 % случаев рутинного сканирования и неверно обнаружен в 50 % случаев [87, 137]. Рандомизированное исследование E. Roma et al. (2015) обнаружило, что при беременности низкого риска проведение планового УЗИ на сроке беременности 36⁺⁰ недель было более эффективным, чем на сроке беременности 32⁺⁰ недели для выявления ЗРП и связанных с ним неблагоприятных перинатальных и неонатальных исходов [151]. Основная задача фетометрии заключается в выявлении ЗРП и его степени с последующей оценкой темпов роста плода по системе перцентильных кривых. Для оценки массы плода производят измерение бипариетального и лобнозатылочного размера головы, окружности головы,

окружности живота и длины бедренной кости. Для оценки состояния плода и решения вопроса о родоразрешении в настоящее время опираются на последовательную оценку роста плода и показатели доплерометрии [153].

Допплерометрическое исследование сосудов «мать-плацента-плод» включает в себя исследование маточно-плацентарного, фето-плацентарного и внутриплодового кровотоков.

Допплерометрическая оценка маточно-плацентарной гемодинамики проводится по состоянию кровотока в маточных артериях (МА). Признаком нарушения маточно-плацентарного кровотока является снижение диастолического компонента и/или появление дикротической выемки в фазу ранней диастолы, а также повышение сосудистой резистентности (ИР). Повышение ИР МА обусловлено патологией второй волны инвазии трофобласта и, как следствие, сохранением мышечно-эластичного слоя в миометриальных сегментах спиральных артерий. Одним из первых ультразвуковых критериев, используемых для диагностики маловесного плода, является доплерометрическое исследование МА с измерением ПИ. Пульсационный индекс МА является отношением разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к средней скорости кровотока и отражает степень инвазии трофобласта в спиральные артерии [12]. В проведенном в 2014 году метаанализе Velauthar et al. расценивали ПИ и/или ИР МА > 90-го перцентиля или наличие дикротической выемки как показатель высокого риска развития ЗРП [76]. Изолированное использование доплерометрии МА в качестве прогностического теста для выявления ЗРП имеет низкую точность – не более 40 % [154].

Для оценки фето-плацентарного кровотока проводят доплерометрию артерии пуповины АП. Кривая скорости кровотока в АП несет информацию о состоянии сосудистого сопротивления в сосудах плаценты и состоянии плода [153]. Начальным признаком нарушения фето-плацентарного кровотока является снижение диастолического кровотока в АП ниже нормативных значений для данного срока гестации. Отсутствие конечной диастолической скорости

кровотока и обратная конечная диастолическая скорость кровотока АП отражают нарушение поступательного движения крови в фазу диастолы и свидетельствуют о внутриутробном неблагополучии плода. Нулевой или ретроградный диастолический кровоток в АП ассоциирован с повышенным риском перинатальной смертности [114, 124].

При исследовании внутриплодового кровотока производится оценка гемодинамики средней мозговой артерии (СМА), аорте плода, венозном протоке, а также цереброплацентарного отношения (ЦПО). Как механизм защиты головного мозга происходит перераспределение плодового кровотока в виде расширения церебральных сосудов и увеличение спазма периферических сосудов [128]. Так называемый «brain sparing effect» – эффект защиты головного мозга – достигается в среднем через две недели после начальных изменений в АП. При этом снижается ИР и повышается пиковая систолическая скорость кровотока СМА. ЦПО представляет собой соотношение ПИ СМА к ПИ АП и расценивается как приспособительная реакция плода в ответ на усиление притока крови к головному мозгу. Централизация гемодинамики плода сигнализирует об ухудшении состояния плода и является защитной реакцией организма в ответ на плацентарную недостаточность и гипоксию [79]. При прогрессировании изменений гемодинамики компенсаторные возможности плода истощаются, происходит декомпенсация, выражающаяся повышением ИР СМА со снижением диастолической скорости кровотока. Функция сердца ухудшается, и, как следствие, уменьшаются показатели сердечного выброса. Постепенно увеличивается градиент давления в правом предсердии, замедляется линейная скорость кровотока в венах, и, как следствие, снижается внутриплодовый кровоток. Изменение кровотока в венах обусловлено повышенной правожелудочковой постнагрузкой. В результате происходит замедление скорости кровотока в абдоминальном отделе пупочной вены и патологическая пульсация в вене пуповины. В дальнейшем происходит изменение спектра в венозном протоке вплоть до появления ретроградного кровотока [65].

В связи с различием патогенеза ранней и поздней форм ЗРП очевидна необходимость использования разных подходов к диагностике и ведению этих форм [67]. По результатам проспективного многоцентрового рандомизированного исследования по антенатальному мониторингу плода не рекомендуют ориентироваться на кровоток в СМА для выбора сроков родоразрешения при ранней ЗРП [90].

Венозный проток используется в настоящее время для оценки компенсаторного резерва плода при критическом нарушении плодово-плацентарного и централизации артериального кровотоков. Критерием нарушения кровотока в венозном протоке является повышение ПИ, исчезновение α -волны и реверсный кровоток. При угрозе смерти плода возникает реверсный кровоток в венозном протоке и аномальная пульсация в пупочной вене [68, 151]. Недавно проведенные исследования показывают, что изменение кровотока в венозном протоке наиболее информативный признак высокого риска антенатальной гибели плода при ранней ЗРП. Указывается также высокая ценность результатов кардиотокографического исследования (значения кратковременной вариабельности STV, наличия повторных децелераций) при оценке состояния плода с ранней формой ЗРП. При ухудшении кровотока в венозном протоке и показателей кардиотокографии требуется незамедлительное родоразрешение [77, 95, 150]. Также особо отмечается низкая информативность показателя кровотока в СМА при ранней форме ЗРП [90].

При поздней форме ЗРП рядом исследований было предложено ориентироваться на доплерометрию СМА и ЦПО. При этом имеются данные, что ценность доплерометрии СМА и ЦПО в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов значительно ниже, чем доплерометрия АП [53, 54, 82].

Снижение диастолического компонента АП, повышение диастолической скорости кровотока в СМА при неизменном венозном кровотоке свидетельствует о гипоксемии. Присоединение патологической пульсации в вене пуповины и изменение спектра в венозном протоке свидетельствует о развитии ацидоза плода. Риск антенатальной гибели плода возрастает на сроке более 37⁺⁰

недель гестации. При нарушении кровотока в АП с исчезновением диастолического кровотока, указывающего на снижении функции плаценты на 50 %, при поздней форме ЗРП требуется экстренное родоразрешение в виду высокого риска антенатальной смерти [152].

Таким образом, при выявлении ранней формы ЗРП, помимо исследования кровотока АП, требуется оценка гемодинамики венозного протока и КТГ, при поздней ЗРП – исследование кровотока в АП, СМА с расчётом ЦПО, как важнейших инструментов для антенатального наблюдения за состоянием плода с ЗРП.

Кардиотокография широко используется в акушерской практике как метод оценки состояния плода. Основной целью КТГ является выявление острой гипоксии и предотвращение асфиксии плода. Ряд исследований рекомендует ориентироваться на результаты КТГ при ведении беременности с высоким риском, таких как ЗРП, в качестве основного инструмента в повседневном мониторинге антенатального благополучия плода. Учитывая, что ЗРП считается фактором риска ацидоза и асфиксии, для контроля состояния плода во время родов рекомендован непрерывный электронный мониторинг плода [35, 45]. Европейское многоцентровое исследование, сравнивая методики КТГ и УЗИ (Growth Restriction Intervention Study (GRIT) and Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe (TRUFFLE) studies), доказало, что мониторинг состояния плода при ранней ЗРП лучше всего проводить с помощью комбинации КТГ и доплеровской оценки ВП [145]. Проведенное исследование на 430 плодах при оценке КТГ на сроках 28⁺⁰–36⁺⁰ недель для дифференциации ЗРП и здорового плода предлагает ориентироваться на параметры кратковременной и среднесрочной вариабельности [69]. Имеются данные, что у плодов с массой < 3 перцентили чаще встречается патологический тип КТГ, по сравнению с плодами с весом ≥ 3 перцентили и < 10-го перцентили [63]. Stampalija с соавторами продемонстрировали более низкие уровни STV у плодов ЗРП по сравнению с плодами с массой тела, соответствующей гестационному возрасту [112]. Однако имеются исследования, выявившие высокий STV у плодов с ЗРП [70]. Несмотря на широкое

использование КТГ в акушерской практике, основной целью этого метода является выявление дистресса плода, а не диагностика ЗРП.

Последние годы перспективным направлением в прогнозировании и оценке тяжести ЗРП является определение ФР в крови. Динамика концентраций ФР на протяжении физиологической беременности описывается рядом исследователей [2, 3]. Известно, что дисбаланс уровня ангиогенных и антиангиогенных ФР коррелирует с неблагоприятными исходами беременности [93].

В настоящее время известно, что плацентарные биомаркеры могут прогнозировать ПН и ЗРП. Определение в крови низких значений PAPP-A белка в I триместре, ассоциированного с риском рождения ребенка с синдромом Дауна, прогнозирует развитие ЗРП [2]. По результатам исследования Стрижакова и соавт. (2017) наиболее значимыми факторами в прогнозировании ЗРП считаются ИФР-1 и PAPP-A [15]. Сниженный уровень белка ADAM-12, определенный на сроках 11–14 недель гестации, также является предиктором рождения маловесного плода [74].

Несмотря на то, что PlGF в настоящее время используется в качестве маркера преэклампсии [6, 101], проведено несколько исследований с использованием его для диагностики ЗРП [33, 38, 136]. Низкий уровень PlGF в материнской крови коррелировал с рождением маловесных детей при физиологически протекающей беременности [121]. Другое исследование показало связь низкого уровня PlGF пуповинной крови не только с низкой массой тела при рождении, но и с замедленным темпом роста плода [66]. Имеются сведения, что соотношение уровня PlGF/sVEGFR-1 < 2,5 перцентиль, определяемые в крови на сроке 24–28 недель гестации, может предсказать последующую антенатальную гибель плода у женщин без осложнений беременности [144].

В недавно проведенном обзоре было установлено, что PlGF дает самое высокое диагностическое отношение шансов (49,2; 95 % ДИ от 12,7 до 191) для выявления беременностей, заканчивающихся мертворождением, и прогнозирует МГВ у новорожденных [37]. Кроме того, когортное исследование 300 женщин с уменьшением движений плода после 28 недель беременности показало, что

определение в крови PlGF улучшило чувствительность для обнаружения неблагоприятного исхода беременности с 19 % до 36 % [31].

Были проведены исследования, доказывающие, что уровень VEGF аномально повышается при беременности, осложненной ЗРП [28, 60]. Были изучены особенности системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин в динамике физиологической беременности и при плацентарной недостаточности в зависимости от пола плода. Так, у беременных с плодами женского пола во II и III триместрах как физиологической, так и осложненной беременности регистрируется более высокий уровень ангиогенных факторов (VEGF-A, EGF, PlGF) и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-12) [2]. Согласно другому исследованию, высокий уровень VEGF и sVEGFR-1 (более 2,5 МоМ) и низкий уровень PlGF (менее 0,5 МоМ) был ассоциирован с плацентарными нарушениями во II и III триместрах и формированием ЗРП [22]. Были обнаружены более высокие уровни VEGF у беременных с изолированной ЗРП, по сравнению с физиологически протекающей беременностью, а также сочетанием ЗРП с преэклампсией или изолированной преэклампсией. Этот факт объясняется тем, что у беременных с преэклампсией настолько выраженная эндотелиальная дисфункция, что механизм, вызывающий повышение VEGF, исчерпывается [93]. Кан и соавт. (2014) предложил прогнозирование ЗРП на ранних сроках с помощью расчета коэффициента $IGF/VEGF \leq 28,5$ [14]. Было проведено исследование, в котором обнаружено, что уровень VEGF $\geq (67,12 \pm 6,51)$ пг/мл в 16–22 недели гестации и $\geq (121,00 \pm 6,51)$ пг/мл в 23–29 недель гестации указывают на высокий риск декомпенсированной плацентарной недостаточности с чувствительностью 83 % и специфичностью 95 % [8].

Уровень VEGF в сыворотке крови у беременных и уровень VEGF в плазме пуповинной крови положительно коррелируют с массой тела новорожденного и могут прогнозировать развитие ЗРП [51, 160]. MicroRNA-206, участвующий в регуляции миогенеза, при взаимодействии с VEGF, подавляет его и ингибирует ангиогенез, приводя таким образом к повышенному риску ЗРП [94].

В проведенном метаанализе, выполненном Conde-Agudelo А. и соавт. (2013), оценивались 37 биомаркеров, среди которых: биомаркеры, связанные с ангиогенезом (PlGF, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, растворимый эндоглин, VEGF), биомаркеры, связанные с окислительным стрессом (гомоцистеин, лептин, асимметричный диметиларгинин, молекула адгезии растворимых сосудистых клеток-1, интерферон-с, С-реактивный белок, фолат]; плацентарные белки/гормональные биомаркеры (IGF, связывающий белок-1 и -3, ADAM-12, PP-13, Activin A) и другие маркеры. Оказалось, ни один из 37 биомаркеров без интерпретации результатов уровня биомаркеров с данными УЗИ, не показал достоверной точности для прогнозирования ЗРП [108].

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что, несмотря на существенные изменения в последнее десятилетие в отношении тактики ведения беременных с ЗРП, ключевые положения патогенеза этого заболевания дискуссионны и недостаточно изучены. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных роли ФР в развитии ЗРП, на сегодняшний день отсутствуют фундаментальные работы по количественным характеристикам ФР в прогнозировании тяжести ЗРП и перинатальных исходов.

В связи с этим углубленное изучение экспрессии VEGF у пациенток с маловесным плодом представляет научный и практический интерес.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Проспективно в исследование были включены 150 пациентов, которые в зависимости от ультразвуковых критериев и перинатальных исходов составили 3 группы: I группа – с ЗРП, II группа – с МГВ, III группа – с физиологическим течением беременности.

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

Критерии исключения: многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода, внутриутробное инфицирование, гипертензивные расстройства, сахарный диабет любой степени компенсации.

Учитывая отсутствие единого понимания термина «ЗРП» и диагностических критериев этого состояния, ЗРП определялось, как замедление показателей прироста предполагаемой массы плода и/или окружности живота < 10 перцентилей в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии или значения предполагаемой массы плода и/или окружности живота < 3 перцентилей. При этом конституционально малый плод с предполагаемым весом 3–9 перцентилей в сочетании с нормальными показателями кровотока по данным УЗ-доплерографии рассматривались как «маловесный плод».

При диагностированном ЗРП ведение беременности осуществлялось в соответствии со стандартом оказания помощи при ЗРП. В связи с отсутствием в настоящее время единой утвержденной схемы лечения данной патологии пациенты с диагнозом ЗРП были госпитализированы в акушерское отделение патологии беременности для динамического контроля состояния плода без проведения медикаментозной коррекции данного осложнения беременности.

Каждая группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от срока гестации: I подгруппа – 22^{+0} – 31^{+6} неделя ($n = 17, 34,0 \%$), II подгруппа – 32^{+0} – 39^{+0}

недель ($n = 33, 66,0 \%$).

Диссертационная работа представлена открытым проспективным нерандомизированным исследованием методом параллельных групп. Дизайн и план исследования представлен на рисунке 2.1.

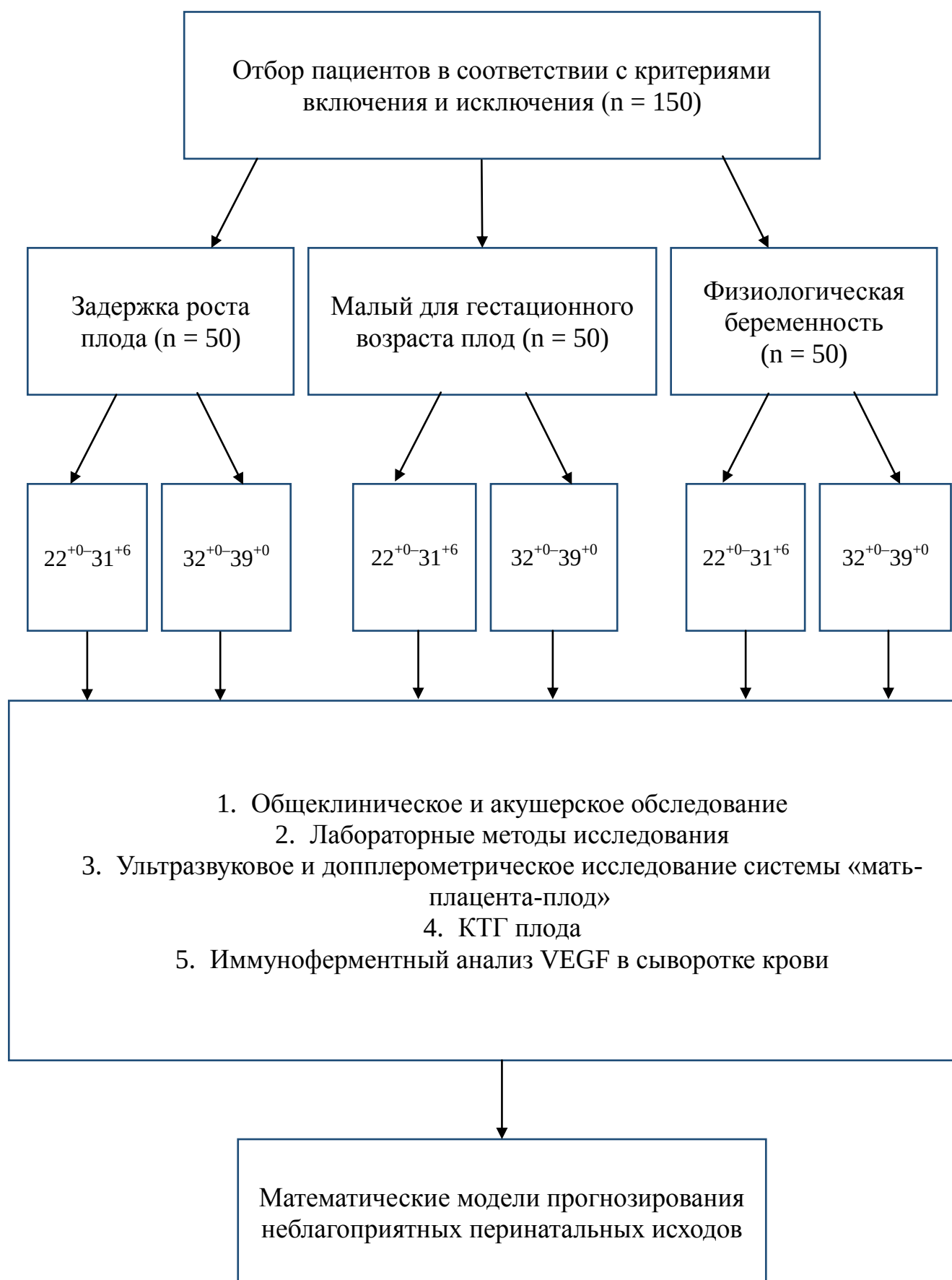


Рисунок 2.1 – Схема дизайна исследования

Все манипуляции с пациентками проводили с их письменного информированного согласия в соответствии с законодательством РФ и этическими принципами проведения медицинских исследований после одобрения локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 27.05.2014).

2.2 Общеклиническое обследование

Всем беременным, поступившим в стационар, было проведено общеклиническое обследование, которое включало:

- 1) анализ жалоб;
- 2) сбор анамнеза – особенности течения и исход предыдущих беременностей (медицинский аборт, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, ЗРП, антенатальная гибель плода), осложнение настоящей беременности;
- 3) объективное обследование – осмотр, измерение массы тела и роста, расчет индекса массы тела.

2.3 Акушерское обследование

Наружное акушерское обследование включало измерение окружности живота и высоты стояния дна матки, положения и предлежания плода, его сердцебиения. Внутреннее акушерское обследование проводилось согласно общепринятым методикам. Определение срока беременности проводилось по дате первого дня последней менструации и данным ультразвукового скрининга на сроках 11⁺⁰–13⁺⁶ недель.

2.4 Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы обследования включали:

- определение группы крови и резус-фактора;
- клинический анализ крови (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лейкоформула, СОЭ);
- биохимический анализ крови (общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, глюкоза, мочевины, креатинин);
- коагулограмма (протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, фибриноген);
- общий анализ мочи (удельный вес, лейкоциты, эритроциты, белок, эпителий, бактерии);
- бактериоскопическое исследование мазка цервикального канала и влагалища на микрофлору.

2.5 Ультразвуковое и доплерометрическое исследование системы «мать-плацента-плод»

Оценка функционального состояния системы мать-плацента-плод осуществлялась с использованием ультразвукового, доплерометрического исследования и кардиотокографии.

Эхографическое и доплерометрическое исследование проводились всем женщинам, поступившим в стационар на сроках 22⁺⁰–39⁺⁰ недель беременности в отделении функциональной диагностики ГАУЗ «ГКБ № 7» аппаратом «Samsung Medison Accuvix XG». Аппарат представляет собой сканер экспертного класса с разрешающей способностью 1 280 × 1 024 с функцией двумерного сканирования в оттенках серой шкалы, цветного доплеровского картирования, импульсно-волновым доплером. Исследование проводилось конвексным датчиком с частотой 2–6 МГц. Для получения качественных кривых скорости кровотока использовался частотный фильтр 100 Гц. Угол между продольной осью сосуда и

направлением доплеровского луча составлял 30–45 градусов. Исследование проводилось в положении беременной лежа на спине с согнутыми в коленях ногами.

При проведении фетометрии оценивались окружность головки плода, бипариетальный размер, лобно-затылочный размер, окружность живота, длина бедра. Измерение бипариетального размера проводилось при поперечном сканировании головы плода при условии четкой визуализации М-эха, полости прозрачной перегородки и четверохолмия. Бипариетальный размер измерялся от наружной поверхности верхнего контура до внутренней поверхности внутреннего контура, окружность головки – в той же плоскости по внешнему контуру. Измерение окружности живота проводилось в поперечном сканировании туловища при условии четкой визуализации среза пупочной вены в виде округлого образования, расположенного на $1/3$ расстояния между передней брюшной стенкой и позвоночником. Измерение длины бедра проводилось при горизонтальном расположении бедренной кости и ее средней удаленности от датчика по максимальному продольному размеру ее кальцифицированного диафиза.

Для диагностики ЗРП полученные данные сопоставляли с нормативными показателями для данного срока гестации. В зависимости от отставания фетометрических показателей от нормы выделяли 3 степени тяжести ЗРП: I – отставание на 2 недели; II – на 3–4 недели, III – более 4-х недель.

Ультразвуковая плацентография включала в себя локализацию плаценты, толщину, степень зрелости и оценку патологических изменений ее структуры. Количество околоплодных вод оценивалась по подсчету индекса амниотической жидкости. Для определения индекса амниотической жидкости полость матки условно делилась на четыре квадранта: белой линией живота на правую и левую половины, линией на уровне пупка – на верхнюю и нижнюю части. После чего определялась глубина (вертикальный размер) наибольшего кармана амниотической жидкости в каждом квадранте. Сумма четырех значений представляла собой индекс амниотической жидкости.

В зависимости от нарушения гемодинамических показателей выделяли 3 степени тяжести ЗРП: 1А степень – нарушение маточно-плацентарного кровотока (МПК) при сохранном фето-плацентарном кровотоке (ФПК), 1Б – нарушение ФПК при сохраненном МПК, 2 – нарушение МПК и ФПК, не достигающие критических значений, 3 – критические нарушения ФПК (нулевой или реверсный диастолический кровоток) при сохранном или нарушенном МПК. Также оценивался кровоток в средней мозговой артерии и венозном протоке у плода.

2.6 Кардиотокография плода

Кардиотокография представляет собой метод функциональной оценки состояния плода на основании регистрации частоты его сердцебиений и их изменений в зависимости от сокращений матки, действия внешних раздражителей или активности самого плода с целью обнаружения гипоксии плода. Учитывая сроки формирования миокардиального рефлекса (к 32-й неделе гестации), КТГ проводили всем пациентам со сроком $\geq 32^{+0}$ недель гестации, поступающим в стационар. Согласно клиническому протоколу «Применение кардиотокографии в родах» (2015) пациентам, поступающим со схватками, преждевременным излитием околоплодных вод или осложнениями беременности, которые могут оказать негативное влияние на плод, КТГ проводили со срока $\geq 23^{+0}$ недель. КТГ проводилась на аппарате «Sonicaid» (Huntleigh, Великобритания) с программным обеспечением и принтером «Team Care» в положении сидя или лежа на левом боку с согнутыми в коленях ногами. Для проведения исследования датчик фиксировался на передней брюшной стенке матери в области наилучшей слышимости сердечных тонов плода. На доношенном сроке беременности и головном предлежании плода датчик устанавливался по средней линии живота ниже уровня пупка, при недоношенной беременности – ближе к лонному сочленению, а при тазовых предлежаниях – выше уровня пупка. При получении сигнала удовлетворительного качества датчик фиксировался ремнем. Для

одновременной регистрации сократительной деятельности матки во время схватки тензометрический датчик устанавливался в области дна матки. С помощью специального пульта беременная во время проведения КТГ самостоятельно фиксировала движения плода. Таким образом, при помощи двух кривых, совмещенных по времени на КТГ, отображались ЧСС, двигательная активность плода и сократительная активность матки. Антенатальный анализ состояния плода проводился с соблюдением критериев в течение 10–60 мин. При интерпретации КТГ во время беременности ориентировались на инструкцию по эксплуатации к аппарату. Оценивался базальный ритм плода, вариабельность, акцелерации и децелерации.

2.7 Иммуноферментный анализ VEGF в сыворотке крови беременных

Специальный метод исследования (анализ VEGF) проводился в лаборатории «Центр современной медицины» (Казань, заведующий – Волкова Марина Александровна). Определение уровня VEGF в сыворотке крови осуществлялось в сроки гестации 22⁺⁰–39⁺⁰ недель методом иммуноферментного анализа в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Использовался набор для анализа Human VEGF Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter, Вена, Австрия). Забор крови проводился женщинам всех групп на одинаковых сроках гестации, с параллельным проведением КТГ, УЗИ и доплерометрии для оценки состояния плода. Забор сыворотки крови из локтевой вены осуществлялся в сухую пробирку. После образования сгустка пробирку с кровью центрифугировали в течение 15 минут при 1 500 об/мин, отбирали сыворотку крови, помещали в пробирку типа «Эппендорф» и замораживали при температуре –20 °С. Непосредственно перед началом анализа образцы были разморожены при комнатной температуре. Избегались повторные циклы замораживания-размораживания образцов в целях сохранения биоактивности VEGF.

Набор предназначен для количественного определения активной формы

VEGF. Антитела к VEGF адсорбированы в лунках микропланшета. В лунки вносили по 50 мкл каждого образца. При добавлении образцов, содержащийся в них VEGF, связывался с антителами. Планшет закрывался пленкой, и образцы инкубировались в течение 2 часов при комнатной температуре 18–25 °С на орбитальном шейкере, установленном на 100 об/мин.

После инкубации несвязавшиеся компоненты удалялись декантированием (сливом) и 6-кратным промыванием буфером для промывок. Далее во все лунки добавлялось 100 мкл биотинового конъюгата. Добавляемые биотинилированные моноклональные анти-VEGF антитела связывались с VEGF, захваченным сорбированными в лунках антителами. Далее после инкубации в течение 1 часа при комнатной температуре 18–25 °С на орбитальном шейкере, установленном на 100 об/мин, слива и 6-кратного промывания буфером для промывок, из лунок удалялся несвязавшийся биотиновый конъюгат и добавлялось 100 мкл конъюгата стрептавидин-пероксидазы, связывающего биотин, конъюгированный с анти-VEGF антителами. Несвязавшийся стрептавидиновый конъюгат после инкубации в течение 1 часа при комнатной температуре 18–25 °С на орбитальном шейкере, установленном на 100 об/мин, слива и 6-кратного промывания буфером для промывки удалялся из лунки. Добавлялось 100 мкл субстратного раствора, взаимодействующего с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора. Инкубация проводилась в темноте при комнатной температуре 18–25 °С в течение 30 минут.

Субстратная реакция была остановлена до того, как значение оптической плотности в положительных лунках начало превышать предел определения прибора. При этом реакция останавливалась добавлением стоп-раствора в тот момент, когда самый высокий стандарт окрашивался в темно-голубой цвет. При этом в лунки добавляли по 100 мкл раствора для остановки реакции и анализировали интенсивность окраски при длине волны 450 нм, которая была прямо пропорциональна концентрации VEGF. Субстратная реакция была остановлена, как только оптическая плотность стандарта достигала 0,9–0,95. Соотнеся оптическую плотность в лунках с калибровочной кривой, построенной

по 7 приготовленным разведениям стандарта, была определена концентрация VEGF в образцах. Для расчета результатов использовалось среднее значение поглощения для каждого стандарта и образца.

На графической бумаге на вертикальную ось Y наносились точки считанных значений поглощения стандартов, на горизонтальную ось X – соответствующие концентрации VEGF. Проводилась оптимальная кривая по среднему из двух точек. Для определения концентрации VEGF в образцах значение абсорбции отмечалось на оси ординат, после проводилась горизонтальная линия, перпендикулярная оси, до пересечения со стандартной кривой. Из точки пересечения проводилась вертикальная линия до пересечения с абсциссой, и высчитывалось соответствующее значение концентрации VEGF.

2.8 Статистический метод анализа данных

Статистическая обработка результатов выполнялась на персональном компьютере с использованием программного обеспечения MS Excel v.2010 и интегрированном пакете Statistica 10, включающих современные методы анализа. При описании центральной тенденции использовалась медиана, при описании вариабельности количественных данных – нижний и верхний квартили.

Для оценки и характеристики систематического изменения относительно друг друга рассчитывалась корреляционная зависимость – коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Величина коэффициента корреляции отражала силу связи. Для оценки силы связи коэффициентов корреляции использовалась шкала Чеддока: при ρ 0–0,3 сила связи очень слабая, 0,3–0,5 слабая, 0,5–0,7 средняя, 0,7–0,9 высокая, 0,9–1 очень высокая.

Для характеристики информативности диагностических методов исследования использовались операционные характеристики теста: чувствительность (Se, sensitivity), специфичность (Sp, specificity), точность (Ac, accuracy), прогностичность положительного результата (PPV, positive predictive value), прогностичность отрицательного результата (NPV, negative predictive value).

value). Se – способность диагностического теста давать правильный результат, который определялся как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов. Чем выше Se теста, тем чаще с его помощью будет определяться заболевание, тем, следовательно, он более эффективен. Sp – способность диагностического метода не давать при отсутствии заболеваемости ложноположительных результатов, который определяется как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых. Ac – доля правильных результатов теста (сумма истинно положительных и истинно отрицательных результатов) среди всех обследованных пациентов. PPV – вероятность заболевания при положительном результате диагностического теста. NPV – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате диагностического теста.

Для оценки ассоциации VEGF и исходов (в том числе с учетом ковариат – переменных, для которых установлена связь с развитием неблагоприятных исходов и не исключена корреляция с уровнем VEGF) использовались модели с ковариатами. В качестве ковариат использовались нарушения гемодинамики и $STV < 4$. Для некоторых моделей метод максимального правдоподобия не позволил включить в модель ковариаты вследствие квазиполного разделения классов (quasicomplete separation). Для оценки ассоциации VEGF (с учетом и без учета ковариат) с дихотомическими (бинарными) исходами использовалась логистическая регрессия. В случаях полного разделения классов (complete separation), где было невозможно применить метод максимального правдоподобия (Maximum likelihood estimation), для оценки коэффициентов применялся метод MCMC (Markov chain Monte Carlo).

Для анализа ассоциации уровня VEGF с упорядоченными категориальными исходами (степень тяжести ЗРП, оценка по шкале Апгар) использовалась модель пропорциональных шансов – proportional odds model.

В каждом случае, если это было возможно, строились 4 регрессионные модели для разных целей.

- 1) Модель для оценки силы ассоциации исхода с VEGF без учета

ковариат.

2) Модель для оценки силы ассоциации исхода с VEGF с поправкой на ковариаты (нарушение гемодинамики, $STV < 4$). Это имеет значение, поскольку между ковариатами и уровнем VEGF может также существовать ассоциация, и часть эффекта VEGF из 1 модели может быть объяснена ковариатами. Если эффект VEGF в модели с ковариатами значим, то данный эффект не зависит от ковариат.

3) Модель, включающая только ковариаты (без VEGF). Такая модель строилась для того, чтобы сравнить: а) объяснительную ценность включения VEGF в модель с помощью анализа девиации (Analysis of Deviance), показывающего, улучшается ли модель при добавлении в нее VEGF на основе так называемого остаточного девианса и б) предсказательную ценность включения VEGF в модель с помощью ROC-анализа и сравнения AUC для этих двух моделей.

4) Модель для оценки эффекта VEGF в подгруппах (на сроках $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель гестации).

Для определения предсказательной способности теста использовался ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). Данный метод позволяет объективно оценить диагностическую значимость тестирования, провести сравнительную оценку нескольких тестов, в том числе и разнородных, определить индивидуальные критерии каждого интерпретатора. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров (истинно положительного множества) от количества неверно классифицированных отрицательных примеров (ложноотрицательного множества). Оценка надежности выражается в показателях чувствительности (sensitivity, Se) и специфичности (specificity, Sp). Сравнение двух и более тестов проводится с учетом площади под кривыми (AUC – от англ. – Area Under the Curve). О качестве модели судили по экспертной шкале для значений AUC: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

В зависимости от предполагаемой клинической роли данного диагностического метода проводился ROC-анализ с использованием в качестве порогов различные значения VEGF. Для неэвристического (алгоритмического) определения оптимальных порогов значений VEGF использовался метод приближения к левому верхнему углу (Closest Top Left).

Проверялись ROC-характеристики для эвристических значений VEGF, которые определялись по следующим квантилям эмпирического распределения VEGF: 10 перцентиль, 25 перцентиль (= 1 квартиль), 50 перцентиль (= второй квартиль, медиана), 75 перцентиль (= 3 квартиль), 90 перцентиль.

2.9 Методы оценки постнатальных исходов

Состояние новорожденного оценивалось с момента рождения квалифицированным врачом-неонатологом и реаниматологом. В зависимости от состояния при рождении и результатов дальнейшего наблюдения за ним, новорожденный после пребывания в детском отделении выписывался домой или переводился на второй этап выхаживания. Новорожденные в тяжелом состоянии, требующие дообследования и наблюдения переводились на 2-й этап выхаживания в Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская детская больница № 1» г. Казани (ГАУЗ «ГДБ № 1») и Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ»).

Оценка состояния новорожденного проводилась по следующим параметрам:

- 1) соответствие антропометрических данных сроку гестации по системе перцентильных кривых;
- 2) шкала Апгар на 1-й и 5-й минуте;
- 3) наличие и степень тяжести дыхательной недостаточности.

Заболеваемость новорожденных оценивалась по следующим нозологиям:

- 1) синдром дыхательных расстройств;

- 2) гипоксически-ишемическое и гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы (ЦНС);
- 3) внутриутробная инфекция.

Оценка диагностической ценности различных методов осуществлялась по основным перинатальным исходам – ЗРП, антенатальная гибель плода, ЭНМТ, ВЖК, оценка новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни, тяжелая асфиксия новорожденного, потребность в кислороде и ИВЛ, переводе новорожденного на второй этап выхаживания. Также была произведена оценка по общим неблагоприятным исходам. Общий неблагоприятный перинатальный исход включал в себя: антенатальную гибель плода, раннюю неонатальную смерть, тяжелую асфиксию новорожденного, потребность новорожденного в ИВЛ. После родов было проведено патогистологическое исследование плаценты и новорожденных (в случаях антенатальной гибели плода и ранней неонатальной смерти).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Проспективный анализ данных анамнеза, течения беременности, структуры родоразрешения и перинатальных исходов при задержке роста плода, маловесности плода и физиологически протекающей беременности (n = 150)

Медиана возраста, массы тела, роста и ИМТ обследованных пациентов представлены в таблице. Антропометрические характеристики (рост, вес и масса тела) были рассчитаны по G. Brey (1981 г). Клиническая характеристика обследованных женщин представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Клиническая характеристика обследованных женщин

Клиническая характеристика пациенток	ЗРП		МГВ		Норма		p
	I	II	I	II	I	II	
Количество женщин	17	33	17	33	17	33	
Возраст	28 (27–33)	27 (25–30)	28 (26–30)	27 (24–30)	28 (27–33)	27 (25–30)	0,7800
ИМТ	26 (24–30)	24 (22–26)	26 (23–30)	24 (22–26)	26 (24–30)	24 (22–26)	0,9722
Первородящие	10 (58,8 %)	24 (72,7 %)	10 (58,8 %)	25 (75,8 %)	7 (41,2 %)	26 (78,8 %)	0,9751
Повторнородящие	7 (41,2 %)	9 (27,3 %)	7 (41,2 %)	8 (24,2 %)	10 (58,8 %)	7 (21,2 %)	
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе	0 (0,0 %)	3 (9,1 %)	0 (0,0 %)	5 (15,2 %)	2 (11,8 %)	3 (9,1 %)	0,8158
Аборты в анамнезе	4 (23,5 %)	7 (21,2 %)	5 (29,4 %)	7 (21,2 %)	4 (23,5 %)	9 (27,3 %)	0,9704
Курение	8 (47,1 %)	11 (33,3 %)	4 (23,5 %)	4 (12,1 %)	8 (47,1 %)	10 (30,3 %)	0,0260

Продолжение таблицы 3.1

Клиническая характеристика пациенток	ЗРП		МГВ		Норма		p
	I	II	I	II	I	II	
Количество женщин	17	33	17	33	17	33	
ПР в анамнезе	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,0000
ЗРП в анамнезе	3 (17,6 %)	6 (18,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Аntenатальная гибель в анамнезе	2 (11,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,3289
Низкий вес при рождении у родных братьев и сестер	4 (23,5 %)	10 (30,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Низкий вес при рождении у матери	6 (35,3 %)	20 (60,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Примечание: * p – уровень значимости различий между группами ЗРП, МГВ, норма.							

Как следует из таблицы, сравниваемые группы по возрасту ($p = 0,7800$), ИМТ ($p = 0,9781$), паритету родов ($p = 0,9751$) достоверно не отличались. Беременные II группы реже имели вредные привычки, такие как курение ($p = 0,0260$).

Сравниваемые группы не отличались по частоте проведенных искусственных медицинских аборт ($p = 0,9704$). Самопроизвольные выкидыши были выявлены в анамнезе во всех группах с низкой частотой встречаемости ($p = 0,8158$).

При анализе анамнеза в I группе исследования предыдущая беременность была ассоциирована с ЗРП ($p < 0,0001$) и антенатальной гибелью плода ($p = 0,3289$). В остальных группах акушерский анамнез не был отягощен. Кроме того, в I подгруппе родные братья и сестры также были рождены с ЗРП и сами

женщины имели низкий вес при рождении ($p < 0,0001$). В остальных группах данных осложнений не встречалось.

При изучении частоты осложнений беременности (Таблица 3.2) не выявлено статистически значимой разницы между группами в частоте отслойки хориона, респираторных инфекций, инфекций влагалища, анемии.

Таблица 3.2 – Осложнения течения беременности

Осложнения течения беременности	ЗРП		МГВ		Норма		p
	I	II	I	II	I	II	
Респираторные инфекции	6 (35,3 %)	22 (66,7 %)	5 (29,4 %)	7 (21,2 %)	5 (29,4 %)	20 (60,6 %)	0,0026
Анемия	6 (35,3 %)	13 (39,4 %)	4 (23,5 %)	6 (18,2 %)	5 (29,4 %)	13 (39,4 %)	0,1016
Отслойка хориона и плаценты	5 (29,4 %)	3 (9,1 %)	5 (29,4 %)	4 (12,1 %)	5 (29,4 %)	2 (6,1 %)	0,9601
Угроза прерывания беременности и преждевременных родов	11 (64,7 %)	11 (33,3 %)	5 (29,4 %)	11 (33,3 %)	12 (70,6 %)	10 (30,3 %)	0,4035
Вагинит	6 (35,3 %)	16 (48,5 %)	4 (23,5 %)	3 (9,1 %)	6 (35,3 %)	10 (30,3 %)	0,0036
Гестационный пиелонефрит	7 (41,2 %)	6 (18,2 %)	2 (11,8 %)	0 (0,0 %)	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	0,0001
Хронический цистит, обострение	8 (47,1 %)	9 (27,3 %)	1 (5,9 %)	2 (6,1 %)	1 (5,9 %)	1 (3,0 %)	< 0,0001
Примечание: * p – уровень значимости различий между группами ЗРП, МГВ, норма.							

При этом беременные I группы достоверно чаще страдали инфекцией мочевыводящих путей по сравнению с другими группами – гестационным пиелонефритом ($p = 0,0001$) и обострением хронического цистита ($p < 0,0001$).

В I группе у 19 (38,0 %) женщин роды велись через естественные родовые пути. Условиями ведения родов через естественные родовые пути были самопроизвольное начало родов, головное предлежание плода, срок гестации 37⁺⁰ недель и более, зрелые родовые пути (оценка шейки матки по шкале Bishop 5–8 баллов), обезболивание родов методом эпидуральной аналгезии, непрерывный мониторный кардиотокографический контроль состояния плода в родах. Во II группе через естественные родовые пути родили 44 (88 %) пациентки, в III – 47 (94 %). Структура показаний к кесареву сечению представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Структура показаний к кесареву сечению

Показания к кесареву сечению	ЗРП		МГВ		Норма		p
	I	II	I	II	I	II	
В плановом порядке	1 (5,9 %)	8 (24,2 %)	0 (0,0 %)	2 (6,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,0015
В экстренном порядке	8 (47,1 %)	14 (42,4 %)	2 (11,8 %)	2 (6,1 %)	2 (11,8 %)	1 (3,0 %)	< 0,0001
Ухудшение состояния плода по КТГ: дистресс плода	2 (22,2 %)	10 (45,5 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	1
Ухудшение состояния плода по УЗИ	6 (66,7 %)	4 (18,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,2214
ЗРП, без динамики роста	1 (11,1 %)	8 (36,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,3018
Частичная отслойка нормально расположенной плаценты	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (100,0 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0,0085

Продолжение таблицы 3.3

Показания к кесареву сечению	ЗРП		МГВ		Норма		Р
	I	II	I	II	I	II	
Слабость родовой деятельности	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)	0,0750
Несостоятельный рубец на матке	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,0231
Примечание: * р – уровень значимости различий между группами ЗРП, МГВ, норма. Расчет показаний к операции кесарево сечения (%) производился по отношению к пациенткам, которым проведено кесарево сечение.							

В I группе пациенткам статистически чаще было проведено абдоминальное родоразрешение – 31 (62 %), $p < 0,0001$. В I группе в плановом порядке прооперирована 1 (5,9 %) пациентка I подгруппы и 8 (24,2 %) II подгруппы в связи с отсутствием динамики роста плода. В экстренном порядке прооперировано 8 (47,0 %) пациенток I подгруппы и 14 (42,4 %) II подгруппы. В этой группе кесарево сечение проводилось по показаниям со стороны плода: из-за дистресса плода (учитывая данные КТГ и характер околоплодных вод) и ввиду критического состояния плодово-плацентарного кровотока по данным УЗИ.

После родов производился осмотр и патогистологическое исследование последа на базе патологоанатомического отделения ГАУЗ «ГКБ № 7». Масса исследуемых плацент варьировала от 99 г до 464 г, при этом дефицит массы плаценты был обнаружен у 37 (74,0 %) женщин при патолого-гистологическом исследовании. Была выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем VEGF и массой плаценты: в I подгруппе – 0,21, во II подгруппе – 0,49. При визуальном осмотре последа обращало на себя внимание краевое прикрепление пуповины у 15 (30,0 %) последов. При патолого-гистологическом исследовании последа чаще всего были обнаружены: инфаркты – у 24 (48,0 %), различные воспалительные изменения (децидуит, итервеллузит, мембранит) – у

19 (38,0 %), облитерационная ангиопатия – у 8 (16,0 %). Во II группе дефицит массы плаценты был обнаружен у 4 (8,0 %) женщин. При этом корреляционной связи с VEGF выявлено не было ($r = 0,05$, $p = 0,7546$). У женщин III группы масса плаценты соответствовала норме. У 2 (4,0 %) женщин II группы и 1 (2 %) III группы как при визуальном осмотре после родов, так и при патолого-гистологическом исследовании была выявлена отслойка плаценты.

Анализ перинатальных исходов показал, что они были лучше во II и III группах. Случаи антенатальной гибели плода были исключительно у пациенток с ЗРП, причем чаще при ранней форме – у 12 (70,6 %) и реже при поздней ЗРП – у 1 (3,0 %), $p < 0,0001$. Антенатальная гибель плода произошла в I подгруппе на сроках: 23⁺⁰ недели – у 2, 24⁺² недели – у 2, 25⁺⁰ недель – у 1, 27⁺⁰ – у 2, 28⁺¹ – у 2, 29⁺³ – у 3 и у 1 женщины во II подгруппе – на сроке 39⁺⁰ недель. Ранняя неонатальная смерть была зафиксирована исключительно у пациенток с ранней ЗРП – у 3 (17,6 %) на 1-е, 4-е и 7-е сутки после родов, $p = 0,0347$. Все случаи произошли на фоне недоношенности на сроках 26⁺², 27⁺⁰, 29⁺⁴ недель гестации. Причиной смерти, согласно результатам патолого-анатомической экспертизы, были синдром дыхательных расстройств (гиалиновые мембраны, ателектазы легких), ВЖК и внутриутробная инфекция.

В таблице 3.4 представлена характеристика новорожденных исследуемых групп.

Таблица 3.4 – Характеристика новорожденных

Характеристика новорожденных	ЗРП		МГВ		Норма		p
	I	II	I	II	I	II	
Вес при рождении	520 (400–670)	2 130 (1 660– 2 300)	2 660 (2 580– 2 800)	2 700 (2 540– 2 840)	3 320 (3 200– 3 470)	3 340 (3 200– 3 450)	< 0,0001
Рост при рождении	30 (29–32)	46 (43–48)	50 (47–50)	50 (49–51)	51 (50–52)	51 (50–52)	< 0,0001

Продолжение таблицы 3.4

Характеристика новорожденных	ЗРП		МГВ		Норма		p
	I	II	I	II	I	II	
Апгар 1	2 (2–2)**	7 (6–7)**	8 (8–8)	8 (8–9)	9 (9–9)	8 (8–9)	< 0,0001
Апгар 5	4 (4–5)**	8 (7–8)**	8 (8–9)	9 (8–9)	9 (9–9)	9 (9–9)	< 0,0001
Асфиксия средней степени	0 (0,0 %)**	23 (69,7 %)**	3 (17,6 %)	2 (6,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Асфиксия тяжелой степени	5 (100,0 %)**	1 (3,1 %)**	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,0003
Потребность в ИВЛ	5 (100,0 %)**	5 (15,6 %)**	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Госпитализация в ОРИТН	3 (17,6 %)	4 (12,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,0010
Госпитализация в ОПН	0 (0,0 %)	17 (51,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Выписаны домой	0 (0,0 %)	11 (33,3 %)	17 (100,0 %)	33 (100,0 %)	17 (100,0 %)	33 (100,0 %)	< 0,0001
Аntenатальная гибель плода	12 (70,6 %)	1 (3,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Ранняя неонатальная смерть	3 (17,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,1067
Примечание: * p – уровень значимости различий между группами ЗРП, МГВ, норма. ** Расчет проводился у живорожденных детей.							

При анализе фетометрических показателей в исследуемых группах были выявлены различия. Все дети, рожденные в I группе, были расценены неонатологами по системе перцентильных кривых как гипотрофичные. У 9 (18,0 %) новорожденных после рождения установлен диагноз ЗРП I степени, у 23 (46,0 %) – ЗРП II степени и у 18 (36,0 %) – ЗРП III степени. Все дети

III группы были рождены с массой тела, соответствующей сроку гестации. Вес новорожденных I группы был достоверно ниже, чем в остальных группах ($p < 0,0001$).

Были выявлены достоверные различия при анализе состояния новорожденных в группах. Состояние детей было оценено по шкале Апгар и в I группе зависело от срока гестации при рождении и степени выраженности ЗРП. В I подгруппе все живые дети ($n = 5$, 100,0 %) были рождены в асфиксии тяжелой степени с оценкой по Апгар 2 (2; 2) балла на 1-й минуте и 4 (4; 5) балла на 5-й минуте. Все живорожденные дети I группы ($n = 5$, 100,0 %) сразу после рождения нуждались в ИВЛ и были переведены в ОРИТН. В отделение новорожденных из I подгруппы никто не переводился, все дети были переведены на второй этап выхаживания в ОРИТН детской больницы. Количество койко-дней, проведенных в ОРИТН детской больницы, составило 98 (52,5–109).

В I группе во II подгруппе в удовлетворительном состоянии родилось 8 (25,00 %) детей. В асфиксии средней степени родились 23 (69,7 %) новорожденных, в асфиксии тяжелой степени 1 (3,1 %) новорожденный, а потребность в ИВЛ испытывали 5 (15,6 %) новорожденных. В ОПН детской больницы было переведено 17. В ОРИТН переведено 4 (12,50 %) новорожденных, требовавших интенсивной терапии и респираторной поддержки. Количество койко-дней пребывания детей на 2-м этапе выхаживания составило: 17 (14–28) дней в ОПН и 39 (26,25–60) в ОРИТН.

Во II группе в I подгруппе в удовлетворительном состоянии родилось 14 (82,35 %) новорожденных, в асфиксии средней степени 3 (17,6 %) новорожденных. Во II подгруппе в удовлетворительном состоянии родился 31 (93,94 %) ребенок, в асфиксии средней степени 2 (6,1 %) ребенка. Во II группе рожденных в тяжелой асфиксии детей и детей, нуждающихся в ИВЛ, не было. На второй этап выхаживания никто не переводился.

В III группе все 33 (100,0 %) новорожденных были рождены в удовлетворительном состоянии и сразу после рождения были переведены для совместного пребывания с матерью в палату мать и дитя. В последующем все

дети этой группы были выписаны домой.

Особенности УЗИ и доплерометрии в исследуемых группах представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Особенности УЗИ и доплерометрии у пациенток исследуемых групп

Показатели УЗИ	ЗРП		МГВ		Норма		p
	I	II	I	II	I	II	
Срок формирования, недели	25 (24–25)	34 (33–35)	31 (30–31)	36 (35–36)	—	—	0,0002
Отставание в росте, недели	3 (3–4)	3 (3–4)	2 (2–3)	2 (2–3)	—	—	< 0,0001
ИОПВ	4 (2–6)	7 (4–10)	12 (11–13)	12 (10–12)	11 (11–12)	12 (10–13)	< 0,0001
Изменения в плаценте (увеличение толщины)	13 (76,5 %)	21 (63,6 %)	1 (5,9 %)	1 (3,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Умеренное маловодие	6 (35,3 %)	12 (36,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Выраженное маловодие	10 (58,8 %)	10 (30,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Нарушение гемодинамики	14 (82,4 %)	19 (57,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
I	0 (0,0 %)	14 (73,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
II	1 (7,1 %)	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
III	13 (92,9 %)	3 (15,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

Продолжение таблицы 3.5

Показатели УЗИ	ЗРП		МГВ		Норма		p
	I	II	I	II	I	II	
Нарушения ФПК	13 (76,5 %)	5 (15,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Нарушения МПК справа	10 (58,8 %)	11 (33,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Нарушения МПК слева	13 (76,5 %)	14 (42,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001
Нарушения СМА	7 (41,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,001
Венозный проток	7 (41,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,001
Примечание: * p – уровень значимости различий между группами ЗРП, МГВ, норма.							

По данным УЗИ было обнаружено, что ранняя ЗРП сформировалась на сроке 25 (24; 25) недель гестации и характеризовалась отставанием в росте плода от средней нормы на 3 (3; 4) недели, поздняя ЗРП – на 34 (33; 35) недели гестации и ассоциировалась с отставанием в росте плода от средней нормы на 3 (3; 4) недели. У беременных с МГВ отставание в росте было диагностировано на 31 (30; 31) и 36 (35; 36) неделях, ($p = 0,0002$) и составляло 2 (2; 3) недели от гестационного срока ($p < 0,0001$).

Обращает на себя внимание частота выявленного при УЗИ маловодия в I группе – у 16 (94,1 %) I подгруппы и у 22 (66,7 %) II подгруппы. В других группах маловодие не встречалось ($p < 0,0001$).

В I подгруппе I группы на основании эхографического исследования диагноз ЗРП I степени был выставлен 3 пациенткам, II степени – 7 и III степени – 7 пациенткам. Обращает на себя внимание высокая встречаемость нарушения гемодинамики III степени в этой группе – у 13 (92,9 %).

Во II подгруппе ЗРП I было диагностировано у 6, II степени у 16, III степени

у 11 пациенток. При этом нарушений гемодинамики не было выявлено у 14 (73,7 %).

При анализе случаев, в которых произошла антенатальная гибель плода, у 10 (76,92 %) были выявлены нарушения гемодинамики 3 степени, у 3 (23,08 %) не было обнаружено нарушений гемодинамики. Нарушение кровотока в МА характеризовалось повышением ПИ и было диагностировано у 9 из 10 пациенток. При этом двусторонние нарушения были выявлены у 6, односторонние – у 3. Не было зарегистрировано ни одного случая изолированного нарушения кровотока в АП. Нулевой конечный диастолический кровоток в АП был выявлен у 3 пациенток, появление ретроградного кровотока в АП было зарегистрировано у 7 пациенток. Нарушения кровотока в СМА в виде повышения ПССК зарегистрированы у 4 женщин. У них же при проведении УЗИ было обнаружено нарушение в венозном протоке.

При анализе случаев ранней неонатальной смерти плода нарушения гемодинамики 3 степени были выявлены у 2 (66,67 %) пациенток, у 1 – не было зарегистрировано никаких нарушений гемодинамики. При этом у 2 женщин было выявлено сочетанное с нарушением гемодинамики 3 степени повышение ПССК в СМА и нарушения в венозном протоке.

Проведен анализ КТГ в исследуемых группах (Таблица 3.6). КТГ была проведена 7 (41,18 %) пациенткам из I подгруппы и 33 (100,00 %) пациенткам II подгруппы. Кардиотокография не проводилась части пациенток в связи с малыми сроками гестации (технические трудности установки) или неотложным родоразрешением. КТГ была проведена всем пациенткам II и III групп.

Таблица 3.6 – Особенности КТГ у пациенток исследуемых групп

Показатели КТГ	ЗРП		Маловесный плод		Норма		p
	I	II	I	II	I	II	
Базальный ритм	144,0 (141,5– 152,5)	134,0 (128,0– 142,0)	128,0 (122,0– 144,0)	140,0 (123,0– 147,0)	128,0 (116,0– 136,0)	142,0 (129,0– 146,0)	0,7296
Базальный ритм норма	7 (41,2 %)	31 (93,9 %)	15 (88,2 %)	26 (78,8 %)	16 (94,1 %)	27 (81,8 %)	0,4731
Брадикардия	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (11,8 %)	4 (12,1 %)	1 (5,9 %)	3 (9,1 %)	0,0363
Тахикардия	0 (0,0 %)	2 (6,1 %)	0 (0,0 %)	3 (9,1 %)	0 (0,0 %)	3 (9,1 %)	1,0000
STV	2,7 (2,4–3,6)	7,1 (5,7–8,5)	9,6 (6,8–12,0)	10,0 (5,7–12,0)	6,2 (4,8–9,8)	10,0 (5,0–11,4)	0,0012
Децелерации	5 (29,4 %)	21 (63,6 %)	0 (0,0 %)	5 (15,2 %)	5 (29,4 %)	8 (24,2 %)	< 0,0001
Примечание: * p – уровень значимости различий между группами ЗРП, МГВ, норма.							

Высокая диагностическая ценность была выявлена по низкому STV и поздним или вариабельным децелерациям. Остальные характеристики метода КТГ имели низкую диагностическую ценность. При анализе КТГ пациенток I группы I подгруппы было выявлено, что, несмотря на нормальный базальный ритм по данным КТГ, у 5 (29,4 %) и 21 (63,6) при интерпретации кривой КТГ были выявлены децелерации ($p < 0,0001$). STV в I группе был достоверно ниже по сравнению с другими группами ($p = 0,0012$). В I группе в отличие от других групп брадикардии выявлено не было ($p = 0,0363$).

3.2 Особенности содержания сосудистого эндотелиального фактора роста у беременных с задержкой роста плода

Результаты лабораторного исследования выявили статистически значимые различия между исследуемыми группами по содержанию в крови VEGF (Рисунок 3.1).

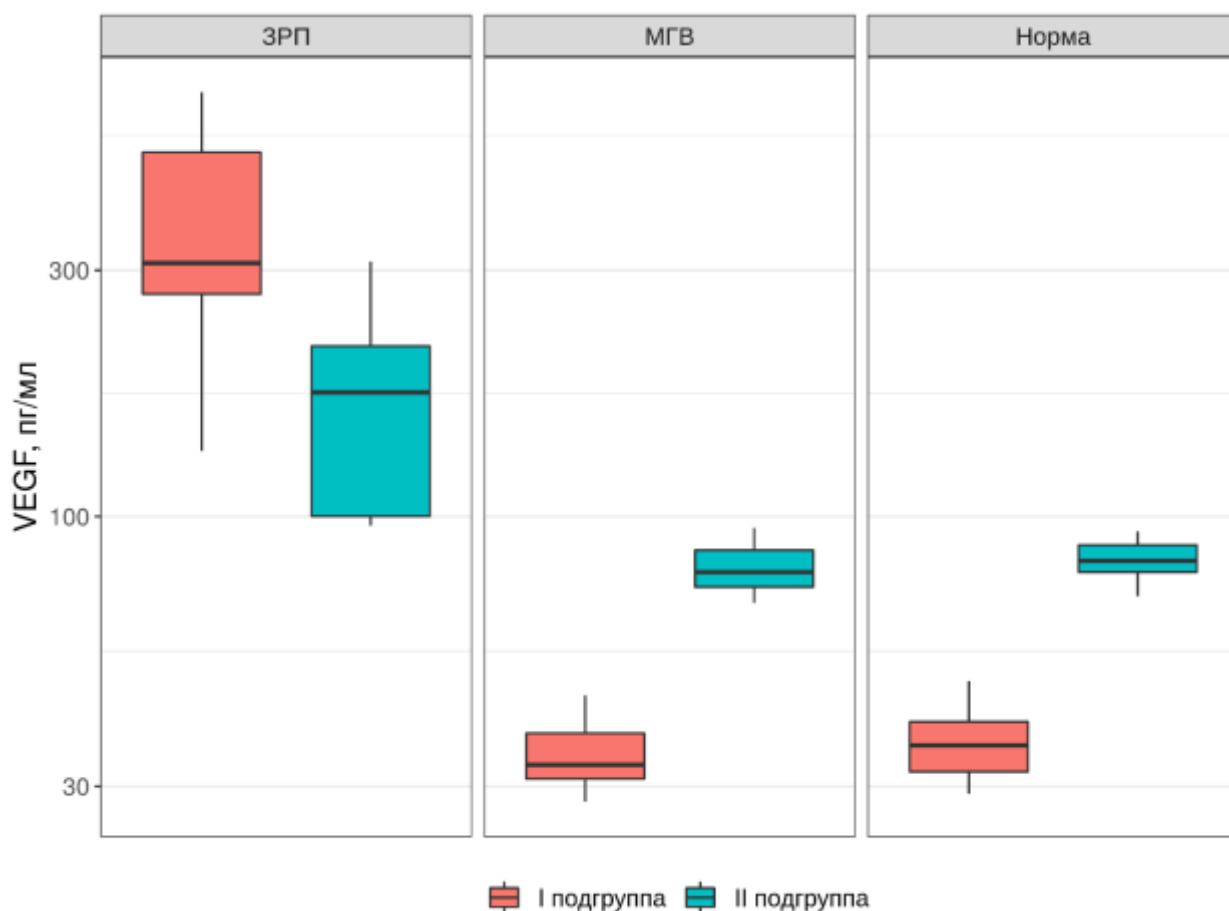


Рисунок 3.1 – Распределение уровня VEGF в группах

В таблице 3.7 представлены характеристики уровня VEGF у женщин с ЗРП, МГВ и у здоровых женщин.

Таблица 3.7 – Уровень VEGF у женщин с ЗРП, МГВ и у здоровых женщин

Уровень VEGF	ЗРП		МГВ		Норма	
	I (n = 17)	II (n = 33)	I (n = 7)	II (n = 33)	I (n = 17)	II (n = 33)
Min	134	96	28	68	29	70
1 st Qq	270	100,1	31	73	32	78
Median	310	174	33	78	36	82
Mean	370	174	34,8	79,4	36,5	82,2
3 rd Qq	508	214	38	86	40	88
Max	664	312	45	95	48	93,6
log10(VEGF) + 95 % ДИ	2,52 (2,4–2,63)	2,21 (2,14–2,27)	1,54 (1,51–1,57)	1,9 (1,88–1,91)	1,56 (1,52–1,59)	1,91 (1,9–1,93)

Медиана уровня VEGF у женщин с физиологической беременностью при сроке гестации $< 32^{+0}$ недель составила 36 (Q_1 – Q_3 : 32–40) пг/мл, при сроке гестации $\geq 32^{+0}$ недель – 82 (Q_1 – Q_3 : 78–88) пг/мл. Размах значений VEGF у беременных с ЗРП был 100–664 пг/мл. Медиана уровня VEGF у беременных с ЗРП при сроке гестации $< 32^{+0}$ недель составила 310 (Q_1 – Q_3 : 270–508) пг/мл, при сроке гестации $\geq 32^{+0}$ недель – 174 (Q_1 – Q_3 : 100–214) пг/мл. Медиана уровня VEGF у матерей с МГВ при сроке гестации $< 32^{+0}$ недель составила 33 (Q_1 – Q_3 : 31–38) пг/мл, при сроке гестации $\geq 32^{+0}$ недель – 78 (Q_1 – Q_3 : 73–86) пг/мл. Уровень VEGF у беременных с ЗРП был статистически значимо ($p < 0,00001$) выше по сравнению со здоровыми беременными и беременными с МГВ плодом.

Отмечено повышение уровня VEGF при нарастании тяжести ЗРП, ассоциированным с критическим состоянием плода. Медиана VEGF при АГП составила 340 (Q_1 – Q_3 : 290–508) пг/мл, а при ранней неонатальной смерти – 270 (Q_1 – Q_3 : 235–408) пг/мл, что, соответственно, в 9,4 и 7,5 раза больше, чем в группе физиологической беременностью ($Me = 36$ (Q_1 – Q_3 : 32–40) пг/мл).

Кроме того, при анализе ранней и поздней форм ЗРП было выявлено, что в группе ранней ЗРП чаще встречалась АГП у 12 (70,59 %) и уровень VEGF у этих

женщин составлял 352 (288–536) пг/мл. В группе поздней ЗРП АГП была зафиксирована всего у 1 (3,03 %) женщины, уровень VEGF составлял 290 пг/мл. Ранняя неонатальная смерть встречалась только в группе ранней ЗРП у 3 (17,65 %) женщин, и уровень VEGF при этом составлял 200, 270 и 546 пг/мл.

В проведенном исследовании уровень VEGF увеличивался в зависимости от степени ЗРП как при ранней, так и при поздней форме. Однако более высокие значения уровня VEGF были выявлены при ранней ЗРП по сравнению с поздней ЗРП ($p < 0,0001$). При ранней форме уровень VEGF при ЗРП I составил 200 (200–255) пг/мл, при ЗРП II 280 (275–436) пг/мл, при ЗРП III – 480 (315–605) пг/мл. При поздней форме уровень VEGF при ЗРП I составил 100 (97–104,5) пг/мл, при ЗРП II 180,1 (134,3–199) пг/мл, при ЗРП III – 184 (137,5–234) пг/мл.

Был проанализирован уровень VEGF в зависимости от массы плода при рождении в процентилях. Так, при ЗРП (0–2 процентиль) уровень VEGF был значительно выше (207 (166–304) пг/мл), чем при ЗРП 3–9 процентиль (103 (100–167) пг/мл) и при МГВ (73 (38–81) пг/мл).

Был проведен корреляционный анализ между количественными показателями (Рисунок 3.2).

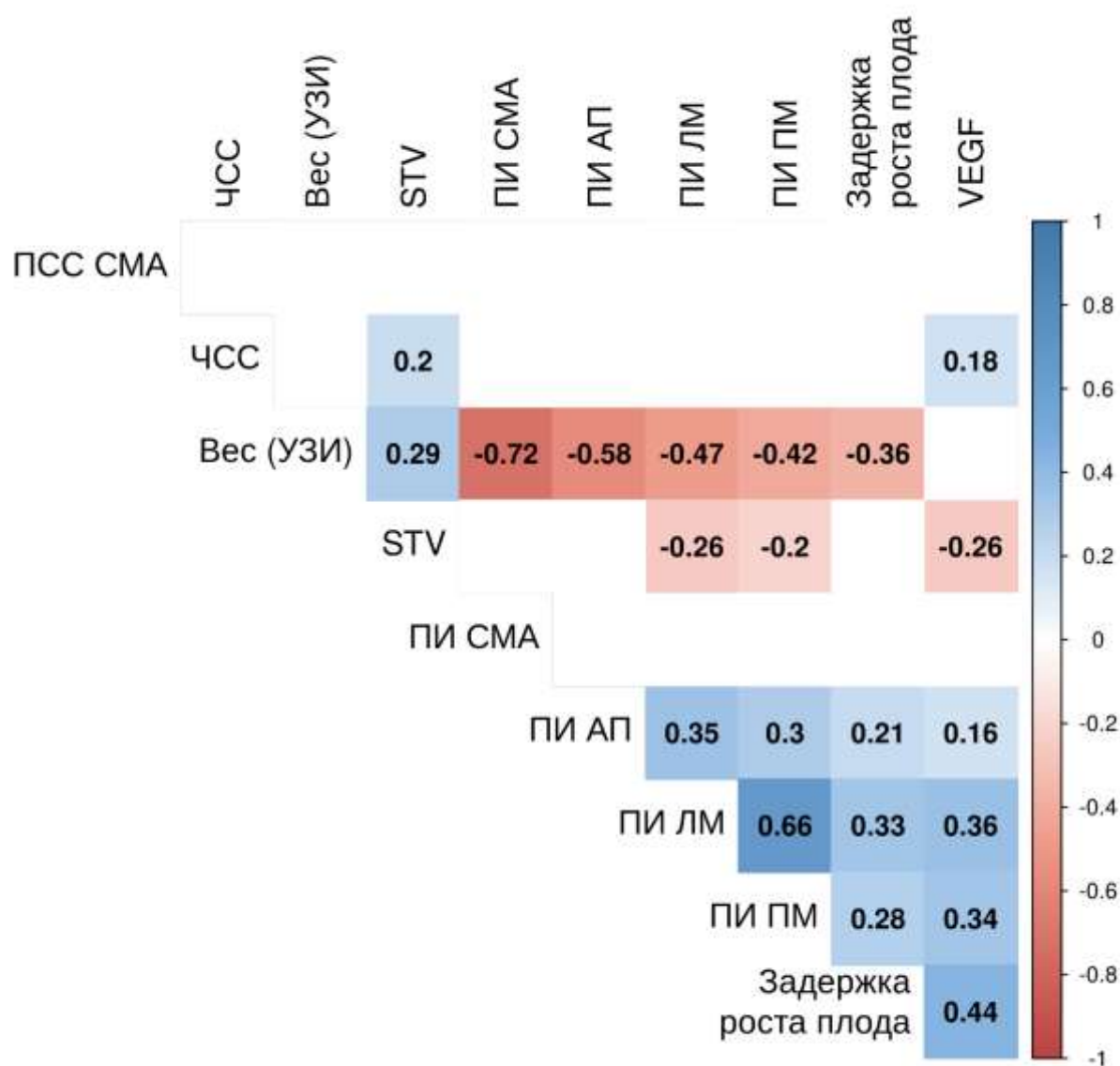


Рисунок 3.2 – Коррелограмма показателей УЗИ и уровня VEGF в исследуемых группах. Значения и цветовая шкала соответствуют коэффициентам корреляции Спирмена. Белый цвет – $\rho > 0,05$

Изучение корреляции между уровнем VEGF и степенью задержки роста плода показало положительную связь: повышение уровня VEGF сопровождается увеличением степени ЗРП ($r = 0,44$, $\rho < 0,0001$). Была выявлена положительная корреляция между уровнем VEGF и кровотоком в МА: увеличение уровня VEGF сопровождается повышением ПИ в левой МА ($r = 0,36$, $\rho < 0,0001$) и правой МА ($r = 0,34$, $\rho < 0,0001$). Была обнаружена отрицательная корреляция с показателями

кровотока при проведении доплерометрии и весом плода по УЗИ. Увеличение таких показателей, как ПИ в СМА ($r = -0,72$, $\rho < 0,0001$), ПИ в АП ($r = -0,58$, $\rho < 0,0001$), ПИ в левой МА ($r = -0,47$, $\rho < 0,0001$) и ПИ в правой МА ($r = -0,42$, $\rho < 0,0001$) сопровождается уменьшением веса плода по УЗИ.

3.3 Анализ уровня VEGF и неблагоприятных перинатальных исходов

На рисунке 3.3 представлена сила ассоциации VEGF без учета показателей УЗИ и КТГ и с поправкой на них в утяжелении степени ЗРП.

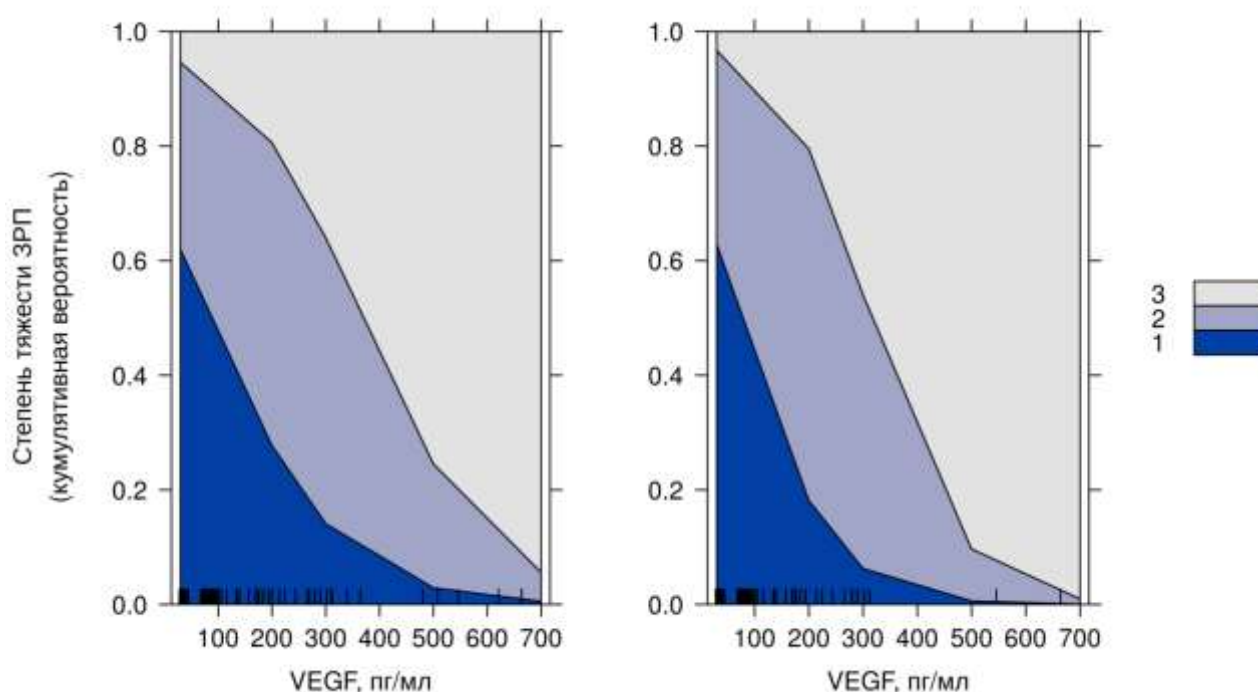


Рисунок 3.3 – Сила ассоциации VEGF в утяжелении степени ЗРП без учета показателей УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа)

Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF вероятность утяжеления степени ЗРП увеличивается в случае изолированного применения VEGF, так и с учетом УЗИ и КТГ.

Был произведен расчет отношения шансов (ОШ) в утяжелении степени ЗРП. С увеличением VEGF на 1 пг/мл риск утяжеления степени ЗРП увеличивается:

ОШ 1,008538 (95 % ДИ 1,00477–1,012321) в случае изолированного применения VEGF и ОШ 1,012038 (95 % ДИ 1,019471–1,00466) с учетом УЗИ и КТГ. Таким образом, повышенный уровень VEGF ассоциирован с увеличением шансов утяжеления степени ЗРП как в случае изолированного применения: ($p = 8,5e-06$), так и в сочетании с УЗИ и КТГ ($p = 0,00135$).

Оценка объяснительной ценности VEGF при включении его в качестве предиктора утяжеления степени ЗРП методом анализа девиации показала, что модель при добавлении в нее VEGF улучшается ($p = 0,0002338$).

На рисунке 3.4 продемонстрирована сила ассоциации VEGF с развитием ЗРП без учета показателей УЗИ и КТГ и с поправкой на них.

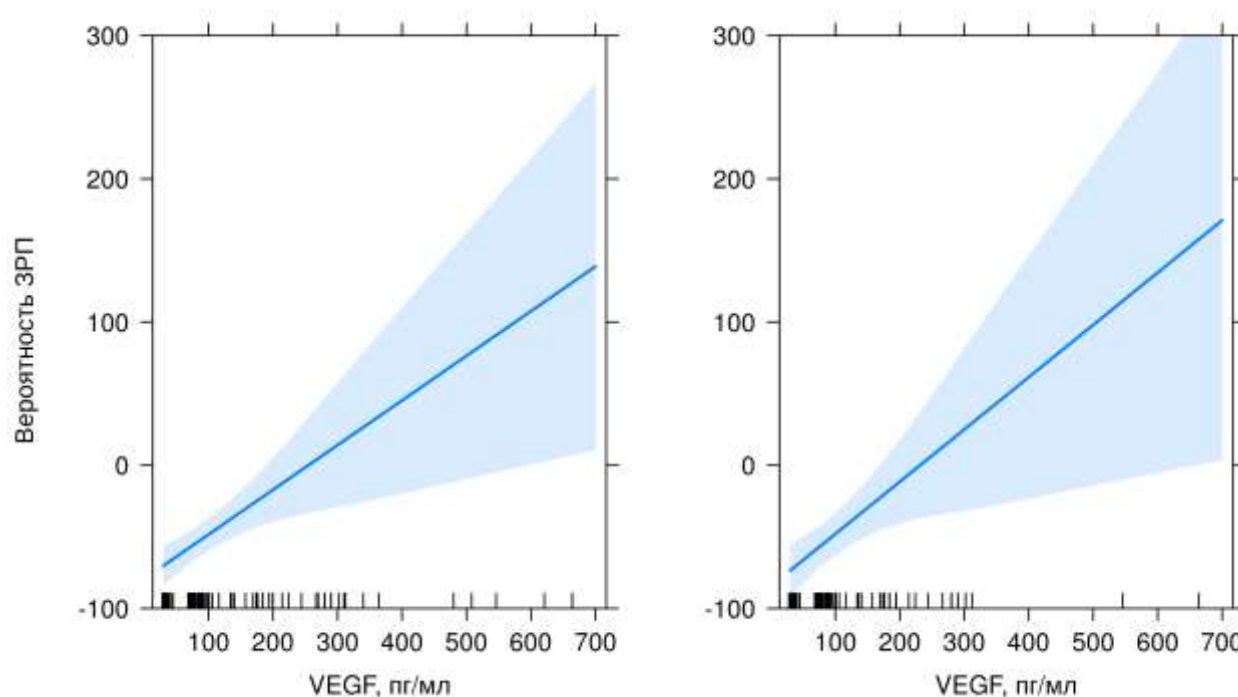


Рисунок 3.4 – Сила ассоциации VEGF в развитии ЗРП без учета показателей УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа)

Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF вероятность развития ЗРП увеличивается как в случае изолированного применения VEGF, так и в сочетании с УЗИ и КТГ.

Был произведен расчет отношения шансов (ОШ) в развитии ЗРП. Было выявлено, что при увеличении уровня VEGF на 1 пг/мл шанс того, что исходом станет ЗРП увеличивается: ОШ 1,865768 (95 % ДИ 1,227031–2,831028) при изолированном применении VEGF и ОШ 2,0750405 (95 % ДИ 1,2989989–3,667368) в сочетании с УЗИ и КТГ. Таким образом, повышенный уровень VEGF ассоциирован с увеличением шансов ЗРП как в случае изолированного применения ($p = 0,0040123$, так и в сочетании с КТГ и УЗИ ($p = 0,0098652$).

Оценка объяснительной ценности VEGF при включении его в качестве предиктора ЗРП показала, что модель при добавлении в нее VEGF улучшается ($p = 3,549 \times 10^{-16}$).

Была проведена оценка силы ассоциации VEGF с развитием ЗРП в зависимости от срока гестации – на сроке $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель (Рисунок 3.5).

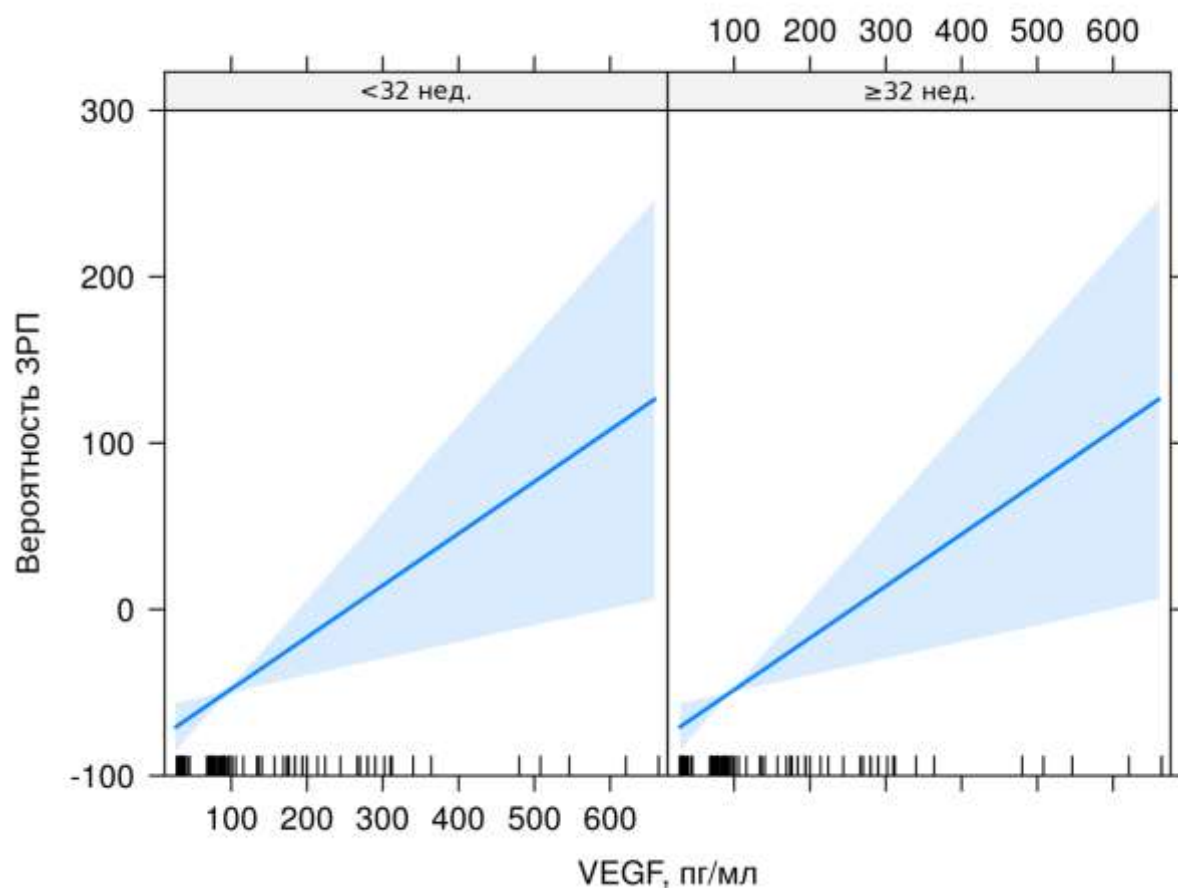


Рисунок 3.5 – Сила ассоциации VEGF в развитии ЗРП
на сроках $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель гестации

Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF как на сроке $< 32^{+0}$ недель, так и на сроке $\geq 32^{+0}$ недель гестации, вероятность развития ЗРП увеличивается. При этом не было выявлено различий между сроками гестации в диагностической ценности определения уровня VEGF в отношении прогнозирования ЗРП ($p = 0,9919970$). Таким образом, повышенный уровень VEGF одинаково хорошо прогнозирует вероятность развития ЗРП на любом сроке гестации.

Для оценки диагностической эффективности метода определения концентрации VEGF в сыворотке крови в прогнозировании ЗРП был проведен ROC-анализ (Рисунок 3.6).

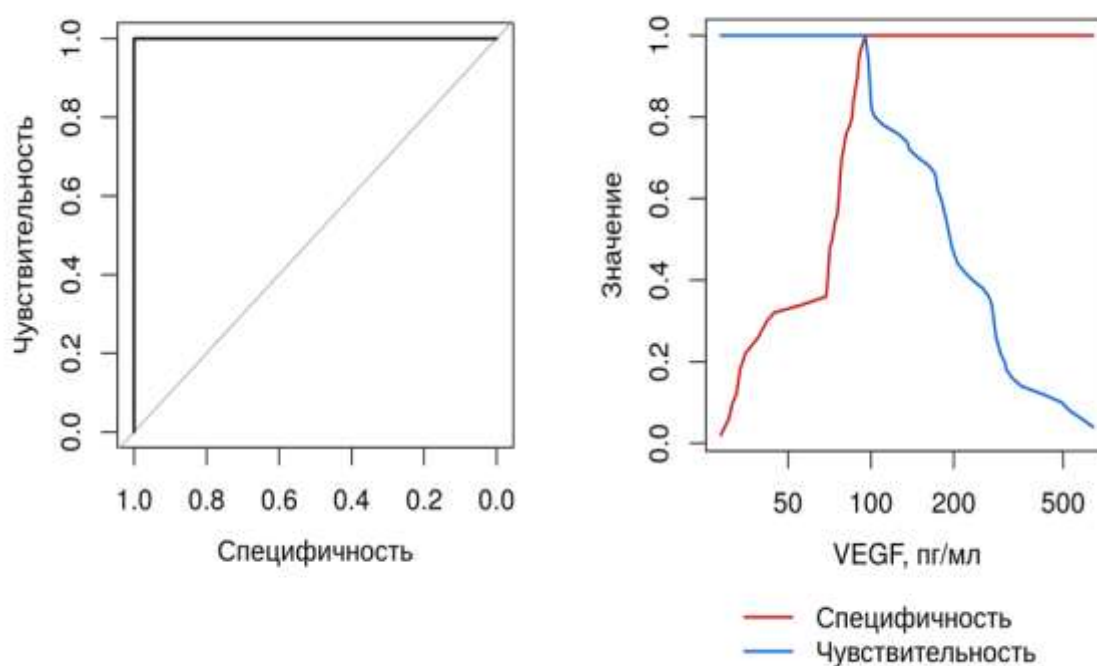


Рисунок 3.6 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании ЗРП

Был произведен расчет клинической информативности данного теста в определении риска развития ЗРП. При этом граница 95 % ДИ для AUC (площадь под ROC-кривой) составила 1 (95 % ДИ 1–1), что расценивается как отличное качество модели.

Для определения оптимальных порогов значений VEGF в качестве

предиктора развития ЗРП методом приближения к левому верхнему углу (Closest TopLeft) был определен диагностический порог теста в качестве риска развития ЗРП, который составил $\geq 95,5$ пг/мл. При пороговом значении VEGF $\geq 95,5$ пг/мл чувствительность составила 100 %, специфичность – 100 %, положительная прогностическая ценность 100 %, отрицательная прогностическая ценность 100 %. Следовательно, данная методика определения сывороточного уровня VEGF может быть применена как дополнительный критерий выявления пациентов с ЗРП.

В таблице 3.8 представлены: чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность при различных пороговых значениях VEGF. Выявлено, что наиболее значимыми статистическими показателями в риске развития ЗРП обладает уровень VEGF $\geq 95,5$ пг/мл.

Таблица 3.8 – Пороговые значения VEGF по квантилям (слева направо: 10, 25, 50, 75, 90 перцентили) в прогнозировании ЗРП

Статистические показатели	VEGF 34 пг/мл	VEGF 72,75 пг/мл	VEGF 95,5 пг/мл	VEGF 194 пг/мл	VEGF 302,8 пг/мл
Sensitivity	100,0	100,0	100,0	54,0	20,0
Specificity	18,0	50,0	100,0	100,0	100,0
Ppv	54,9	66,7	100,0	100,0	100,0
Npv	100,0	100,0	100,0	68,5	55,6

На рисунке 3.7 продемонстрирована сила ассоциации VEGF с развитием АГП без учета УЗИ и КТГ и с поправкой на них.

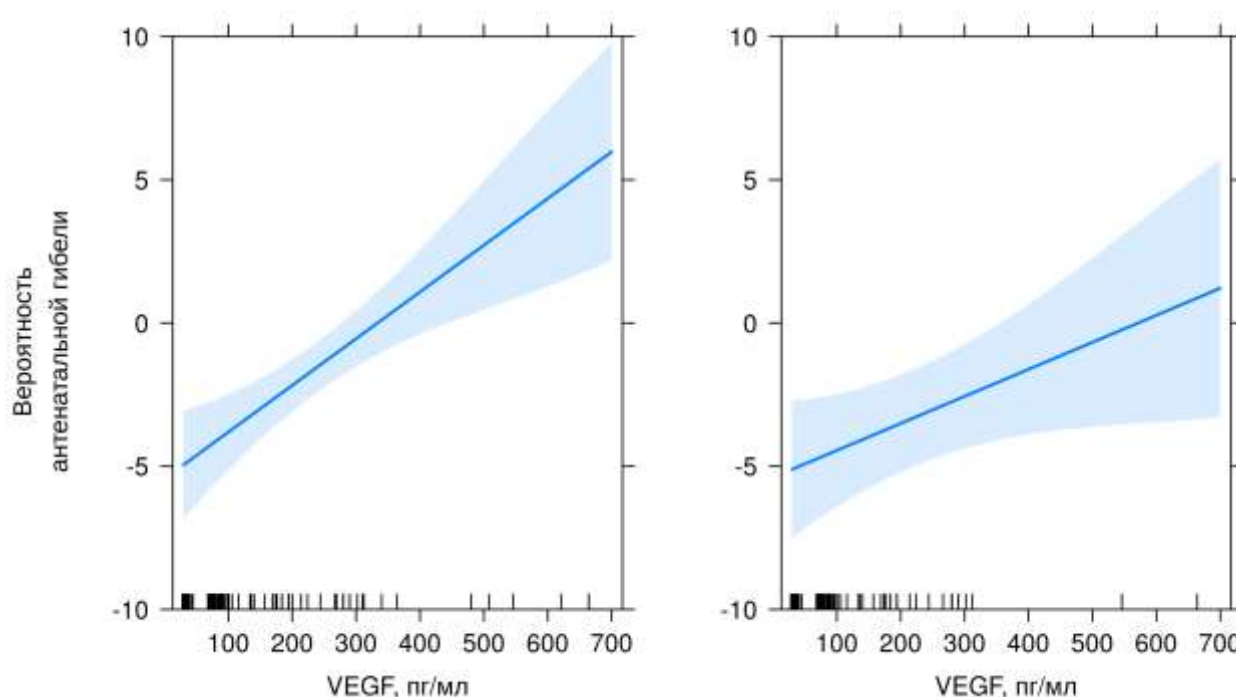


Рисунок 3.7 – Сила ассоциации VEGF в развитии АГП без учета показателей УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа)

Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF вероятность АГП увеличивается как без учета показателей УЗИ и КТГ, так и с поправкой на них.

Был произведен расчет ОШ в развитии АГП. Было выявлено, что увеличение уровня VEGF на 1 пг/мл приводит к возрастанию шансов антенатальной гибели в 1,0164527 (95 % ДИ 1,0089957–1,022088) раза, без учета показателей УЗИ и КТГ и в 1,0094832 (95 % ДИ 1,0009728–1,0187654) с поправкой на них. Таким образом, повышенный уровень VEGF ассоциирован с увеличением шансов АГП как в случае изолированного применения ($p = 7,07e-05$), так и в сочетании с КТГ и УЗИ ($p = 0,0349814$).

Была проведена оценка силы ассоциации VEGF с развитием АГП в зависимости от срока гестации – на сроке $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель (Рисунок 3.8).

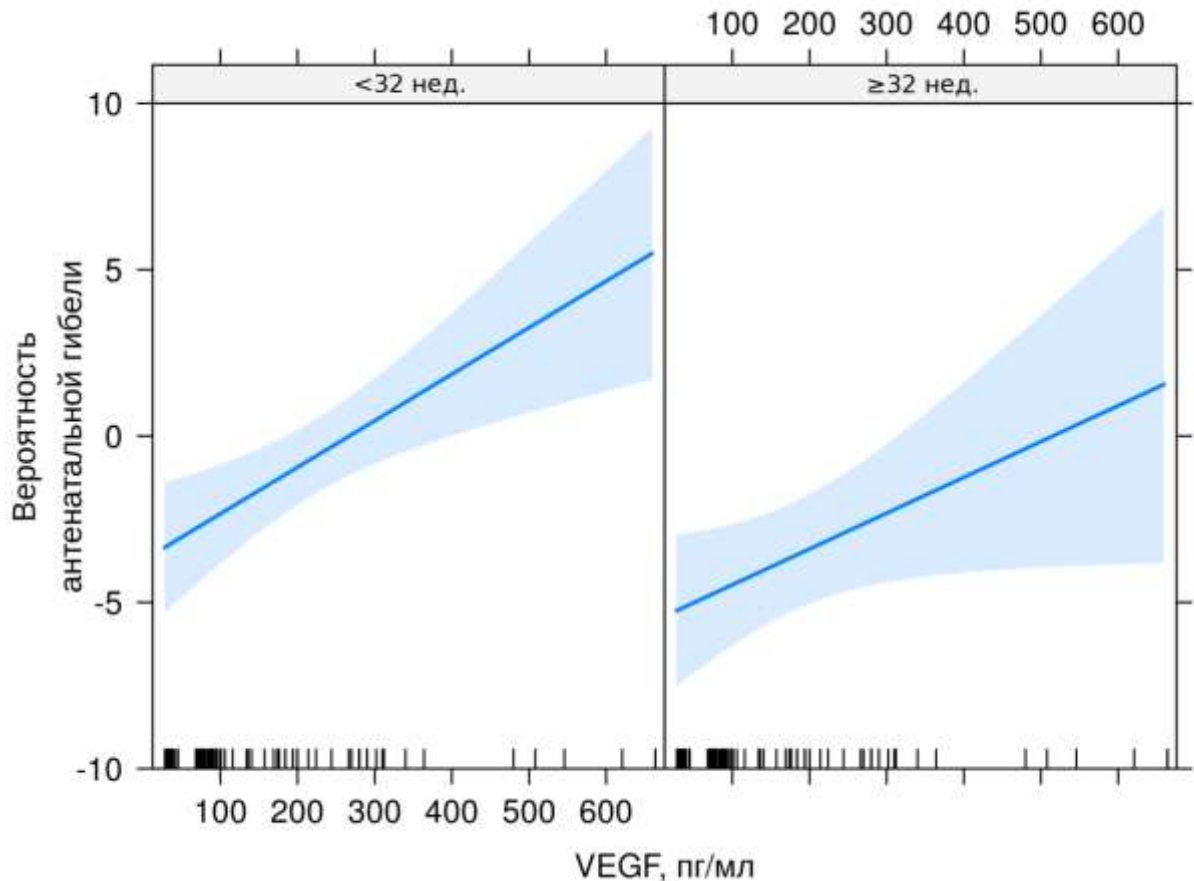


Рисунок 3.8 – Сила ассоциации VEGF в развитии АГП
на сроках $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель гестации

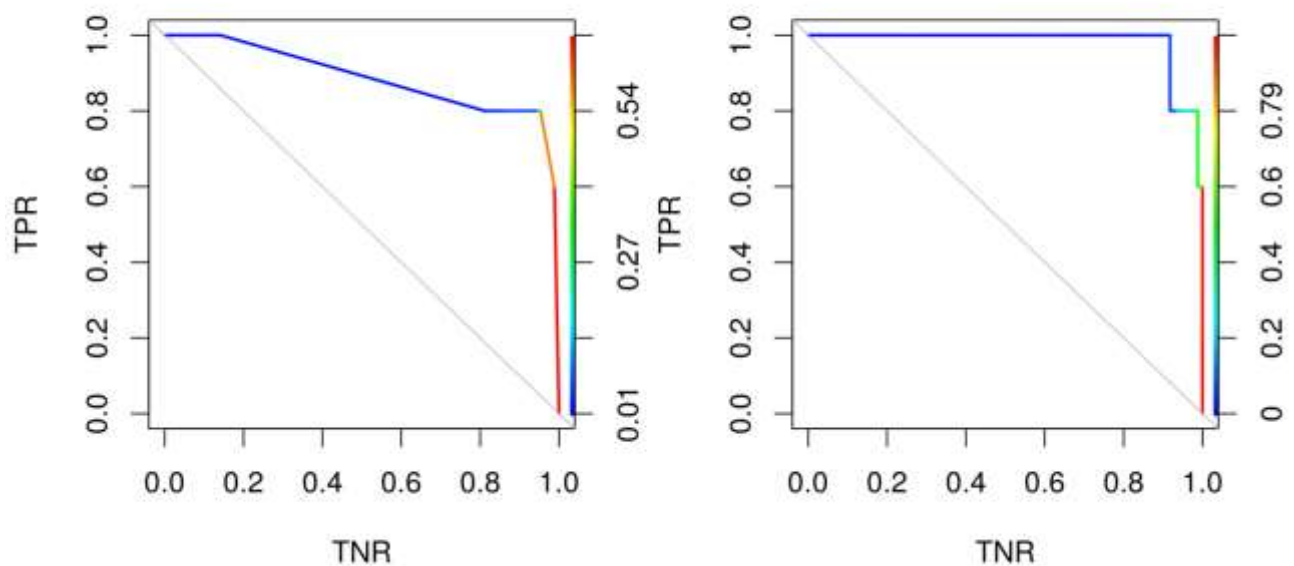
Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF как на сроке $< 32^{+0}$ недель, так и на сроке $\geq 32^{+0}$ недель вероятность АГП увеличивается. При этом не было выявлено различий между сроками гестации в диагностической ценности определения уровня VEGF в отношении прогнозирования АГП ($p = 0,5257757$). Таким образом, повышенный уровень VEGF одинаково хорошо прогнозирует вероятность АГП на любом сроке гестации.

Было выявлено, что единичное увеличение уровня VEGF на 1 пг/мл приводит к увеличению шансов антенатальной гибели плода: ОШ 1,0134555 (95 % ДИ 1,0051987–1,0225453, $p < 0,05$) раз на сроке $< 32^{+0}$ недель и ОШ 1,0108260 (95 % ДИ 1,0001705–1,021645, $p < 0,05$) раз на сроке $\geq 32^{+0}$ недель. Таким образом, повышенный уровень VEGF ассоциирован с увеличением шансов

развития АГП и не зависит от срока гестации.

Оценка объяснительной ценности VEGF при включении его в качестве предиктора АГП показала, что модель при добавлении в нее VEGF улучшается ($p = 0,0223792$).

Оценка предсказательной ценности VEGF проводилась путем сравнения модели до и после включения в нее VEGF (Рисунок 3.9).



Примечание: TPR (True positive rate) – доля истинно положительных; TNR (True negative rate) – доля истинно отрицательных.

Рисунок 3.9 – ROC-анализ диагностической модели без учета VEGF (слева) и с учетом VEGF (справа)

До включения в модель VEGF AUC составило 0,8859 (очень хорошее качество) 95 % ДИ (0,6841–1), после включения в модель VEGF AUC составило 0,9818 (отличное качество) 95 % ДИ (0,9467–1). Таким образом, при введении VEGF в диагностическую модель значительно улучшается качество модели.

Для оценки диагностической эффективности метода определения концентрации VEGF в сыворотке крови в прогнозировании АГП проведен ROC-анализ (Рисунок 3.10).

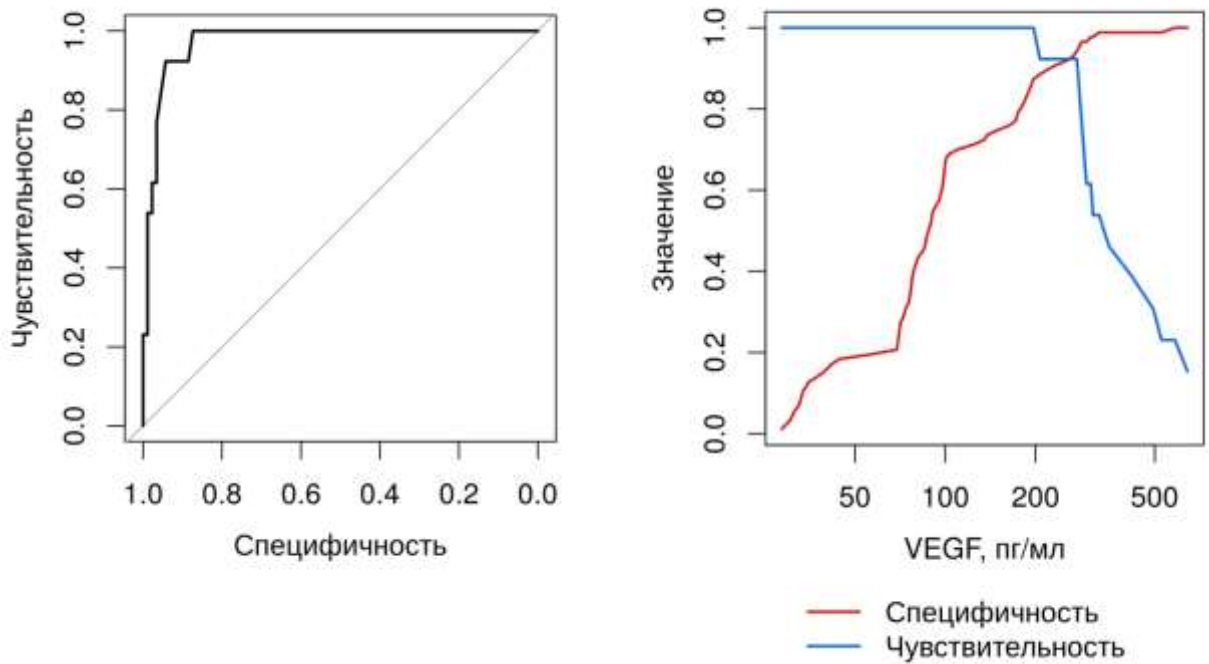


Рисунок 3.10 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании АГП

Был произведен расчет клинической информативности данного теста в прогнозировании АГП. При этом граница 95 % ДИ для AUC (площадь под ROC-кривой) составила 0,9730327 (95 % ДИ 0,9445464–1), что расценивается как отличное качество модели.

Для определения оптимальных порогов значений VEGF для прогнозирования АГП методом приближения к левому верхнему углу (Closest TopLeft) был определен диагностический порог теста в прогнозировании антенатальной гибели плода, который составил ≥ 275 пг/мл. При пороговом значении $\text{VEGF} \geq 275$ пг/мл чувствительность составила 92,3 %, специфичность – 94,3 %, положительная прогностическая ценность – 70,6 %, отрицательная прогностическая ценность – 98,8 %.

В таблице 3.9 представлены чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность при различных пороговых значениях VEGF. Выявлено, что наиболее значимыми статистическими показателями в риске АГП обладает уровень $\text{VEGF} \geq 275$ пг/мл.

Таблица 3.9 – Пороговые значения VEGF по квантилям (слева направо: 10, 25, 50, 75, 90 перцентили) в прогнозировании АГП

Статистические показатели	VEGF 34 пг/мл	VEGF 72,75 пг/мл	VEGF 95,5 пг/мл	VEGF 194 пг/мл	VEGF 302,8 пг/мл
Sensitivity	100,0	100,0	100,0	100,0	61,5
Specificity	10,3	28,7	57,5	83,9	97,7
Ppv	14,3	17,3	26,0	48,1	80,0
Npv	100,0	100,0	100,0	100,0	94,4

На рисунке 3.11 продемонстрирована сила ассоциации VEGF с рождением ребенка с ЭНМТ без учета УЗИ и КТГ и с поправкой на них.

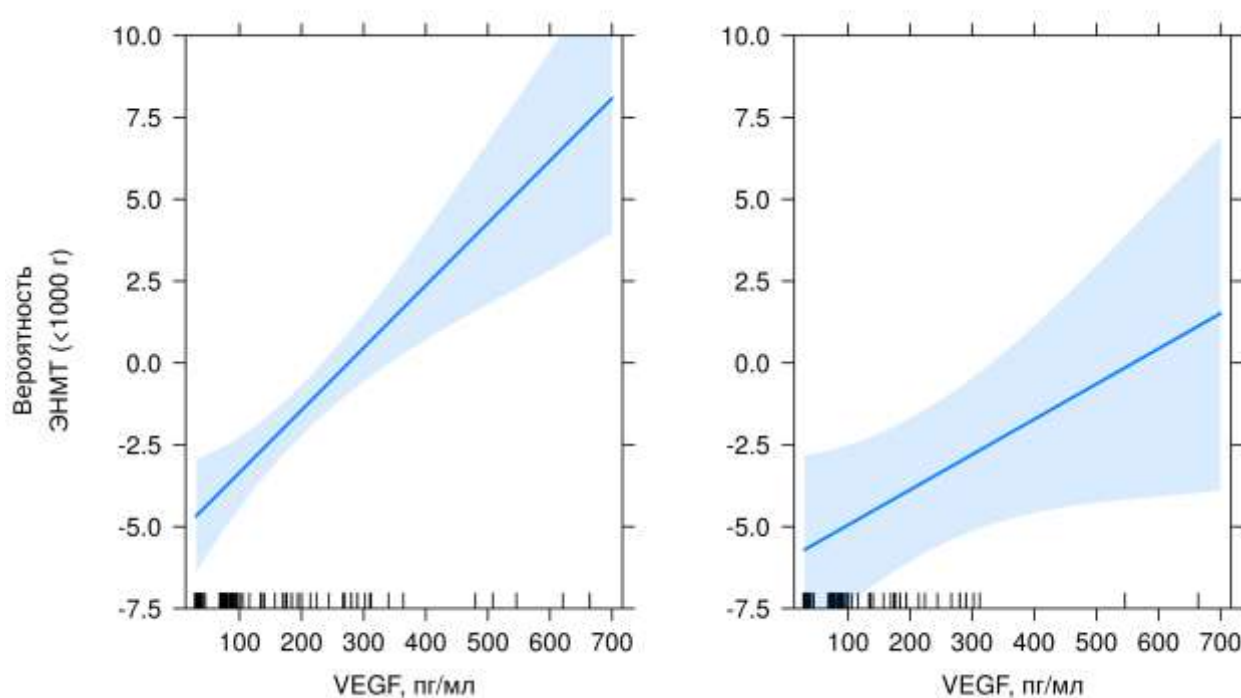


Рисунок 3.11 – Сила ассоциации VEGF в рождении ребенка с ЭНМТ без учета ковариат (слева) и с поправкой на них (справа)

Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF, вероятность рождения ребенка с ЭНМТ увеличивается как без учета показателей УЗИ и КТГ, так и с поправкой на них.

Был произведен расчет ОШ в рождении ребенка с ЭНМТ. Было выявлено, что при увеличении уровня VEGF на 1 пг/мл шанс того, что исходом станет рождение ребенка с ЭНМТ, увеличивается: ОШ 1,0192277 (95 % ДИ 1,0107387–1,0275446) раза без учета показателей УЗИ и КТГ и в 1,0108317 (95 % ДИ 1,0000960–1,0203515) раза с поправкой на них. Таким образом, повышенный уровень VEGF ассоциирован с увеличением шансов рождения ребенка с ЭНМТ как в случае изолированного применения ($p = 7,6e-06$), так и в сочетании с КТГ и УЗИ ($p = 0,0389132$).

Была проведена оценка силы ассоциации VEGF с рождением ребенка с ЭНМТ в зависимости от срока гестации – на сроке $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель (Рисунок 3.12).

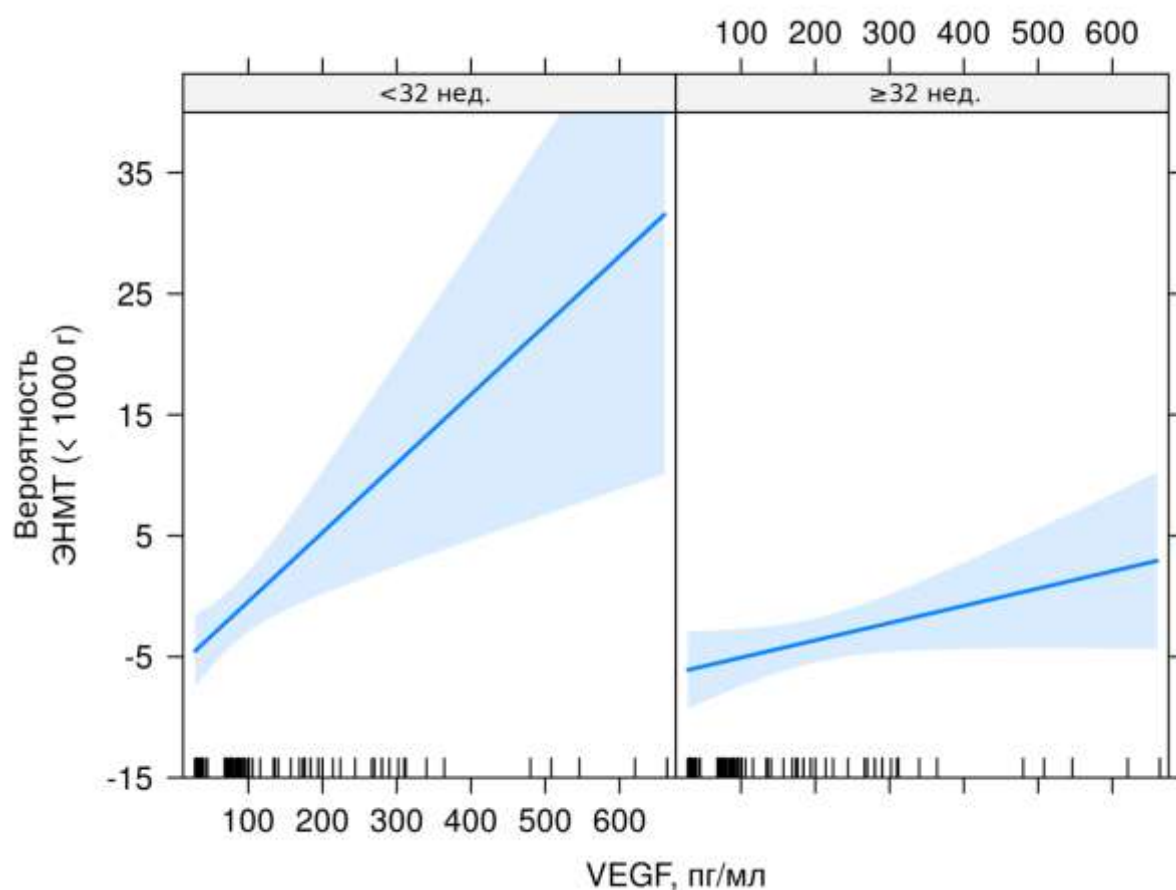


Рисунок 3.12 – Сила ассоциации VEGF в рождении ЭНМТ
на сроке $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель гестации

На рисунке видно, что на сроках $\geq 32^{+0}$ недель сила ассоциации VEGF с рождением ребенка с ЭНМТ слабая, дальнейший расчет проводился только для сроков $< 32^{+0}$ недель гестации. Сила ассоциации VEGF зависит от срока гестации. Были выявлены статистически значимые различия между подгруппами ($p = 0,0114939$). Таким образом, повышенный VEGF прогнозирует вероятность рождения ребенка с ЭНМТ лишь на сроке гестации $< 32^{+0}$ недель.

Было выявлено, что на сроке $< 32^{+0}$ недель при увеличении уровня VEGF на 1 пг/мл шанс того, что исходом станет рождение ребенка с ЭНМТ, увеличивается: ОШ 1,0522983 (95 % ДИ 1,0138259–1,1032659, $p = 0,0061268$). Ассоциация VEGF статистически значима на сроке $< 32^{+0}$ недель.

Для оценки диагностической эффективности метода определения концентрации VEGF в сыворотке крови в прогнозировании рождения ребенка с ЭНМТ проведен ROC-анализ (Рисунок 3.13).

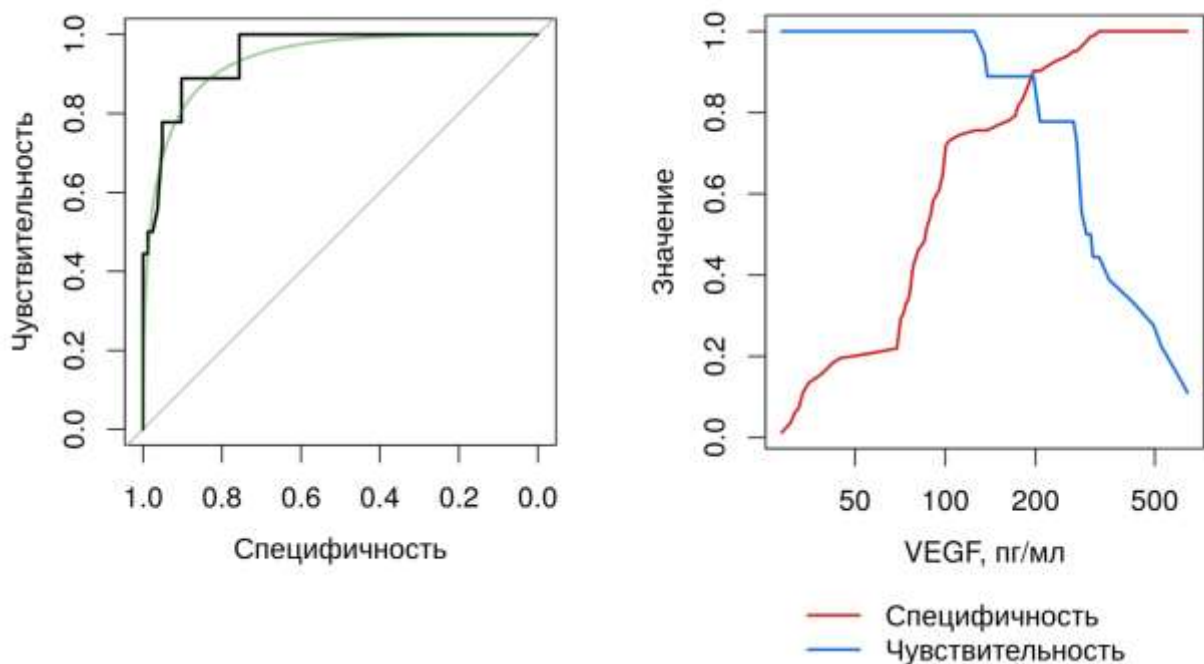


Рисунок 3.13 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании рождения ребенка с ЭНМТ на сроке $< 32^{+0}$ недель

Был произведен расчет клинической информативности данного теста в определении риска рождения ребенка с ЭНМТ. При этом граница 95 % ДИ для AUC (площадь под ROC-кривой) составила 0,9498645 (95 %ДИ 0,9064499–0,9932791), что расценивается как отличное качество модели. Для определения оптимальных порогов значений VEGF для прогнозирования рождения ребенка с ЭНМТ методом приближения к левому верхнему углу (Closest TopLeft) был определен диагностический порог теста в прогнозировании рождения ребенка с ЭНМТ, который составил ≥ 197 пг/мл. При пороговом значении VEGF ≥ 197 пг/мл чувствительность составила 88,9 %, специфичность – 90,2 %, положительная прогностическая ценность – 66,7 %, отрицательная прогностическая ценность – 97,4 %.

В таблице 3.10 представлены чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность при различных пороговых значениях VEGF. Выявлено, что наиболее значимыми статистическими показателями в риске рождения ребенка с ЭНМТ на сроке $< 32^{+0}$ недель, обладает уровень VEGF ≥ 197 пг/мл.

Таблица 3.10 – Пороговые значения VEGF по квантилям (слева направо: 10, 25, 50, 75, 90 перцентили) на сроке $< 32^{+0}$ недель в прогнозировании ЭНМТ

Статистические показатели	VEGF 34 пг/мл	VEGF 72,75 пг/мл	VEGF 95,5 пг/мл	VEGF 194 пг/мл	VEGF 302,8 пг/мл
Sensitivity	100,00	100,0	100,00	88,90	50,00
Specificity	11,00	30,50	61,00	86,60	98,80
Ppv	19,80	24,00	36,00	59,30	90,00
Npv	100,00	00,00	100,00	97,30	90,00

На рисунке 3.14. продемонстрирована сила ассоциации VEGF с развитием ВЖК у новорожденного без учета УЗИ и КТГ и с поправкой на них.

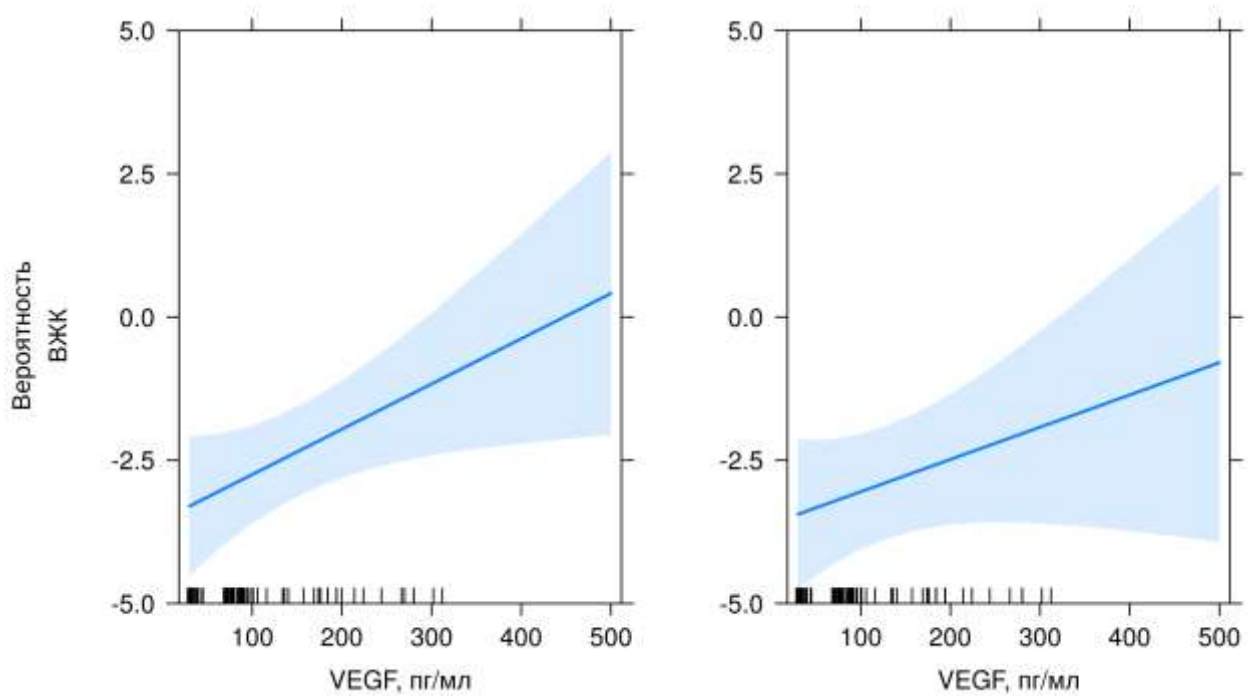


Рисунок 3.14 – Сила ассоциации VEGF в развитии ВЖК у новорожденного без учета УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа)

Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF вероятность ВЖК увеличивается как без учета показателей УЗИ и КТГ, так и с поправкой на них.

Было обнаружено, что без учета УЗИ и КТГ VEGF является статистически значимым предиктором развития ВЖК ($p = 0,0249405$). Но с учетом этих методов диагностики эффект VEGF становится незначимым ($p = 0,1715069$). Ввиду того, что дальнейшие расчеты по VEGF в прогнозировании ВЖК оказались статистически незначимы, использование его в качестве предиктора ВЖК нецелесообразно.

Для анализа силы ассоциации VEGF и оценки новорожденного по шкале Апгар на 1-й минуте жизни использовалась модель пропорциональных шансов. На рисунке 3.15 приведены эффекты VEGF без учета УЗИ и КТГ и с поправкой на них в оценке новорожденного по шкале Апгар на 1-й минуте жизни.

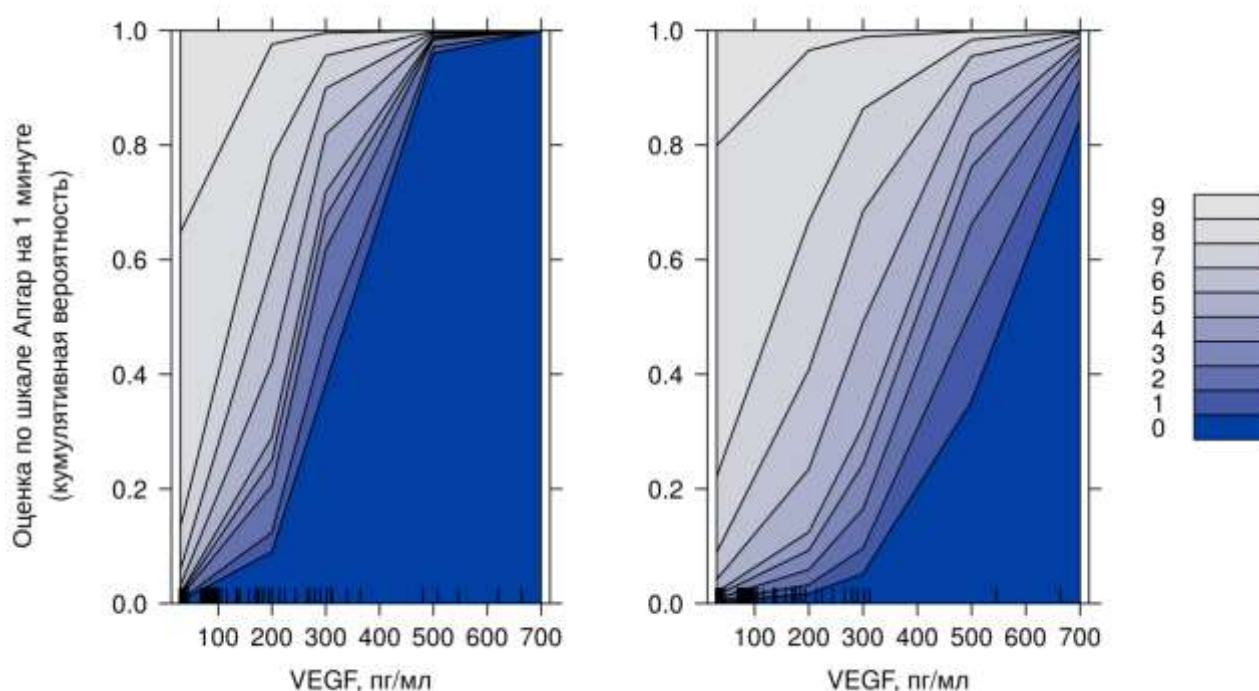


Рисунок 3.15 – Сила ассоциации VEGF в оценке новорожденного по шкале Апгар на 1-й минуте жизни без учета УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа)

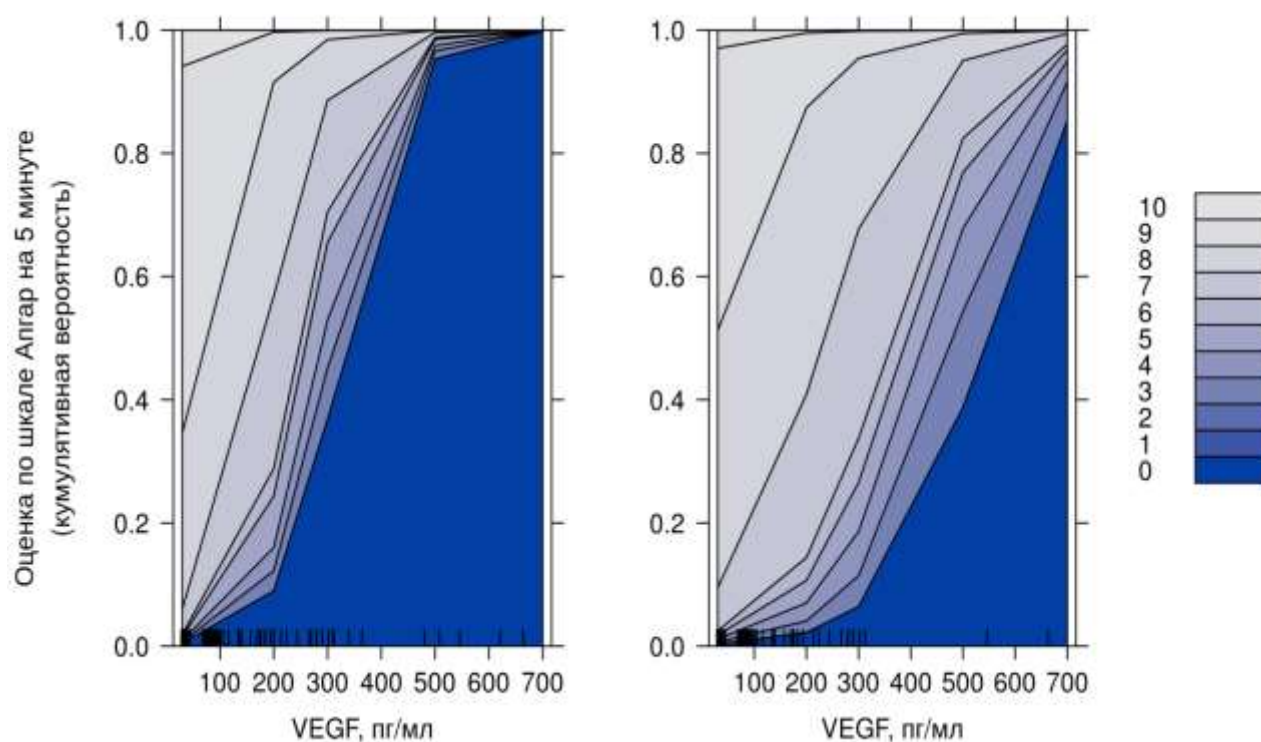
Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF вероятность рождения ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни выше без учета УЗИ и КТГ, чем при их учете.

Был произведен расчет ОШ иметь низкую оценку по шкале Апгар на 1-й минуте жизни. Было выявлено, что увеличение уровня VEGF на 1 пг/мл приводит к возрастанию шансов иметь низкую оценку по шкале Апгар на 1-й минуте жизни: в 0,981851 раза (95 %ДИ 0,9765842–0,9871462, $p = 0,0000000$) без учета УЗИ и КТГ и в 0,9885935 раза (95 %ДИ 0,9828031–0,9944181, $p = 0,0001294$) с их учетом.

Оценка объяснительной ценности VEGF при включении его в качестве предиктора утяжеления состояния по шкале Апгар на 1-й минуте жизни показала, что модель при добавлении в нее VEGF улучшается ($p = 4,08e-05$).

Для анализа силы ассоциации уровня VEGF и оценки новорожденного по шкале Апгар на 5-й минуте жизни использовалась модель пропорциональных

шансов. На рисунке 3.16 приведены эффекты VEGF без учета УЗИ и КТГ и с



поправкой на них в оценке новорожденного по шкале Апгар на 5-й минуте жизни.

Рисунок 3.16 – Сила ассоциации VEGF в оценке новорожденного по шкале Апгар на 5-й минуте жизни без учета УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа)

Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF вероятность рождения ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте жизни выше без учета УЗИ и КТГ, чем при их учете.

Был произведен расчет ОШ иметь низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте жизни. Было выявлено, что увеличение VEGF на 1 пг/мл приводит к возрастанию шансов иметь низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте жизни: в 0,9824026 раза (95 %ДИ 0,9771498–0,9876836, $p = 0,000000$) без учета УЗИ и КТГ и в 0,9889699 раза (95 %ДИ 0,9948604–0,9831143, $p = 0,0002516$) с их учетом.

Оценка объяснительной ценности VEGF при включении его в качестве предиктора утяжеления состояния по шкале Апгар на 5-й минуте жизни показала, что модель при добавлении в нее VEGF улучшается ($p = 7,47e-05$). Для оценки диагностической эффективности метода определения концентрации VEGF в сыворотке крови в прогнозировании тяжелой асфиксии новорожденного проведен ROC-анализ (Рисунок 3.17).

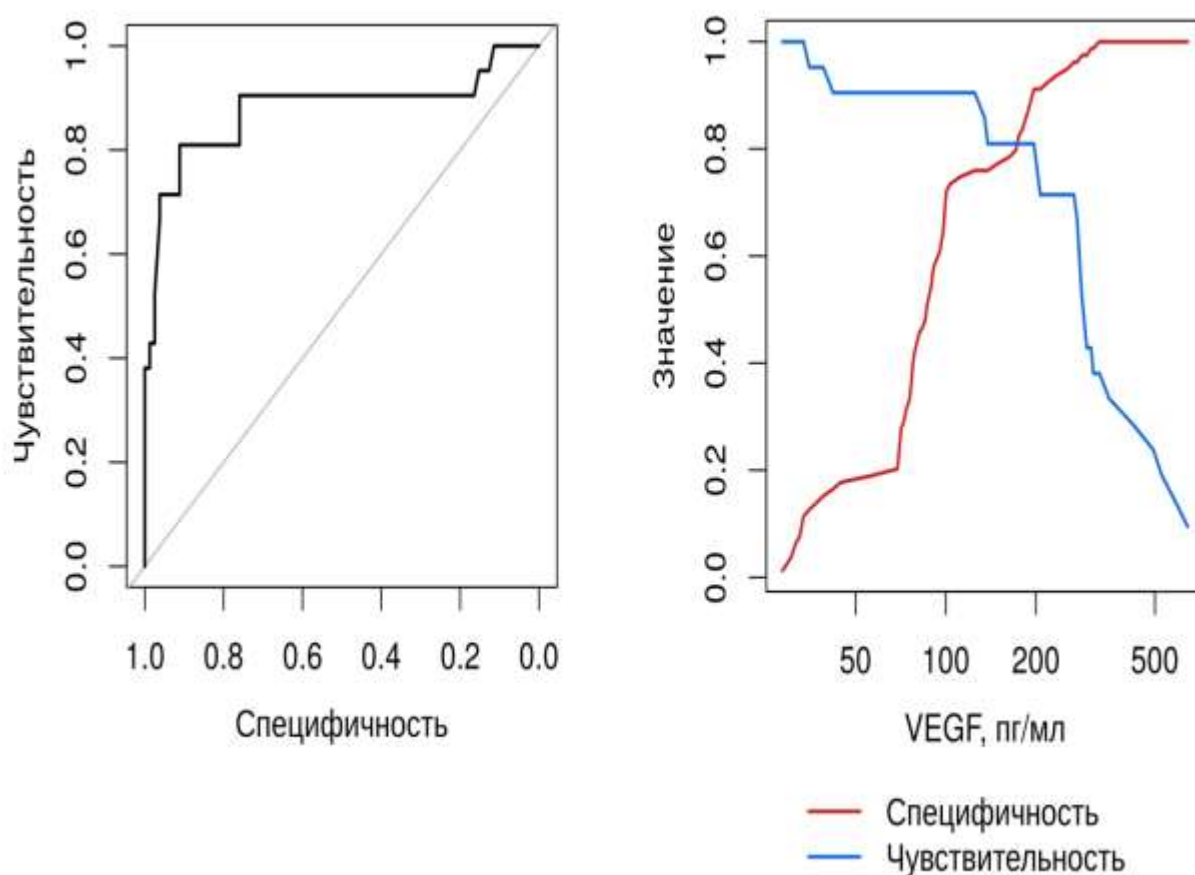


Рисунок 3.17 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании тяжелой асфиксии новорожденного

Был произведен расчет клинической информативности данного теста в определении риска развития тяжелой асфиксии новорожденного. При этом граница 95 % ДИ для AUC (площадь под ROC-кривой) составила 0,8773357 (95 % ДИ 0,7656398–0,9890317), что расценивается как очень хорошее качество модели.

Для определения оптимальных порогов значений VEGF в качестве предиктора развития тяжелой асфиксии методом приближения к левому верхнему углу (Closest TopLeft) был определен диагностический порог теста в качестве риска развития тяжелой асфиксии новорожденного, который составил ≥ 197 пг/мл. При пороговом значении $\text{VEGF} \geq 197$ пг/мл чувствительность составила 81,0 %, специфичность – 91,1 %, положительная прогностическая ценность – 70,8 %, отрицательная прогностическая ценность – 94,7 %.

В таблице 3.11 представлены: специфичность, чувствительность, положительная и отрицательная прогностическая ценность при различных пороговых значениях VEGF. Выявлено, что наиболее значимыми статистическими показателями в риске развития тяжелой асфиксии новорожденного наиболее значимыми статистическими показателями обладает уровень $\text{VEGF} \geq 197$ пг/мл.

Таблица 3.11 – Пороги VEGF по квантилям (слева направо: 10, 25, 50, 75, 90 перцентили) в прогнозировании тяжелой асфиксии

Статистические показатели	VEGF 34 пг/мл	VEGF 72,75 пг/мл	VEGF 95,5 пг/мл	VEGF 194 пг/мл	VEGF 302,8 пг/мл
Sensitivity	100,00	90,50	90,50	81,00	42,90
Specificity	11,40	29,10	60,80	87,30	98,70
Ppv	23,10	25,30	38,00	63,00	90,00
Npv	100,00	92,00	96,00	94,50	86,70

На рисунке 3.18 продемонстрирована сила ассоциации VEGF с потребностью новорожденного в кислороде без учета УЗИ и КТГ и с поправкой на них.

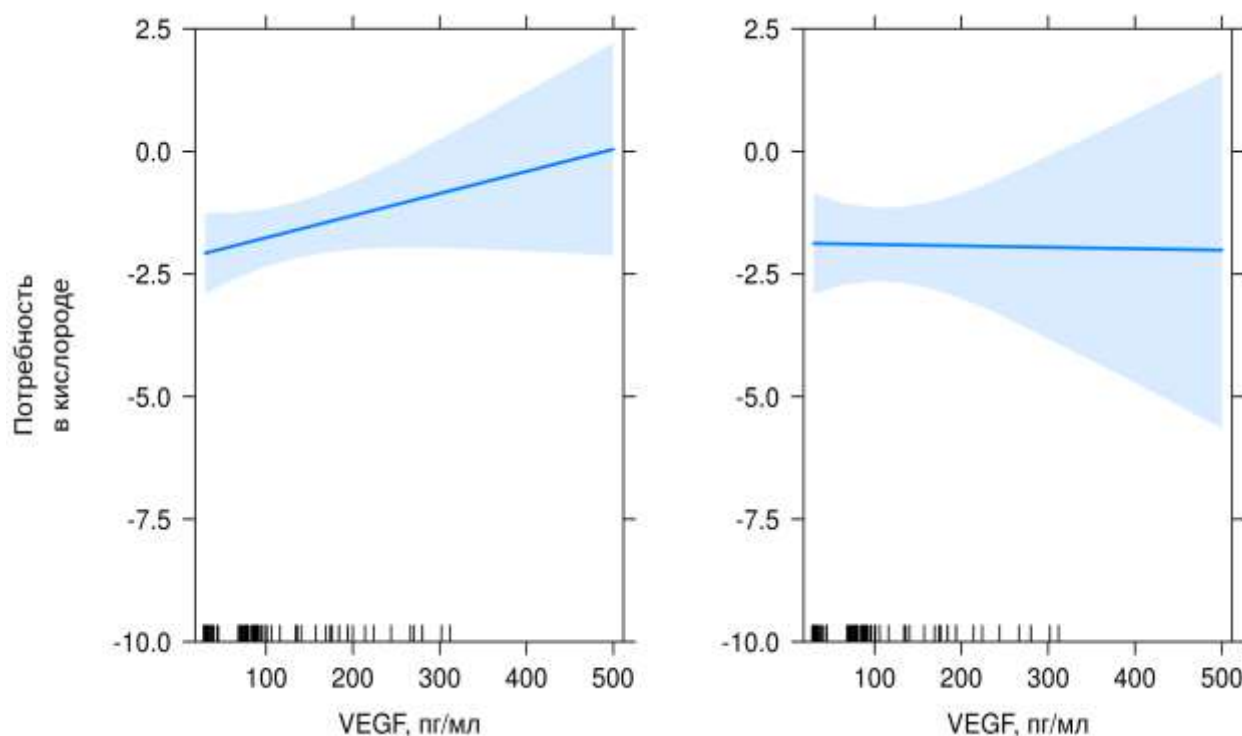


Рисунок 3.18 – Эффект VEGF в потребности новорожденного в кислороде без учета ковариат (слева) и с поправкой на них (справа)

На рисунке 3.18 продемонстрирована слабая ассоциация VEGF с потребностью новорожденного в кислороде без учета УЗИ и КТГ и отсутствие ассоциации с поправкой на них. Сила ассоциации VEGF слабая как без учета УЗИ и КТГ ($p = 0,1216842$), так и с поправкой на них ($p = 0,9505019$). В обоих случаях сила ассоциации VEGF является статистически незначимым предиктором потребности новорожденного в кислороде. Ввиду того, что дальнейшие расчеты по VEGF оказались статистически незначимы, использование его в прогнозировании потребности новорожденного в кислороде нецелесообразно.

На рисунке 3.19 продемонстрирована сила ассоциации VEGF с потребностью новорожденного в ИВЛ без учета УЗИ и КТГ и с поправкой на них.

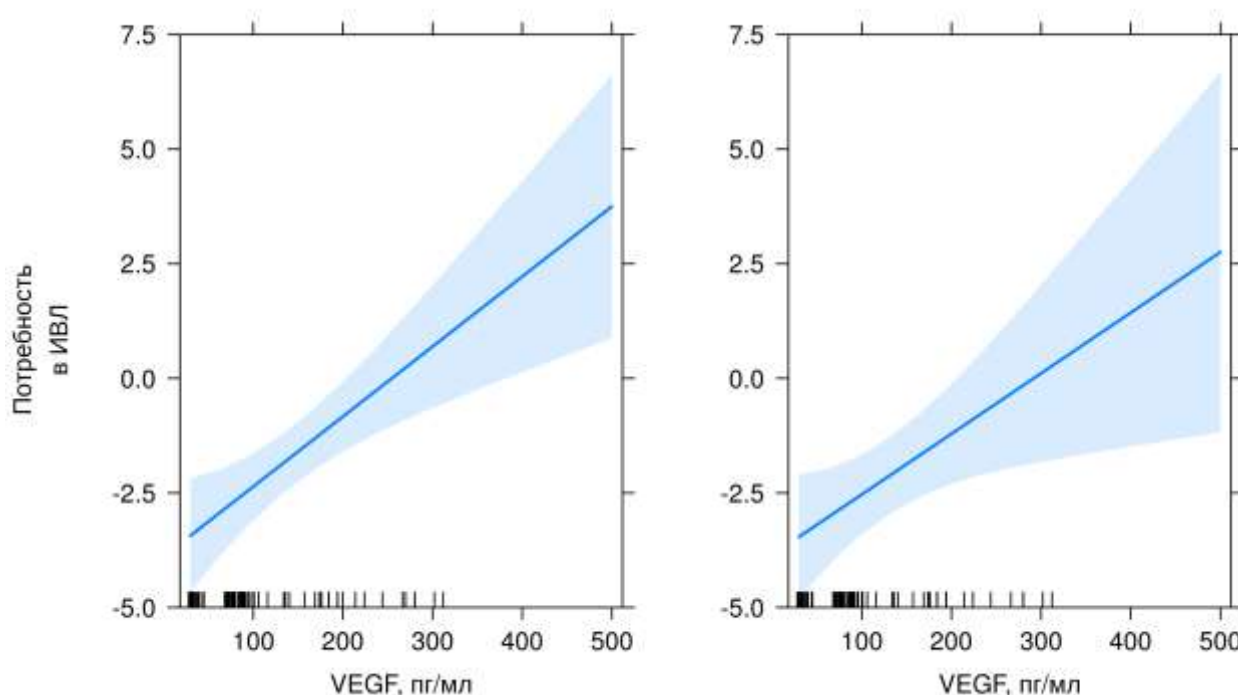


Рисунок 3.19 – Сила ассоциации VEGF в потребности новорожденного в ИВЛ без учета УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа)

Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF вероятность потребности новорожденного в ИВЛ увеличивается как без учета показателей УЗИ и КТГ, так и с поправкой на них.

Был произведен расчет ОШ в потребности новорожденного в ИВЛ. Было выявлено, что увеличение уровня VEGF на 1 пг/мл приводит к возрастанию шансов того, что новорожденный будет нуждаться в ИВЛ: в 1,0153967 раза (95 % ДИ 1,0080394–1,0229485) без учета УЗИ и КТГ и в 1,0133097 раза (95 % ДИ 1,0026495–1,0229106) с поправкой на них. Таким образом, повышенный уровень VEGF ассоциирован с увеличением шансов потребности новорожденного в ИВЛ как в случае изолированного применения ($p = 0,0002396$), так и в сочетании с УЗИ и КТГ ($p = 0,0133236$).

Была проведена оценка силы ассоциации VEGF с потребностью новорожденного в ИВЛ в зависимости от срока гестации – на сроке $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель (Рисунок 3.20).

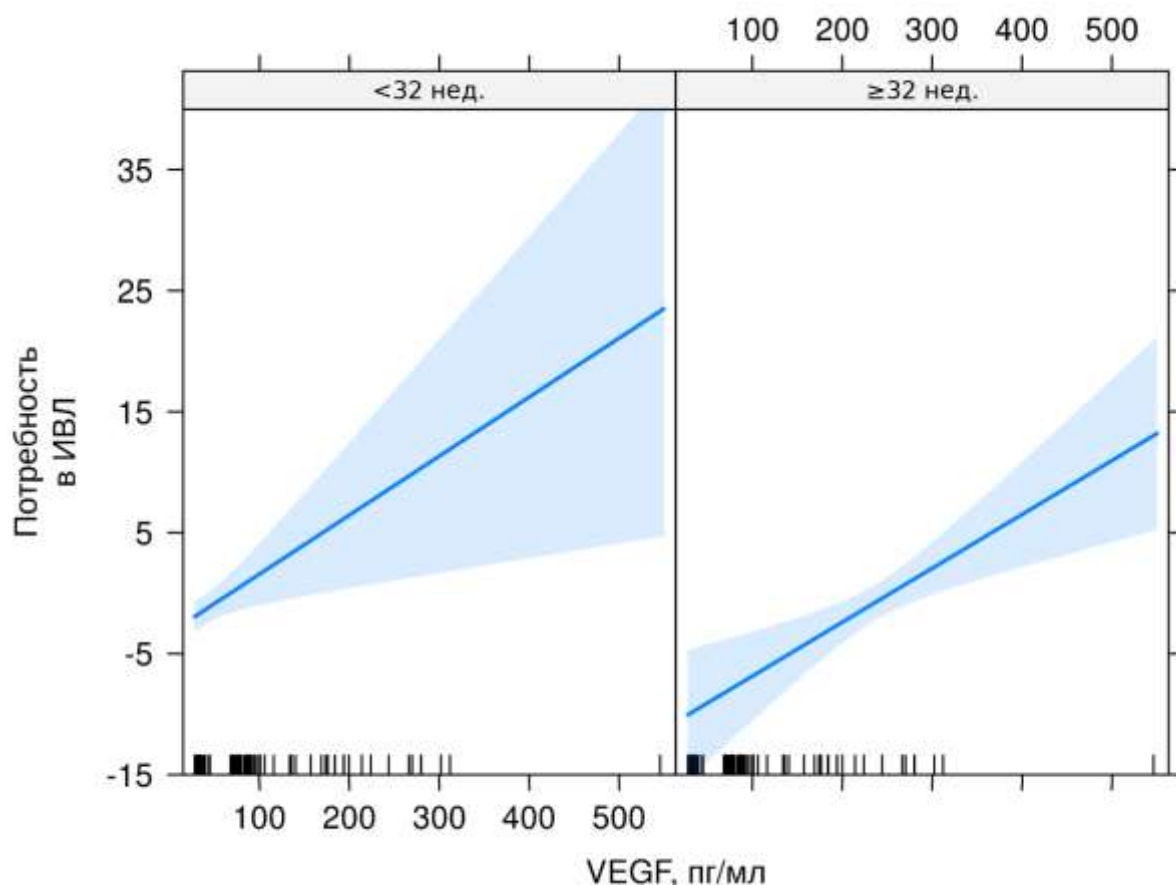


Рисунок 3.20 – Сила ассоциации VEGF в потребности в ИВЛ
на сроках $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель гестации

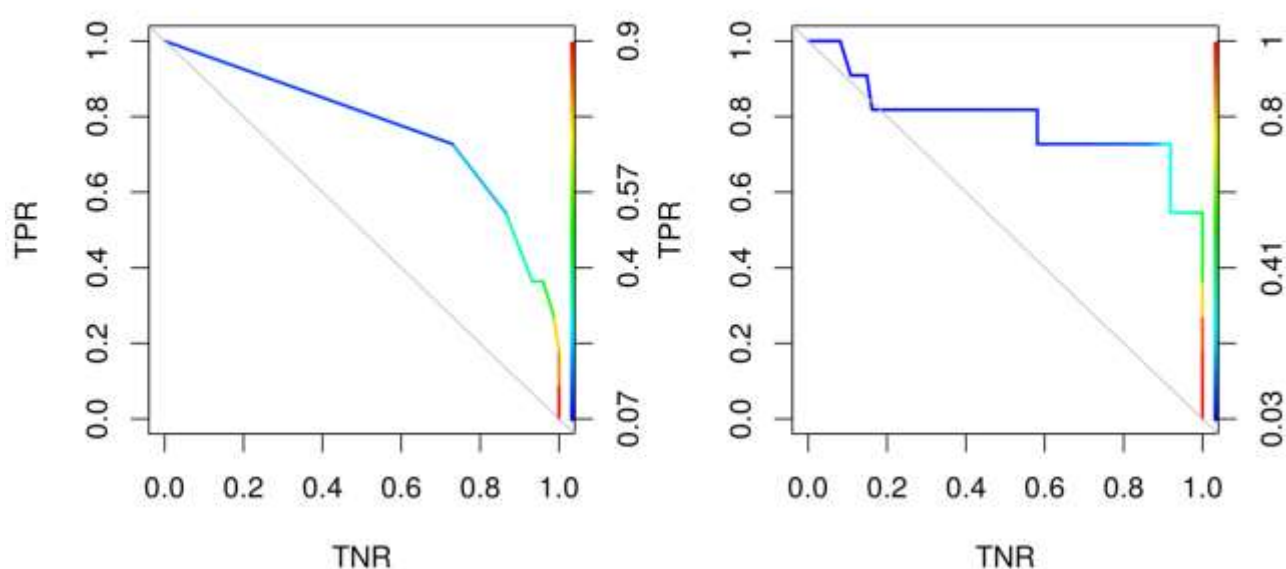
Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF как на сроке $< 32^{+0}$ недель, так и на сроке $\geq 32^{+0}$ недель гестации вероятность попадания новорожденного на ИВЛ увеличивается. При этом не было выявлено различий между сроками гестации в диагностической ценности определения уровня VEGF в отношении прогнозирования попадания новорожденного на ИВЛ ($p = 0,7822427$). Таким образом, повышенный уровень VEGF одинаково хорошо прогнозирует вероятность попадания новорожденного на ИВЛ на любом сроке гестации.

Было выявлено, что единичное увеличение уровня VEGF на 1 пг/мл приводит к увеличению шансов потребности новорожденного в ИВЛ: ОШ в 1,043566095 раза (95 % ДИ 1,0143586–1,0700113) на сроке $< 32^{+0}$ недель и в 1,0455592 раза (95 % ДИ 1,0239758–1,071903) на сроке $\geq 32^{+0}$ недель. Таким

образом, повышенный уровень VEGF ассоциирован с увеличением шансов потребности новорожденного в ИВЛ и не зависит от срока гестации.

Оценка объяснительной ценности VEGF при включении его в качестве предиктора потребности новорожденного в ИВЛ показала, что модель при добавлении в нее VEGF улучшается ($p = 0,0024611$).

Оценка предсказательной ценности VEGF проводилась путем сравнения модели до и после включения в нее VEGF.



Примечание: TPR (True positive rate) – доля истинно положительных; TNR (True negative rate) – доля истинно отрицательных.

Рисунок 3.21 – ROC-анализ диагностической модели без учета VEGF (слева) и с учетом VEGF (справа)

До включения в модель VEGF AUC составило 0,7684 (хорошее качество) 95 % ДИ (0,6046–0,9322), после включения в модель VEGF AUC составило 0,7881 (хорошее качество) 95 % ДИ (0,5796–0,9966). Таким образом, при введении VEGF в диагностическую модель незначительно улучшается качество модели.

Для оценки диагностической эффективности метода определения концентрации VEGF в сыворотке крови в прогнозировании потребности

новорожденного в ИВЛ проведен ROC-анализ (Рисунок 3.22).

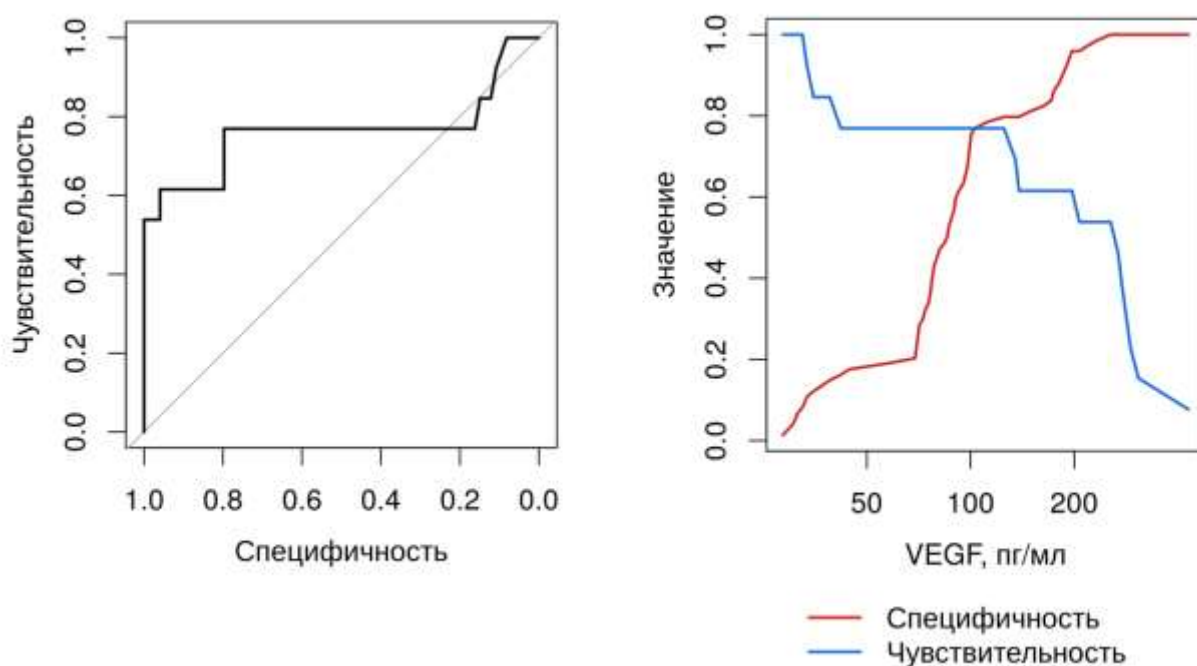


Рисунок 3.22 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании потребности новорожденного в ИВЛ

Был произведен расчет клинической информативности данного теста в определении риска потребности новорожденного в ИВЛ. При этом граница 95 % ДИ для AUC (площадь под ROC-кривой) составила 0,7629938 (95 % ДИ 0,5586919–0,9672956), что расценивается как хорошее качество модели.

Для определения оптимальных порогов значений VEGF в качестве прогнозирования потребности новорожденного в ИВЛ методом приближения к левому верхнему углу (Closest TopLeft) был определен диагностический порог теста для прогнозирования потребности новорожденного в ИВЛ, который составил ≥ 125 пг/мл. При пороговом значении VEGF ≥ 125 пг/мл чувствительность составила 76,9 %, специфичность – 79,7 %, положительная прогностическая ценность – 40,0 %, отрицательная прогностическая ценность – 95,2 %. В таблице 3.12 представлены чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность при различных пороговых значениях VEGF. Выявлено, что наиболее значимыми статистическими показателями в прогнозировании потребности новорожденного в ИВЛ обладает

уровень $VEGF \geq 125$ пг/мл. Учитывая невысокие ROC-характеристики метода, нецелесообразно использовать VEGF для прогнозирования попадания новорожденного на ИВЛ.

Таблица 3.12 – Пороговые значения VEGF по квантилям (слева направо: 10, 25, 50, 75, 90 перцентили) в прогнозировании потребности новорожденного в ИВЛ

Статистические показатели	VEGF 34 пг/мл	VEGF 72,75 пг/мл	VEGF 95,5 пг/мл	VEGF 194 пг/мл	VEGF 302,8 пг/мл
Sensitivity	92,30	76,90	76,90	61,50	53,80
Specificity	10,80	20,30	54,10	81,10	97,30
Ppv	15,40	14,50	22,70	36,40	77,80
Npv	88,90	83,30	93,00	92,30	92,30

На рисунке 3.23 продемонстрирована сила ассоциации VEGF с развитием общего неблагоприятного перинатального исхода без учета УЗИ и КТГ и с поправкой на них.

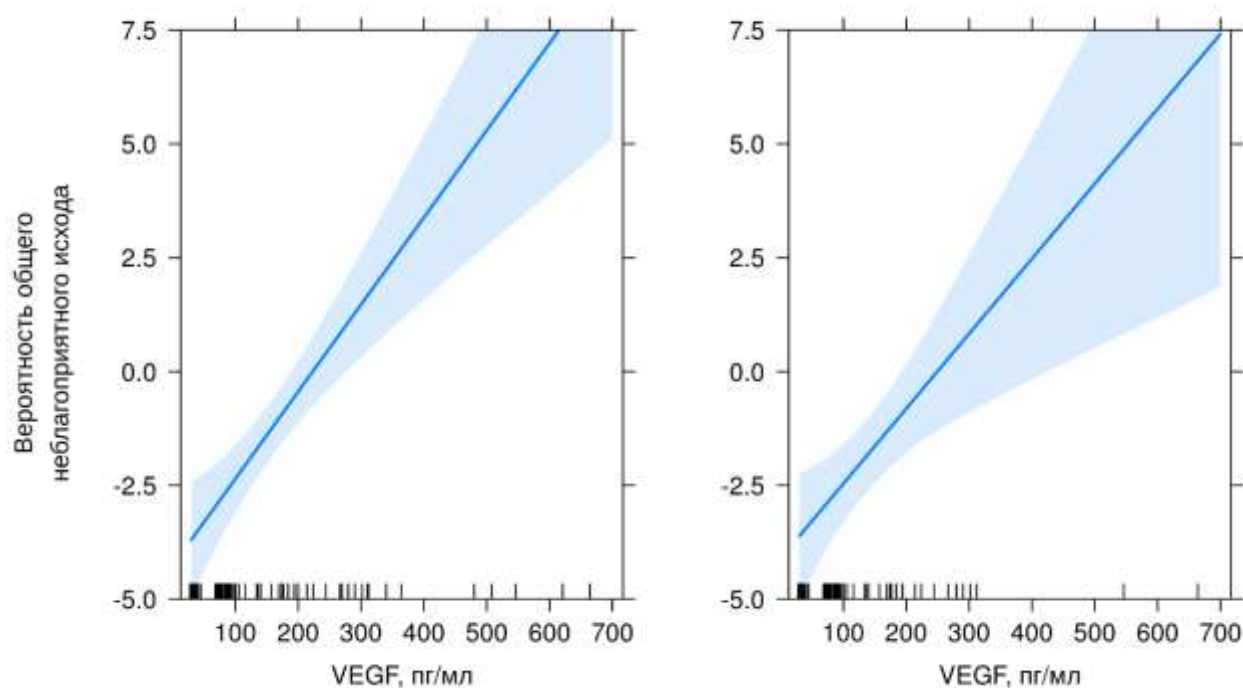


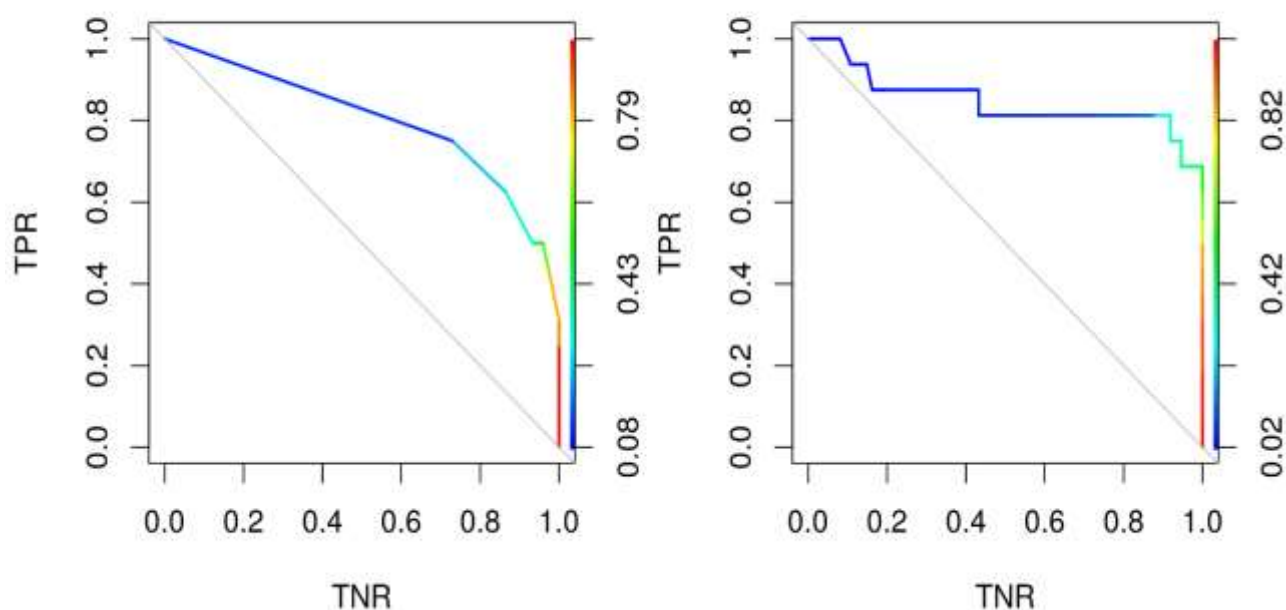
Рисунок 3.23 – Сила ассоциации VEGF в развитии общего неблагоприятного перинатального исхода без учета ковариат (слева) и с поправкой на них (справа)

Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF вероятность общего неблагоприятного перинатального исхода увеличивается как без учета показателей УЗИ и КТГ, так и с поправкой на них.

Был произведен расчет ОШ в развитии общего неблагоприятного перинатального исхода. Было выявлено, что при увеличении уровня VEGF на 1 пг/мл шанс общего неблагоприятного перинатального исхода увеличивается: в 1,0193180 раза (95 % ДИ 1,0120582–1,0274225, $p = 6e-07$) без учета УЗИ и КТГ и в 1,0166012 раза (95 % ДИ 1,0066402–1,026222, $p = 0,0011124$) с поправкой на них. Таким образом, повышенный уровень VEGF ассоциирован с увеличением шансов общего неблагоприятного перинатального исхода как в случае изолированного применения, так и в сочетании с КТГ и УЗИ.

Оценка объяснительной ценности VEGF для прогнозирования общего неблагоприятного перинатального исхода показала, что модель при добавлении в нее VEGF улучшается ($p = 8,57e-05$).

Для оценки предсказательной ценности VEGF проводилась путем сравнения модели до и после включения в нее VEGF.



Примечание: TPR (True positive rate) – доля истинно положительных; TNR (True negative rate) – доля истинно отрицательных.

Рисунок 3.24 – ROC-анализ диагностической модели без учета VEGF (слева) и с учетом VEGF (справа)

До включения в модель VEGF AUC составило 0.7994 (хорошее качество) 95 % ДИ (0,6646–0,9342), после включения в модель VEGF AUC составило 0,8467 (очень хорошее качество) 95 % ДИ (0,6915–1).

Была проведена оценка силы ассоциации VEGF с общим неблагоприятным перинатальным исходом в зависимости от срока гестации – на сроке $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель (рисунок 3.25).

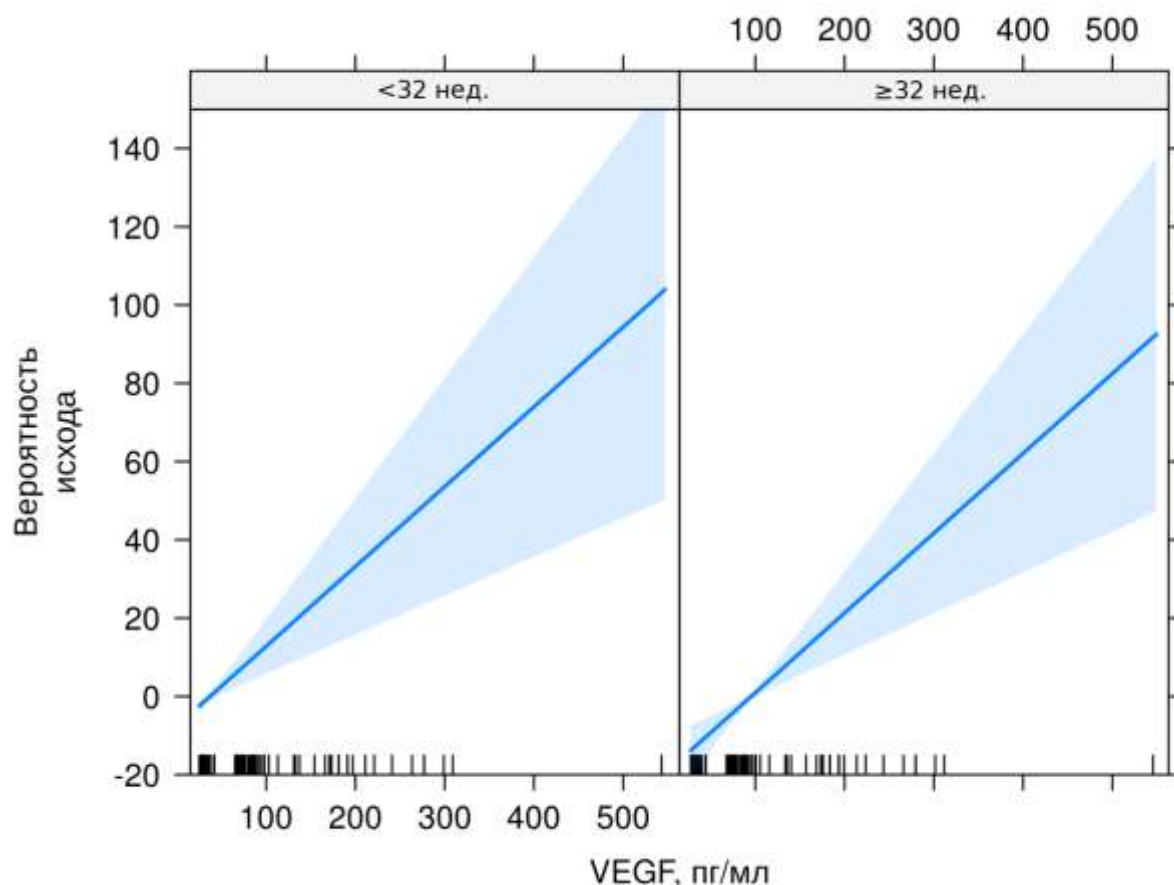


Рисунок 3.25 – Сила ассоциации VEGF в развитии общего неблагоприятного перинатального исхода $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель гестации

Рисунок демонстрирует, что при увеличении уровня VEGF как на сроке $< 32^{+0}$ недель, так и на сроке $\geq 32^{+0}$ недель вероятность общего неблагоприятного перинатального исхода увеличивается. При этом не было выявлено различий между сроками гестации в диагностической ценности определения уровня VEGF в отношении прогнозирования общего неблагоприятного перинатального исхода ($p = 0,9055686$). Таким образом, повышенный уровень VEGF одинаково хорошо прогнозирует вероятность общего неблагоприятного перинатального исхода на любом сроке гестации.

Был произведен расчет ОШ в развитии общего неблагоприятного перинатального исхода. Было выявлено, что единичное увеличение уровня VEGF на 1 пг/мл приводит к увеличению шансов общего неблагоприятного перинатального исхода: в 1,0469232 раз (95 % ДИ 1,0056602–1,0710200) на сроке

сроке $< 32^{+0}$ недель и в 1,0495312 раз (95 % ДИ 1,0210479-1,069831) на сроке $\geq 32^{+0}$ недель.

Для оценки диагностической эффективности метода определения концентрации VEGF в сыворотке крови в прогнозировании общего неблагоприятного перинатального исхода проведен ROC-анализ (Рисунок 3.26).

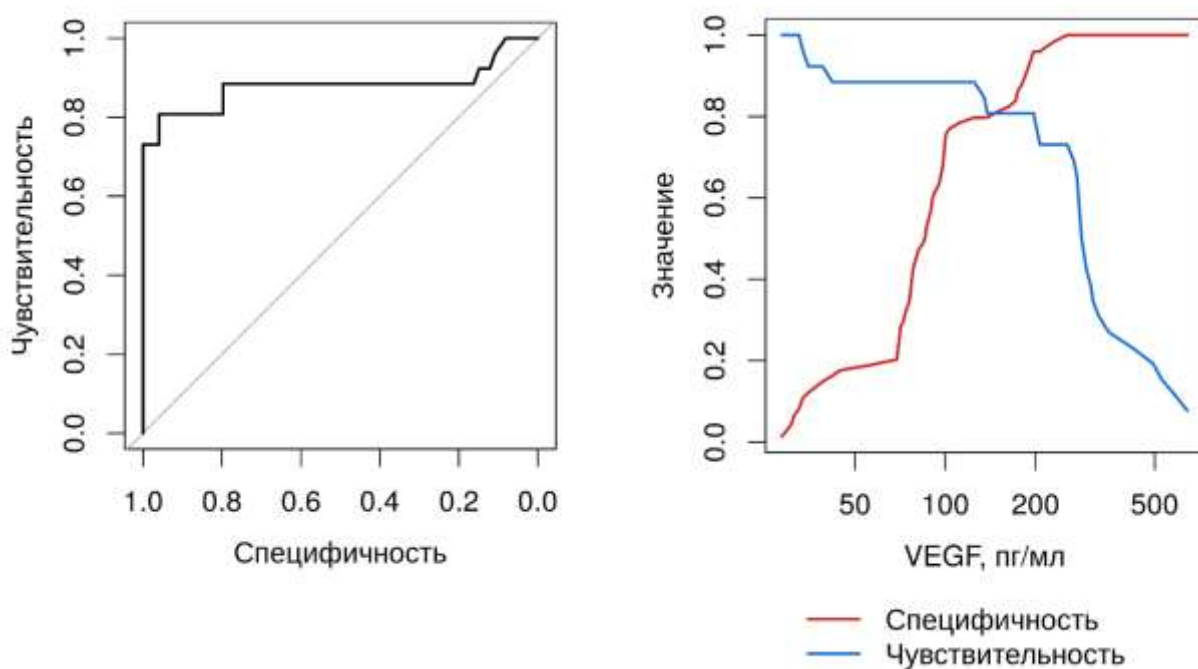


Рисунок 3.26 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании общего неблагоприятного перинатального исхода

Был произведен расчет клинической информативности данного теста в прогнозировании общего неблагоприятного перинатального исхода. При этом граница 95 % ДИ для AUC (площадь под ROC-кривой) составила 0,8799376 (95 % ДИ 0,7696862–0,990189), что расценивается как очень хорошее качество модели.

Для определения оптимальных порогов значений VEGF в качестве предиктора развития общего неблагоприятного перинатального исхода методом приближения к левому верхнему углу (Closest TopLeft) был определен диагностический порог теста в прогнозировании общего неблагоприятного перинатального исхода, который составил ≥ 197 пг/мл. При пороговом значении

VEGF $\geq$ 197 пг/мл чувствительность составила 80,8 %, специфичность – 95,9 %, положительная прогностическая ценность 87,5 %, отрицательная прогностическая ценность 93,4 %.

В таблице 3.13. представлены специфичность, чувствительность, положительная и отрицательная прогностическая ценность при различных пороговых значениях VEGF. Выявлено, что наиболее значимыми статистическими показателями обладает значение VEGF $\geq$ 197 пг/мл.

Таблица 3.13 – Пороговые значения VEGF по квантилям (слева направо: 10, 25, 50, 75, 90 перцентили) в прогнозировании общего неблагоприятного перинатального исхода

Статистические показатели	VEGF 34 пг/мл	VEGF 72,75 пг/мл	VEGF 95,5 пг/мл	VEGF 194 пг/мл	VEGF 302,8 пг/мл
Sensitivity	96,20	88,50	88,50	80,80	38,50
Specificity	10,80	29,70	63,50	91,90	100,00
Ppv	27,50	30,70	46,00	77,80	100,00
Npv	88,90	88,00	94,00	93,20	82,20

Таким образом, статистически обосновано добавление VEGF в модель диагностики ЗРП, антенатальной гибели плода, тяжелой асфиксии и общего неблагоприятного перинатального исхода. Также выявлена высокая диагностическая ценность в прогнозировании ЭНМТ при рождении на сроке $< 32^{+0}$ недель (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Диагностическая ценность определения VEGF в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов

Исход беременности	ЗРП	АГП	ЭНМТ на сроке < 32 ⁺⁰ недель	Асфиксия тяжелая	Общий неблагоприятный перинатальный исход
Уровень VEGF, пг/мл	≥ 95,5	≥ 275	≥ 197	≥ 197	≥ 197
Чувствительность	100,0	92,3	88,9	81,0	80,8
Специфичность	100,0	94,3	90,2	91,1	95,9
PPV	100,0	70,6	66,7	70,8	87,5
NPV	100,0	98,8	97,4	94,7	93,4

Доказана необоснованность добавления VEGF в модель диагностики ВЖК, потребности новорожденного в кислороде и ИВЛ.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Задержка роста плода относится к типичным клиническим проявлениям Больших акушерских синдромов, ассоциируется с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, что определяет чрезвычайную актуальность данной проблемы для акушерства и перинатологии [142]. Адекватное маточно-плацентарное кровообращение и ангиогенез ворсинок хориона являются основными факторами, необходимыми для нормального развития и функционирования плаценты и последующего роста плода [43]. Эти процессы находятся под контролем факторов роста, ключевым из которых является VEGF, нарушение экспрессии которого приводит к формированию патологической плацентации и, как следствие, к ЗРП [103, 158].

Настоящее исследование посвящено изучению уровня VEGF у беременных с различными фенотипическими вариантами маловесности плода и установлению связи VEGF с неблагоприятными перинатальными исходами.

При проведении проспективного исследования анализ росто-весовых показателей, гинекологической и соматической патологии среди обследованных групп статистически не отличался.

В I группе была зафиксирована большая частота встречаемости таких осложнений, как ЗРП в предыдущую беременность, антенатальная гибель в анамнезе, низкий вес при рождении у самой матери и родных братьев и сестер при рождении. При этом в других группах данные осложнения не встречались. Данные согласуются с метаанализом, в котором показано, что вероятность АГП при последующих беременностях выше у женщин с АГП в анамнезе при первой беременности [132]. Аналогичные данные о риске развития ЗРП при наличии ЗРП в анамнезе опубликованы Crovetto F. [75].

В исследовании Липатова (2021) доказано, что частота ЗРП у беременных, злоупотребляющих табакокурением, в 3,6 раза выше по сравнению с некурящими женщинами [4]. В работе Vedmedovska N. было показано, что курение до беременности ($p = 0,01$) и во время настоящей беременности ($p = 0,01$) чаще

встречались у женщин с ЗРП [127]. В нашем исследовании беременные с МГВ реже злоупотребляли табакокурением по сравнению с другими группами ($p = 0,0260$).

При анализе инфекционного статуса в обследованных группах выявлены достоверные отличия: у беременных I группы была выявлена более высокая встречаемость инфекции мочевыводящих путей. Беременные I группы достоверно чаще по сравнению с другими группами страдали гестационным пиелонефритом ($p = 0,0001$) и обострением хронического цистита ($p < 0,0001$). Описывается связь урогенитальных инфекций во время беременности с развитием ЗРП ($p = 0,006$) [127]. В обзоре 2016 года урогенитальную инфекцию выделяют как пусковой фактор поражения системы «мать-плацента-плод», приводящий к плацентарной недостаточности [23].

В проведенном исследовании были выявлены статистически значимые различия в уровне VEGF между всеми группами и подгруппами. Уровень VEGF у беременных с ЗРП был статистически значимо выше по сравнению со здоровыми беременными и беременными с маловесным плодом ($p < 0,00001$). Медиана уровня VEGF у женщин с физиологической беременностью при сроке гестации $< 32^{+0}$ недель составила 36 (Q_1 – Q_3 : 32–40) пг/мл, при сроке гестации $\geq 32^{+0}$ недель – 82 (Q_1 – Q_3 : 78–88) пг/мл. Медиана уровня VEGF у беременных с ЗРП при сроке гестации $< 32^{+0}$ недель составила 310 (Q_1 – Q_3 : 270–508) пг/мл, при сроке гестации $\geq 32^{+0}$ недель – 174 (Q_1 – Q_3 : 100–214) пг/мл. Медиана уровня VEGF у матерей с МГВ при сроке гестации $< 32^{+0}$ недель составила 33 (Q_1 – Q_3 : 31–38) пг/мл, при сроке гестации $\geq 32^{+0}$ недель – 78 (Q_1 – Q_3 : 73–86) пг/мл. Это свидетельствует о том, что повышенный уровень VEGF следует рассматривать как достоверно неблагоприятный фактор риска для плода. По данным Погореловой при беременности, осложненной ЗРП, уже в I триместре отмечается увеличение VEGF на 82 % по сравнению с таковым при физиологической беременности. Во втором триместре содержание VEGF продолжает возрастать и превышает аналогичную величину при неосложненной беременности в 3–4 раза [11]. Результаты D. Borras показали, что уровень VEGF был значительно выше у беременных с ЗРП по

сравнению с физиологической беременностью ($p = 0,01$ и $0,001$ соответственно) [28]. В работе Фоминой у беременных с ЗРП во II триместре выявлено увеличение VEGF в 2,7 раза по сравнению с физиологической беременностью, в III триместре – напротив, уменьшение VEGF в 1,9 раза ($p < 0,05$) [22].

В другом исследовании более высокие уровни VEGF были связаны с более низким отношением шансов развития ЗРП ($p < 0,05$) [46].

Также были обнаружены более высокие значения уровня VEGF при ранней ЗРП в зависимости от степени ЗРП, по сравнению с поздней ЗРП. При ранней форме уровень VEGF при ЗРП I составил 200 (200–255) пг/мл, при ЗРП II 280 (275–436) пг/мл, при ЗРП III – 480 (315–605) пг/мл. При поздней форме уровень VEGF при ЗРП I составил 100 (97–104,5) пг/мл, при ЗРП II 180,1 (134,3–199) пг/мл, при ЗРП III – 184 (137,5–234) пг/мл. Таким образом, ранняя ЗРП характеризовалась более неблагоприятными перинатальными исходами и высоким уровнем VEGF по сравнению с поздней.

Данные Tang Y. выявили положительную корреляцию между уровнем VEGF в сыворотке крови и массой новорожденного ($r = 0,435$, $p < 0,001$) и оценкой по шкале Апгар ($r = 0,357$, $p < 0,001$) [160]. Аналогичные данные о положительной корреляции VEGF с массой тела при рождении у недоношенных детей описаны Voller S. B. [51]. В нашем же исследовании при проведении корреляционного анализа между количественными показателями была выявлена сильная положительная корреляция уровня VEGF со степенью задержки роста плода ($r = 0,44$, $p < 0,0001$). Сопоставимые данные отражены в работе Ravikumar G., где уровень VEGF имел отрицательную корреляцию с массой тела новорожденного ($r = -0,419$, $p = 0,006$) [119]. Это подчеркивает участие VEGF в патогенезе ЗРП и может служить дополнительным диагностическим критерием в выборе рациональной акушерской тактики.

Положительная корреляция уровня VEGF была обнаружена лишь с показателями в МА (а не с показателями в АП, СМА и венозном протоке): увеличение уровня VEGF сопровождалось повышением ПИ в левой МА ($r = 0,36$, $p < 0,0001$) и правой МА ($r = 0,34$, $p < 0,0001$). Вероятно, это связано с тем, что

первичным звеном гемодинамических нарушений являются маточные артерии. Патологические изменения в спиральных артериях миометрия приводят к замедлению кровотока в межворсинчатом пространстве, изменениям в плаценте, а нарушения в плодовом кровотоке (СМА и венозный проток) присоединяются позже. Прогрессирование гемодинамических нарушений ассоциируются с ухудшением внутриутробного состояния плода. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что уровень VEGF начинает повышаться раньше, на доклиническом уровне, еще до присоединения нарушений кровотока в АП, СМА и венозном протоке по УЗИ. В работе Schlembach D не удалось обнаружить корреляции VEGF ни с показателями кровотока в МА, ни в АП [27].

В проведенном нами исследовании изучение корреляции между уровнем VEGF и массой плаценты при ЗРП показало отрицательную связь: в I подгруппе – $-0,21$, во II подгруппе – $-0,49$. В работе Ravikumar G. уровень VEGF имел отрицательную корреляцию с весом ($r = -0,318$, $p = 0,040$), длиной ($r = -0,389$, $p = 0,011$) и шириной плаценты ($r = -0,308$, $p = 0,047$) при ЗРП [119].

При визуальном осмотре последа обращало на себя внимание краевое прикрепление пуповины у 15 (30,0 %) последов в группе ЗРП. В исследовании Vişan V. Также показана связь между краевым прикреплением пуповины и весом плода ($p < 0,05$) [104].

Выявленная нами отрицательная корреляционная связь с показателями кровотока и весом плода по УЗИ свидетельствует о связи нарушений гемодинамики с гипотрофией плода. Увеличение таких показателей, как ПИ в СМА ($r = -0,72$, $p < 0,0001$), ПИ в АП ($r = -0,58$, $p < 0,0001$), ПИ в левой МА ($r = -0,47$, $p < 0,0001$) и ПИ в правой МА ($r = -0,42$, $p < 0,0001$) сопровождалось уменьшением веса плода по УЗИ. В работе Khalil A. показано, что нарушение кровотока в МА в третьем триместре связано с более низким весом при рождении [92]. По данным Фартуниной было установлено, что отрицательное влияние оказывает любое нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод», выявленное во втором триместре беременности, при этом для массы новорожденного коэффициент корреляции был равен $r = -0,3$; $p < 0,05$ [21]. В

проведенном в 2014 году метаанализе Velauthar et al. расценивали ПИ и/или ИР МА > 90-ого перцентиля или наличие дикротической выемки как показатель высокого риска развития ЗРП [76]. Очевидно, что при нарушении кровотока в артериях к плоду поступает меньшее количество питательных веществ и кислорода и это приводит к его гипотрофии. При этом другое исследование выявило, что изолированное использование доплерометрии МА в качестве прогностического теста для выявления ЗРП имеет низкую точность – не более 40 % [154].

При анализе отношения шансов (ОШ) развития ЗРП в зависимости от уровня VEGF было выявлено, что при увеличении уровня VEGF на 1 пг/мл шанс того, что исходом станет ЗРП увеличивается: ОШ 1,865768 (95 % ДИ 1,227031 – 2,831028), $p = 0,0040123$ при изолированном применении VEGF и ОШ 2,0750405 (95 % ДИ 1,2989989–3,667368), $p = 0,0098652$ с учетом КТГ и УЗИ. Эти показатели достаточно наглядно отражают насколько шанс развития ЗРП увеличивается при единичном увеличении уровня VEGF. Возможно, следует рассмотреть необходимость включения лабораторного определения VEGF в сыворотке крови в модель диагностики ЗРП с целью устранения эффекта гипердиагностики. В то же время другое исследование выявило, что увеличение уровня VEGF на единицу в третьем триместре приводило к снижению вероятности ЗРП на 19 % [46].

При оценке силы ассоциации VEGF с развитием ЗРП в зависимости от срока гестации было выявлено, что при увеличении уровня VEGF как при ранней, так и при поздней форме вероятность развития ЗРП увеличивается. На основании полученных результатов можно предположить, что VEGF участвует в патогенезе как ранней, так и поздней форм ЗРП, являясь мощным фактором роста и играя важную роль в ангиогенезе маточно-плацентарного кровотока.

В проведенном исследовании был выявлен диагностический порог теста в качестве риска развития ЗРП, который составил $\geq 95,5$ пг/мл (чувствительность – 100 %, специфичность – 100 %, положительная прогностическая ценность – 100 %, отрицательная прогностическая ценность – 100 %). Уровень VEGF $\geq 95,5$

пг/мл в сыворотке крови при обнаружении по данным УЗИ «маловесного плода» может быть использован для дифференциальной диагностики ЗРП и МГВ с последующим решением вопроса о необходимости госпитализации в зависимости от полученного уровня VEGF. Это позволило бы уменьшить необоснованную госпитализацию в стационар. В настоящее время для антенатальной диагностики МГВ используется только УЗИ. При этом критериями для дифференциальной диагностики ЗРП и МГВ является отсутствие у МГВ нарушений кровотока по доплерометрии и предполагаемый вес 3–9 процентиля [34, 73, 99, 139, 143]. Нами не было найдено работ по количественным характеристикам уровня VEGF у беременных с МГВ.

По результатам проведенного исследования у пациенток с ЗРП статистически значимо чаще наблюдался уровень $VEGF \geq 95,5$ пг/мл ($p < 0,00001$). В работе Погореловой (2012) выявлено увеличение в сыворотке крови у беременных с ЗРП уровня VEGF до 1420,9 пкг/мл в I и до 3 150,1 пкг/мл во II триместрах беременности [11]. Другое исследование показало, что уровень VEGF выше у беременных с ЗРП по сравнению с физиологической беременностью в I триместре (994,26 и 935,97 пг/мл соответственно, $p = 0,220$) и во II триместре 1 115,43 и 1 082,36 пг/мл соответственно, $p = 0,673$). При этом экспрессия VEGF в материнской крови в течение III триместра у беременных с ЗРП была ниже, чем при физиологической беременности (911,53 и 1 115,17 соответственно, $p = 0,014$) [146]. Lascowska M. et al. обнаружили более высокие уровни VEGF у беременных с изолированной ЗРП (1356 пг/мл) по сравнению с физиологически протекающей беременностью (302 пг/мл), а также сочетанием ЗРП с преэклампсией (499 пг/мл) или изолированной преэклампсией (508 пг/мл), $p > 0,05$. Это, вероятно, объясняется тем, что у беременных с преэклампсией настолько выраженная эндотелиальная дисфункция, что механизм, вызывающий повышение VEGF, исчерпывается [93].

Имеются данные об уровне VEGF при разной степени плацентарной недостаточности в зависимости от срока гестации. Так, при субкомпенсированной плацентарной недостаточности его уровень составлял во II триместре 41,33 пг/мл,

в конце II – начале III триместра – 84 пг/мл, в III триместре – 276 пг/мл, при декомпенсированной плацентарной недостаточности – 67,12 пг/мл, 121 пг/мл и 141,6 пг/мл соответственно. Таким образом, автором сделано заключение о том, что при декомпенсированной плацентарной недостаточности происходит снижение повышенного уровня VEGF [16]. По всей видимости, это связано с истощением компенсаторных возможностей фетоплацентарной системы и неспособностью к дальнейшей экспрессии VEGF.

Нами было показано, что повышенный уровень VEGF одинаково хорошо диагностирует вероятность АГП на любом сроке гестации ($p = 0,5257757$). При этом единичное увеличение уровня VEGF на 1 пг/мл приводит к увеличению шансов АГП: ОШ 1,0134555 (95 % ДИ 1,0051987–1,0225453, $p < 0,05$) раза на сроке $< 32^{+0}$ недель и ОШ 1,0108260 (95 % ДИ 1,0001705–1,021645, $p < 0,05$) раза на сроке $\geq 32^{+0}$ недель. Таким образом, повышенный уровень VEGF ассоциирован с увеличением шансов развития АГП и не зависит от срока гестации. На основании полученных результатов можно предположить, что повышение уровня VEGF свидетельствует о декомпенсации плацентарной системы, проявляющейся в критическом состоянии плода, и как результат – АГП как при ранней, так и при поздней формах ЗРП.

В проведенном исследовании был выявлен диагностический порог теста вероятности антенатальной гибели плода, который составил ≥ 275 пг/мл (чувствительность – 92,3 %, специфичность – 94,3 %, положительная прогностическая ценность – 70,6 %, отрицательная прогностическая ценность – 98,8 %, точность). Следовательно, данная методика определения сывороточного уровня VEGF может быть применена как дополнительный критерий прогнозирования АГП. При этом в работах А. Н. Стрижакова (2018) описано, что на сроках более 23^{+0} недель гестации уровень VEGF ≥ 121 пг/мл является признаком декомпенсированной плацентарной недостаточности у беременных с ЗРП. При этом метод обладал чувствительностью 83 % и специфичностью 95 % [8]. Следует отметить, по данным литературы УЗИ имеет меньшую чувствительность – 70–93 %, не выявляя значительную долю детей с ЗРП [155].

Других значимых работ по изучению уровня VEGF у беременных с критическим состоянием плода и АГП нами найдено не было.

По результатам нашего исследования концентрация $VEGF \geq 275$ пг/мл указывает на высокий риск критического состояния плода. Следует отметить, что у 3 (23,1 %) пациенток с антенатальной гибелью плода не было выявлено никаких нарушений гемодинамики по данным доплерометрии. В работе Kanagawa T. показано, что из 322 плодов с ЗРП только 143 (44,41 %) имели ухудшение кровотока в СМА после 31 недели беременности, при этом кровоток в АП был в пределах нормы [71]. Соответственно, классификацию гемодинамических нарушений необходимо применять к решению вопроса о родоразрешении несколько ограниченно.

В нашей работе случаи антенатальной гибели плода были исключительно у пациенток с ЗРП: при ранней форме у 12 (70,59 %), при поздней ЗРП у 1 (3,03 %). Ранняя неонатальная смерть произошла у 3 (17,65 %) пациенток в группе с ранней ЗРП. По данным исследования Demirci O. неблагоприятный перинатальный исход чаще встречался в группе ранней ЗРП: АГП произошла у 88,89 %, ранняя неонатальная смерть у 90,91 % новорожденных [97]. При проведении анализа уровень VEGF у беременных с антенатальной гибелью плода был в 9,4 раза выше, чем в группе с физиологической беременностью ($p < 0,0001$). Имеются исследования, подтверждающие связь ЗРП с АГП [134]. В исследовании A. Ego отношение шансов между выявленной ЗРП и риском АГП составляло 1,4 (95 % ДИ, 0,9–2,3) [30].

В нашем исследовании при оценке силы ассоциации VEGF с развитием ВЖК у новорожденного без учета УЗИ и КТГ VEGF является статистически значимым предиктором развития ВЖК ($p = 0,0249405$). Но с учетом УЗИ и КТГ VEGF является незначимым предиктором ВЖК ($p = 0,1715069$). Таким образом, изолированная диагностическая ценность метода определения уровня VEGF в прогнозировании ВЖК низка и не может быть использована. Полученные данные соотносятся с данными нескольких исследований. Так, в работе Yue S. L. также выявлена статистически незначимая разница между уровнем VEGF у

новорожденных с повреждением головного мозга (ВЖК 3 и 4 степени) и без повреждения – 10,5 (2,9 –38,0) и 30,1 (19,7–46,1) соответственно, $p = 0,128$ [113]. Сопоставимые данные были получены Marsoosi V., выявившим, что такие показатели УЗИ, как нулевой или реверсный диастолический кровоток в АП является предиктором ВЖК, увеличивая вероятность ВЖК в 5 раз [147].

При анализе силы ассоциации уровня VEGF с оценкой новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни без учета УЗИ и КТГ и с поправкой на них VEGF является статистически значимым предиктором утяжеления состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. Таким образом, повышенный уровень VEGF может быть использован для диагностики утяжеления состояния новорожденного при рождении. Исследование 2009 года показало, что в модели логистической регрессии VEGF обратно коррелировал с баллами по шкале Апгар на 1 минуте жизни [157].

В проведенном исследовании был выявлен диагностический порог теста прогнозирования тяжелой асфиксии новорожденного, который составил ≥ 197 пг/мл (чувствительность – 81,0 %, специфичность – 91,1 %, положительная прогностическая ценность – 70,8 %, отрицательная прогностическая ценность – 94,7 %). Имеются данные, что уровень VEGF в пуповинной крови выше у младенцев с асфиксией по сравнению со здоровыми новорожденными ($p = 0,001$) [157].

Учитывая слабую силу ассоциации VEGF с потребностью новорожденного в кислороде как без учета УЗИ и КТГ ($p = 0,1216842$), так и с поправкой на них ($p = 0,9505019$) нецелесообразно использовать VEGF для прогнозирования потребности новорожденного в кислороде. Учитывая невысокие ROC-характеристики метода $VEGF \geq 125$ пг/мл в прогнозировании попадания новорожденного на ИВЛ (чувствительность составила 76,9 %, специфичность – 79,7 %, положительная прогностическая ценность – 40,0 %, отрицательная прогностическая ценность – 95,2 %) нецелесообразно использовать VEGF для прогнозирования попадания новорожденного на ИВЛ. Имеются несколько работ, описывающих влияние повышенного уровня VEGF, ассоциированного с

гипоксией, на альвеолярный эндотелий у животных с ЗРП [49, 88].

Имеются данные о рисках неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с ЗРП [48, 52, 59]. Однако о систематических исследованиях роли VEGF в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов сообщается редко. В этом исследовании выяснили роль VEGF в прогнозировании общего неблагоприятного перинатального исхода, который включает в себя антенатальную гибель плода, раннюю неонатальную смерть и рождение детей в состоянии тяжелой асфиксии. Доказали, что концентрация $VEGF \geq 197$ пг/мл в сыворотке крови может быть полезным маркером для прогнозирования общего неблагоприятного перинатального исхода (чувствительность – 80,8 %, специфичность – 95,9 %, положительная прогностическая ценность – 87,5 %, отрицательная прогностическая ценность – 93,4 %).

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что при ЗРП происходит неадекватная продукция и функционирование VEGF. Наиболее выраженные изменения со стороны выработки VEGF имеют место при декомпенсированной форме ЗРП, проявляющейся АГП. Таким образом, важность лабораторного определения VEGF не вызывает сомнений. Определение уровня VEGF предположительно является перспективным и эффективным методом прогнозирования в дополнение к УЗИ и КТГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненной работы показано, что течение беременности у женщин с ЗРП сопровождается дисбалансом факторов роста. Статистически значимые различия в уровне VEGF между всеми группами и подгруппами подтвердило различие патогенеза ранней и поздней форм ЗРП и его ассоциацию с продукцией факторов роста.

Сегодня очевидно, что ранняя ЗРП представляет собой более тяжелую форму. По данным проведенного исследования, при ранней ЗРП у беременных определяется повышенный уровень VEGF, что свидетельствует о неблагополучии ангиогенеза при данной форме ЗРП. При этом происходит интенсивная выработка сосудистых факторов роста, в частности VEGF, которая обусловлена прогрессированием нарушений ангиогенеза. Эндотелиальная дисфункция, ишемия и гипоксия, возникающая при ЗРП, стимулирует усиление ангиогенеза и усиливает выработку VEGF. Повышенную продукцию VEGF при ранней ЗРП, вероятно, следует рассматривать как попытку компенсаторной активности организма. Таким образом, нарушение нормального процесса ангиогенеза и сосу́дисто-эндотелиальная дезадаптация на сроках 22^{+0} – 31^{+6} недель гестации (I подгруппа) можно отнести к одному из важнейших составляющих патогенеза ранней формы ЗРП.

При поздней ЗРП нарушения плацентогенеза не происходит, и инвазия трофобласта происходит успешно. В основе патогенеза позднего фенотипа лежит вторичная плацентарная недостаточность, приводящая на стадии дисфункции плаценты к развитию субклинического уровня хронической гипоксии плода с дальнейшей задержкой его роста. Клинически состояние плода при поздней ЗРП субкомпенсировано. Этим объясняется не такой выраженный темп роста VEGF на этих сроках гестации. В сравнении с ранними сроками гестации, где попытки компенсации связаны с более мощной продукцией ФР, при поздней форме ЗРП уровень VEGF увеличивается не так значительно.

Интересен анализ уровня VEGF при физиологически протекающей

беременности и беременности, осложненной МГВ. Для нормального течения беременности уровень VEGF составлял $< 95,5$ пг/мл. При этом такой же уровень VEGF был и в группе с маловесным плодом. Таким образом, маловесность плода, возможно, не следует рассматривать как вариант патологии. Несмотря на малый вес плода по УЗИ при беременности с маловесным плодом, нарушений гемодинамики в этой группе выявлено не было. Соответственно, ангиогенез при данном фенотипическом варианте маловесности следует рассматривать как физиологический. При этом ввиду отсутствия надобности индукции ангиогенеза фактором роста, уровень VEGF не повышался. Вероятно, этим и объясняется отсутствие изменений уровня VEGF в этой группе.

В группе беременных с ЗРП уровень VEGF статистически выше, чем в группе беременных с МГВ. При этом повышенный уровень VEGF коррелировал со степенью задержки роста. Рост уровня VEGF у беременных с ЗРП при повторных определениях следует рассматривать как признак утяжеления степени задержки роста плода и необходимости более тщательного антенатального комплексного мониторинга.

На основании проведенного исследования была подтверждена роль VEGF в ангиогенезе и патогенезе ЗРП. Была выявлена более мощная продукция VEGF при ранней ЗРП по сравнению с поздней ЗРП. Маловесность плода, ассоциированную с отсутствием нарушений продукции VEGF и благоприятными перинатальными исходами, вероятно, следует рассматривать как вариант нормы. По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что наиболее выраженные изменения со стороны выработки VEGF имеют место при декомпенсированной плацентарной недостаточности и ЗРП – критическом состоянии плода.

В настоящее время УЗИ и КТГ являются основными методами для контроля состояния плода. Проведенное исследование показало необходимость определения уровня VEGF в дополнение к УЗИ и КТГ. Изучение динамики концентрации VEGF, а также его мониторинг в сыворотке крови при тяжелой форме ЗРП в сочетании с результатами УЗИ и КТГ даст более полную картину о внутриутробном состоянии плода в отношении риска антенатальной гибели

плода. Необходимо отметить, что информативность используемых методов оценки состояния плода при различных состояниях неодинакова, в связи с чем необходимо параллельное использование нескольких разнонаправленных методов.

По итогам проведенного исследования статистически обосновано добавление VEGF для прогнозирования ЗРП, антенатальной гибели плода, тяжелой асфиксии и общего неблагоприятного перинатального исхода. Также VEGF имел высокую диагностическую ценность в прогнозировании ЭНМТ при рождении на сроке $< 32^{+0}$ недель. Показана необоснованность добавления VEGF в модель прогнозирования ВЖК, потребности новорожденного в кислороде и ИВЛ.

Анализ литературных источников показал, что в настоящее время несмотря на множество исследований, посвященных ФР, отсутствуют фундаментальные работы по количественным характеристикам ФР при ЗРП. При этом роли VEGF в патогенезе развития ФПН и ЗРП посвящено большое количество исследований. Определение уровня VEGF в сыворотке крови следует рассматривать как дополнительный критерий в комплексном подходе прогнозирования, диагностики и тактики ведения ЗРП.

Вместе с тем, отсутствие эффективного лечения ЗРП ставит задачу своевременной диагностики данного состояния (в том числе и с МГВ), проведение динамического контроля состояния плода, своевременное родоразрешение и возможность лечения осложнений у новорожденных, что возможно в учреждениях III уровня.

Приведенные результаты исследования позволили нам обобщить данные о роли VEGF в патогенезе ЗРП и включить определение этого ФР в комплекс обследования и ведения беременных при ЗРП.

Учитывая полученные данные, целесообразно не дожидаться повышения уровня $VEGF \geq 275$ пг/мл как предиктора АГП, а уже при уровне $VEGF \geq 197$ пг/мл, ассоциированном с высоким риском общего неблагоприятного перинатального исхода, принимать решение о родоразрешении таких пациенток.

Разработан алгоритм ведения пациентов с диагностированным маловесным

плодом по УЗИ (Рисунок 4.1).

Беременная с маловесным плодом по УЗИ

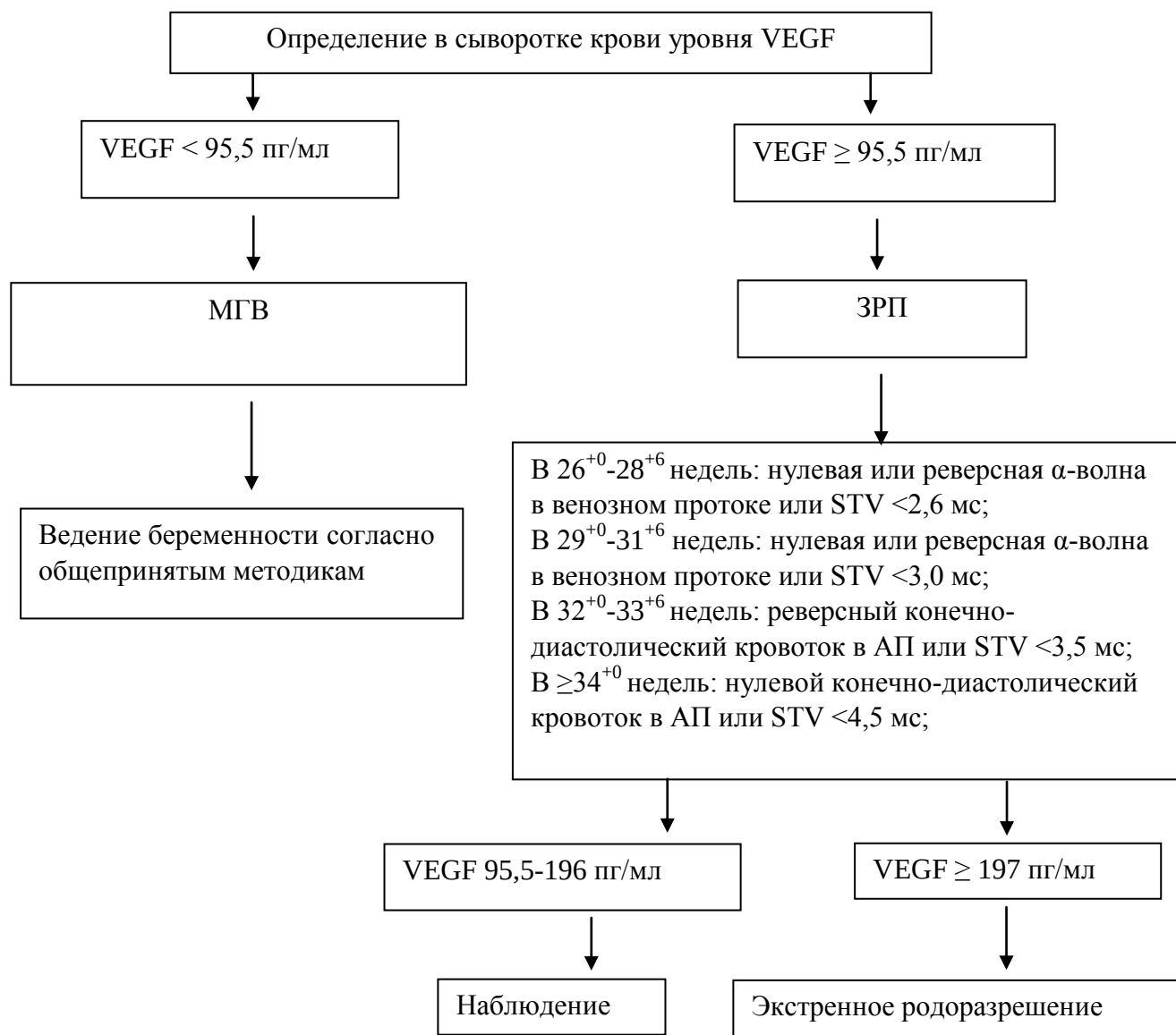


Рисунок 4.1 – Алгоритм ведения беременных с ЗРП с помощью лабораторного определения VEGF в сыворотке крови

В заключение необходимо отметить, что понимание патогенеза ЗРП и связанного с ним метода прогнозирования на основании анализа уровня VEGF позволят оптимизировать акушерскую тактику, снизив перинатальные потери и улучшив перинатальные исходы. Определение уровня VEGF следует

использовать как дополнительный тест в риске развития ЗРП, а также в оценке критического состояния и необходимости родоразрешения. На основании проведенного исследования были выявлены оптимальные пороговые значения VEGF в прогнозировании ЗРП, антенатальной гибели плода и общего неблагоприятного перинатального исхода.

ВЫВОДЫ

1. При изучении частоты осложнений беременности не выявлено статистически значимой разницы между беременными с малым для гестационного возраста плодом и задержкой роста плода в частоте отслойки хориона, респираторных инфекций, инфекций влагалища, анемии. Беременные I группы достоверно чаще по сравнению с другими группами страдали гестационным пиелонефритом ($p = 0,0001$) и обострением хронического цистита ($p < 0,0001$). Ранняя задержка роста плода по данным УЗИ проявлялась уже на сроке 25 (24; 25) недель, поздняя задержка роста плода – в 34 (33; 35) недели гестации в отличие от малого для гестационного возраста плода – на 31 (30; 31) и 36 (35; 36) неделях ($p = 0,0002$). Все живорожденные дети при ранней задержке роста плода (100 %) были рождены в состоянии асфиксии и все нуждались в ИВЛ. При поздней задержке роста плода в состоянии асфиксии родилось 75 % новорожденных, а потребность в искусственной вентиляции лёгких испытывали 15,6 % новорожденных. Случаи антенатальной гибели плода были исключительно у пациенток с задержкой роста плода, причем чаще при ранней форме (70,6 %) и реже при поздней задержке роста плода (3,0 %), $p < 0,0001$. Ранняя неонатальная смерть была зафиксирована исключительно у пациенток с ранней задержкой роста плода – (17,6 %), $p = 0,0347$.

2. У беременных с задержкой роста плода наблюдался достоверно более высокий уровень VEGF (310 (270; 508) пг/мл в I подгруппе, 174 (100,1; 214) пг/мл во II подгруппе) по сравнению с малым для гестационного возраста плодом (33 (31; 38) пг/мл и 78 (73; 86) пг/мл соответственно), $p < 0,00001$, что дает возможность включить данный показатель в комплексную оценку состояния плода при его маловесности.

3. У беременных при ранней задержке роста плода был обнаружен более высокий уровень VEGF в зависимости от степени задержки роста плода по сравнению с поздней ($p < 0,0001$). При ранней форме уровень VEGF при задержке роста плода I составил 200 (200–255) пг/мл, при задержке роста плода II – 280

(275–436) пг/мл, при задержке роста плода III – 480 (315–605) пг/мл. При поздней форме уровень VEGF при задержке роста плода I составил 100 (97–104,5) пг/мл, при задержке роста плода II – 180,1 (134,3–199) пг/мл, при задержке роста плода III – 184 (137,5–234) пг/мл.

4. Лабораторные значения $VEGF \geq 95,5$ пг/мл с 100,0 % чувствительностью, специфичностью, положительной прогностической ценностью, отрицательной прогностической ценностью указывают на риск развития задержки роста плода. Уровень $VEGF \geq 275$ пг/мл с высокой (более 90 %) чувствительностью, специфичностью, отрицательной прогностической ценностью указывают на риск развития антенатальной гибели плода. Уровень $VEGF \geq 197$ пг/мл с высокой (более 80 %) чувствительностью, специфичностью, положительной прогностической ценностью, отрицательной прогностической ценностью определяет общий неблагоприятный перинатальный исход, который включает в себя антенатальную гибель плода, раннюю неонатальную смерть и рождение детей в состоянии тяжелой асфиксии.

При уровне VEGF 95,5–196 пг/мл возможно дальнейшее пролонгирование беременности. Уровень $VEGF \geq 197$ пг/мл ассоциирован с высоким риском общего неблагоприятного перинатального исхода и критическим состоянием плода и свидетельствует о необходимости экстренного родоразрешения в связи с высоким риском антенатальной гибели плода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано беременным с задержкой роста плода в комплексное обследование включить определение VEGF в сыворотке крови.
2. Рекомендовано беременных с содержанием VEGF в сыворотке крови $\geq 95,5$ пг/мл госпитализировать в акушерский стационар для наблюдения и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.
3. При уровне VEGF ≥ 197 пг/мл в сыворотке крови рекомендовано экстренное родоразрешение в связи с высоким риском антенатальной гибели плода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГП	антенатальная гибель плода
АП	артерия пуповины
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВП	венозный проток
ЗРП	задержка роста плода
ИР	индекс резистентности
КТГ	кардиотокография
ЕР	естественные роды
ЕРП	естественные родовые пути
МА	маточные артерии
МГВ	малый для гестационного возраста плод
ОПН	отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ОРИТН	отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных
ПИ	пульсационный индекс
ПКС	плановое кесарево сечение
ПРПО	преждевременный разрыв плодных оболочек
ПССК	пиковая систолическая скорость кровотока
РДС	респираторный дистресс-синдром
СМА	средняя мозговая артерия
СРД	слабость родовой деятельности
ФР	фактор роста
ХАГ	хроническая артериальная гипертензия
ЦИ	церебральная ишемия
ЦНС	центральная нервная система
ЦПО	церебро-плацентарное отношение
ЧОНРП	частичная отслойка нормально расположенной плаценты
ЭКС	экстренное кесарево сечение

ЭНМТ	экстремально низкая масса тела
PlGF	плацентарный фактор роста
STV	кратковременная вариабельность сердечного ритма плода
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антенатальное метаболическое и эндокринное программирование при беременности высокого риска / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Ш. Ш. Байбулатова, И. М. Богомазова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 10. – С. 39–47. DOI: 10.18565/aig.2016.10.39-47.
2. Влияние пола плода на систему ангиогенных факторов и цитокинов у женщин во II-III триместрах физиологической и осложненной беременности / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Т. Н. Погорелова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 40–46.
3. Изучение динамики концентраций факторов ангиогенеза на протяжении физиологической беременности / Н. Ю. Яковлева, Е. Ю. Васильева, Е. С. Шелепова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 8. – С. 49–53. DOI: 10.18565/aig.2016.8.49-53.
4. Клинико-патогенетические варианты задержки роста плода различных сроков манифестации / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, М. С. Амосов, Э. М. Зуморина // Медицинский Совет. – 2021. – № 3. – С. 54–65. DOI 10.21518/2079-701X-2021-3-54-65
5. Клинические рекомендации МЗ РФ: Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). – Москва, 2021. – 65 с.
6. Клиническое значение предикторов преэклампсии, возможности прогнозирования преэклампсии / А. Е. Николаева, И. А. Кайка, Е. Ю. Юабова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 11. – С. 30–36. DOI: 10.18565/aig.2017.11.30-36.
7. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии / М. А. Курцер, М. Б. Шаманова, О. В. Синицина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 114–120. DOI: 10.18565/aig.2018.11.114-120.

8. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина, М. А. Карданова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 176 с.
9. Макаров, И. О. Задержка роста плода. Врачебная тактика / И. О. Макаров, Е. В. Юдина, Е. И. Боровкова. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 54 с.
10. Минаева, Е. А. Факторы риска и профилактика плацента-ассоциированных заболеваний / Е. А. Минаева, Р. Г. Шмаков // Гинекология. – 2021. – № 23 (3). – С. 236–240. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200960.
11. Молекулярные механизмы нарушения процессов ангиогенеза при беременности, осложненной задержкой роста плода / Т. Н. Погорелова, И. И. Крукиер, В. В. Авруцкая, Н. А. Друккер // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. – № 1. – С. 71–75.
12. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин / Н. А. Черепанова, Р. С. Замалеева, Л. И. Мальцева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1 (93). – С. 63–67.
13. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, О. И. Линева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 64–71. DOI: 10.18565/aig.2017.9.64-71.
14. Прогнозирование задержки роста плода у беременных с недеференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Е. Кан, Э. Ю. Амирасланов, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 22–26.
15. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска / А. Н. Стрижаков, М. М. Мирющенко, И. В. Игнатко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 7. – С. 34–44. DOI: 10.18565/aig.2017.7.34-44.
16. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности / А. Н. Стрижаков, Н. Е. Кушлинский, Е. В. Тимохина,

Т. В. Тарабина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 8 (4). – С. 5–11.

17. Роль генетически детерминированной патологии гемостаза плода в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности / Э. А. Нестерова, Н. В. Путилова, Т. Б. Третьякова, Л. А. Пестряева // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 58–62. DOI: 10.18565/aig.2017.9.58-62.

18. Роль генетически детерминированных особенностей энергетического обмена в формировании плацентарной недостаточности с исходом в синдром задержки роста плода / С. А. Ажибеков, Н. В. Путилова, Т. Б. Третьякова, Л. А. Пестряева // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 11. – С. 11–15. DOI: 10.18565/aig.2016.11.11-5.

19. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю. Э. Доброхотова, Л. В. Ганковская, И. В. Бахарева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 7. – С. 5–10.

20. Роль соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий / Т. Ю. Иванец, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 3. – С. 37–42. DOI: 10.18565/aig.2018.3.37-42.

21. Фартунина, Ю. В. Прогнозирование гипотрофии новорожденных у беременных с задержкой роста плода / Ю. В. Фартунина, Н. К. Вереина, В. Ф. Долгушина // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 3 (23). – С. 11–19. DOI 10.31684/25418475_2021_3_11.

22. Фомина, М. П. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями / М. П. Фомина, Т. С. Дивакова, Л. Д. Ржеуская // Медицинские новости. – 2014. – № 3. – С. 63–67.

23. Щербина, Н. А. Состояние системы «Мать – плацента – плод» при беременности, осложненной инфицированием плода / Н. А. Щербина, Л. А. Выговская // Акушерство и гинекология – 2016. – № 5. – С. 5–10. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.5-10>.

24. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele / P. Carmeliet, V. Ferreira, G. Breier [et al.] // *Nature*. – 1996. – Vol. 380 (6573). – P. 435–439. DOI: 10.1038/380435a0.
25. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction // *Obstet Gynecol.* – February. – 2019. – Vol. 133 (2). – P. e97–e109.
26. A compartment model of VEGF distribution in blood, healthy and diseased tissues / M. O. Stefanini, F. T. Wu, F. Mac Gabhann, A. S. Popel // *BMC Syst. Biol.* – 2008. – Vol. 2. – P. 77. DOI: 10.1186/1752-0509-2-77.
27. Angiogenic growth factor levels in maternal and fetal blood: correlation with Doppler ultrasound parameters in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction / D. Schlembach, W. Wallner, R. Sengenberger [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 29 (4). – P. 407–413. DOI 10.1002/uog.3930.
28. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction / D. Borrás, A. Perales-Puchalt, N. Ruiz Sacedón, A. Perales // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 34 (3). – P. 218–220. DOI: 10.3109/01443615.2013.834304.
29. AngiomiRs: potential biomarkers of pregnancy's vascular pathologies / L. M. Santa, L. Y. Teshima, J. V. Forero, A. O. Giraldo // *J. Pregnancy* – 2015. – P. 320386. DOI: 10.1155/2015/320386.
30. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study / A. Ego, I. Monier, K. Skaare, J. Zeitlin // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 55 (5). – P. 613–620. DOI 10.1002/uog.20414.
31. Antenatal placental assessment in the prediction of adverse pregnancy outcome after reduced fetal movement / L. E. Higgins, J. E. Myers, C. P. Sibley [et al.] // *PloS One*. – 2018. – Vol. 13 (11). – P. e0206533. DOI: 10.1371/journal.pone.0206533.

32. Appropriateness criteria assessment of fetal well-being / L. Simpson, N. J. Khatri, S. P. Deshmukh [et al.] // *J. Am. Coll. Radiol.* – 2016. – Vol. 13 (12). – P.1483–1493. DOI: 10.1016/j.jacr.2016.08.028.
33. Assessing the sensitivity of placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 at 36 weeks' gestation to predict small-for-gestational-age infants or late-onset preeclampsia: a prospective nested case-control study / T. MacDonald, C. Tran, T. J. Kaitu'u-Lino [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 354. DOI: 10.1186/s12884-018-1992-x.
34. Audette, M. C. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency / M. C. Audette, J. C. Kingdom // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 23 (2). – P. 119–125. DOI: 10.1016/j.siny.2017.11.004.
35. Ayres-de-Campos, D. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: cardiotocography / D. Ayres-de-Campos, C. Y. Spong, E. Chandrachud // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 131 (1). – P. 13–24. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.020.
36. Baschat, A. A. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus / A. A. Baschat // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 49. – P. 53–65. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009.
37. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants / A. E. Heazell, D. J. Hayes, M. Whitworth [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 5 (5). – P. Cd012245. DOI: 10.1002/14651858.CD012245.pub2.
38. Biomarkers of impaired placentation at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome / A. Ciobanov, S. Jabak, H. De Castro [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 54 (1). – P. 79–86. DOI: 10.1002/uog.20346.
39. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death / A. A. Moraitis, A. M. Wood, M. Fleming, G. C. S. Smith // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 124. – P. 274–283. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000388.

40. Brain growth gains and losses in extremely preterm infants at term / N. Padilla, G. Alexandrou, M. Blennow [et al.] // *Cereb. Cortex.* – 2015. – Vol. 25. – P. 1897–905. DOI: 10.1093/cercor/bht431.
41. Bridgett, S. RNA-Sequencing data supports the existence of novel VEGFA splicing events but not of VEGFA_{xxx}b isoforms / S. Bridgett, M. Dellett, D. A. Simpson // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 58. DOI: 10.1038/s41598-017-00100-3.
42. Brosens, I. A. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia / I. R. Brosens, W. B. Robertson, H. G. Dixon // *Obstet. Gynecol. Annu.* – 1972. – Vol. 1. – P. 177–191.
43. Burton, G. J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G. J. Burton, E. Jauniaux // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (2S). – P. S745–761. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
44. Calvo, P. M. Synaptic loss and firing alterations in Axotomized Motoneurons are restored by vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-B / P. M. Calvo, R. R. de la Cruz, A. M. Pastor // *Exp Neurol.* – 2018. – Vol. 304. – P. 67–81. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.03.004.
45. Cardiotocography and the evolution into computerised cardiotocography in the management of intrauterine growth restriction / C. Kouskouti, K. Regner, J. Knabl, F. Kainer // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 295 (4). – P. 811–816. DOI: 10.1007/s00404-016-4282-8.
46. Characterization of maternal plasma biomarkers associated with delivery of small and large for gestational age infants in the MIREC study cohort / P. Kumarathasan, G. Williams, A. Bielecki [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (11). – P. e0204863. DOI 10.1371/journal.pone.0204863.
47. Chen, D. B. Regulation of placental angiogenesis / D. B. Chen, J. Zheng // *Microcirculation.* – 2014. – Vol. 21 (1). – P. 15–25. DOI: 10.1111/micc.12093.
48. Comparative efficiency of measures of early fetal growth restriction for predicting adverse perinatal outcomes / M. G. Tuuli, A. Cahill, D. Stamilio [et al.] //

Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 117 (6). – P. 1331–1340. DOI 10.1097/AOG.0b013e31821ae239.

49. Compromised respiratory function in postnatal lambs after placental insufficiency and intrauterine growth restriction / B. J. Joyce, S. Louey, M. G. Davey [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2001. – Vol. 50 (5). – P. 641–649. DOI 10.1203/00006450-200111000-00018.

50. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure / S. J. Gordijn, I. M. Beune, B. Thilaganathan [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 48. – P. 333–339. DOI: 10.1002/uog.15884.

51. Cord blood biomarkers of vascular endothelial growth (VEGF and sFlt-1) and postnatal growth: a preterm birth cohort study / S. B. Voller, S. Chock, L. M. Ernst [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2014. – Vol. 90 (4). – P. 195–200. DOI 10.1016/j.earlhumdev.2014.01.003.

52. Coutinho, C. M. Stillbirth at term: Does size really matter? / C. M. Coutinho, K. Melchiorre, B. Thilaganathan // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 150 (3). – P. 299–305. DOI 10.1002/ijgo.13229.

53. DeVore, G. R. The importance of the CPR in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses / G. R. DeVore // *Am J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213. – P. 5–15. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.024.

54. Dunn, L. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome / L. Dunn, H. Sherrell, S. Kumar // *Placenta.* – 2017. – Vol. 54. – P. 68–75. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.02.006.

55. Early development of the human placenta and pregnancy complications / K. Haram, J. H. Mortensen, O. Myking [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33 (20). – P. 3538–3545. DOI: 10.1080/14767058.2019.1578745.

56. Early first trimester uteroplacental flow and the progressive disintegration of spiral artery plugs: new insights from contrast-enhanced ultrasound and tissue histopathology / V. H. J. Roberts, T. K. Morgan, P. Bednarek [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2017. – 32 (12). – P. 2382–2393. DOI: 10.1093/humrep/dex301.

57. Early onset fetal growth restriction / A. Dall'Asta, V. Brunelli, F. Prefumo [et al.] // *Matern Health Neonatol. Perinatol.* – 2017. – Vol. 3. – P. 2. DOI: 10.1186/s40748-016-0041-x.

58. Early restriction of placental growth results in placental structural and gene expression changes in late gestation independent of fetal hypoxemia / S. Zhang, P. Barker, K. J. Botting [et al.]. // *Physiol Rep.* – 2016. – 4 (23). – P. e13049. DOI: 10.14814/phy2.13049.

59. Early second-trimester fetal growth restriction and adverse perinatal outcomes / L. A. Temming, J. M. Dicke, M. J. Stout [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 130 (4). – P. 865–869. DOI 10.1097/AOG.0000000000002209.

60. 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 / F. Sergent, P. Hoffmann, S. Brouillet [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 68 (1). – P. 148 –156. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07442.

61. Etiology and perinatal outcome in periviable fetal growth restriction associated with structural or genetic anomaly / A. Dall'Asta, S. Girardelli, S. Usman [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 55 (3). – P. 368–374. DOI: 10.1002/uog.20368.

62. Evidence from the very beginning: endoglandular trophoblasts penetrate and replace uterine glands in situ and in vitro / G. Moser, G. Weiss, M. Gauster [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30 (12). – P. 2747–57. DOI: 10.1093/humrep/dev266.

63. Evidence of lower oxygen reserves during labour in the growth restricted human foetus: a retrospective study / S. Parisi, C. Monzeglio, R. Attini [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 209. DOI: 10.1186/s12884-017-1392-7.

64. Failure of decidualization and maternal immune tolerance underlies uterovascular resistance in intra uterine growth restriction / C. Dunk, M. Kwan, A. Hazan [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – P. 160. DOI: 10.3389/fendo.2019.00160.

65. Fetal cardiac function in late-onset intrauterine growth restriction vs small-for-gestational age, as defined by estimated fetal weight, cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler / M. Perez-Cruz, M. Cruz-Lemini, M. T. Fernandez [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46 (4). – P. 465–71. DOI: 10.1002/uog.14930.
66. Fetal growth and placental growth factor umbilical cord blood levels / Z. A. Broere-Brown, S. Schalekamp-Timmermans, V. W. V. Jaddoe, E. A. P. Steegers // *Fetal Diagn. Ther.* – 2018. – Vol. 43. – P. 26–33. DOI: 10.1159/000475547.
67. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians / C. Vayssière, L. Sentilhes, A. Ego [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 193. – P. 10–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021.
68. Fetal growth restriction: current knowledge / L. M. Nardoza, A. C. Caetano, A. C. Zamarian [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 295 (5). – P. 1061–1077. DOI: 10.1007/s00404-017-4341-9.
69. Fetal heart rate monitoring and neonatal outcome in a population of early- and late-onset intrauterine growth restriction / F. G. Esposito, S. Tagliaferri, A. Giudicepietro [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2019. – 45 (7). – P. 1343–1351. DOI: 10.1111/jog.13981.
70. Fetal heart rate monitoring using maternal abdominal surface electrodes in third trimester: can we obtain additional information other than CTG trace? / T. Fuchs, K. Grobelak, M. Pomorski, M. Zimmer // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 25 (2). – P. 309–316. DOI: 10.17219/acem/60842.
71. Fetal outcomes associated with the sequence of doppler deterioration in severely growth-restricted fetuses / T. Kanagawa, K. Ishii, R. Yamamoto [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2021. – Vol. 40 (11). – P. 2307–2315. DOI 10.1002/jum.15614.
72. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction / N. Melamed, A. Baschat, Y. Yinon [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 152 (Suppl 1). – P. 3–57. DOI: 10.1002/ijgo.13522.

73. Figueras, F. An integrated approach to fetal growth restriction / F. Figueras, E. Gratacos // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 38. – P. 48–58. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006.
74. First-trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction / N. Yu, H. Cui, X. Chen, Y. Chang // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 56 (3). – P. 358–361. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.01.009.
75. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction / F. Crovetto, S. Triunfo, F. Crispi [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 48 (3). – P. 340–8. DOI: 10.1002/uog.15879.
76. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women / L. Velauthar, M. N. Plana, M. Kalidindi [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 43 (5). – P. 500–507. DOI: 10.1002/uog.13275.
77. Ganzevoort, W. TRUFFLE Group. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study / W. Ganzevoort, N. Mensing Van Charante, B. Thilaganathan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 49 (6). – P. 694–695. DOI: 10.1002/uog.17511.
78. Ghaffari, S. Blood flow can signal during angiogenesis not only through mechanotransduction, but also by affecting growth factor distribution / S. Ghaffari, R. L. Leask, E. A. V. Jones [et al.] // *Angiogenesis.* – 2017. – 20 (3). – P. 373–384. DOI: 10.1007/s10456-017-9553-x.
79. Giussani, D. A. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms / D. A. Giussani // *J. Physiol.* – 2016. – Vol. 594 (5). – P. 1215–1230. DOI: 10.1113/JP271099.
80. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene / N. Ferrara, K. Carver-Moore, H. Chen [et al.] // *Nature.* – 1996. – Vol. 380 (6573). – P. 439–442. DOI: 10.1038/380439a0.

81. Immediate versus deferred delivery of the preterm baby with suspected fetal compromise for improving outcomes / S. J. Stock, L. Bricker, J. E. Norman, H. M. West // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 7 (7). – P. CD008968. DOI: 10.1002/14651858.CD008968.pub3.

82. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review / S. Meher, E. Hernandez-Andrade, S. N. Basheer, C. Lees // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46. – P. 398–404. DOI: 10.1002/uog.14818.

83. Impaired fetoplacental angiogenesis in growth restricted fetuses with abnormal umbilical artery doppler velocimetry is mediated by aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) / E. J. Su, H. Xin, P. Yin [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100 (1). – P. E30–E40. DOI: 10.1210/jc.2014-2385.

84. Implantation Window and Angiogenesis / M. P. Karizbodagh, B. Rashidi, A. Sahebkar [et al.] // *J. Cell Biochem.* – 2017. – Vol. 118 (12). – P. 4141–4151. DOI: 10.1002/jcb.26088.

85. International fetal and newborn growth consortium for the 21st century (INTERGROWTH-21st). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the fetal growth longitudinal study of the INTERGROWTH-21st Project / A. T. Papageorgiou, E. O. Ohuma, D. G. Altman [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384 (9946): 869–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61490-2.

86. Intrapartum magnesium sulfate is associated with neuroprotection in growth-restricted fetuses / E. L. Stockley, J. Y. Ting, J. C. Kingdom [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219 (6). – P. 606.e1–606.e8.

87. Intrauterine fetal growth restriction – screening model. Literature review / V. Stratieva, P. Chaveeva, M. Yankova, A. Shterev // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. – 2016. – Vol. 55 (6). – P. 31–35. DOI:10.1016/j.ajog.2018.09.010.

88. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep / P. J. Rozance, G. J. Sedorf, A. Brown [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2011. – Vol. 301 (6). – P. L860–L871. DOI 10.1152/ajplung.00197.2011.

89. Investigators pediatrics neurodevelopment at age 10 years of children born <28 weeks with fetal growth restriction / S. J. Korzeniewski, E. N. Allred, R. M. Joseph [et al.] – 2017. – Vol. 140 (5). – P. e20170697. DOI: 10.1542/peds.2017-0697.

90. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? / T. Stampalija, B. Arabin, H. Wolf [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 216 (5). – P. 521.e1–521.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.001.

91. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction / C. C. Lees, T. Stampalija, A. Baschat [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 56 (2). – P. 298–312. DOI: 10.1002/uog.22134.

92. Khalil, A. Role of uteroplacental and fetal Doppler in identifying fetal growth restriction at term / A. Khalil, B. Thilaganathan // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 38. – P. 38–47. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.003.

93. Lascowska, M. aVEGF-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. Research / M. Lascowska, K. Lascowska, J. Oleszczuk // *Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical.* – 2015. – Vol. 6 (2). – P. 319–325.

94. Li, Y. MicroRNA-206 predicts raised fetal growth retardation risk through the interaction with vascular endothelial growth factor in pregnancies / Y. Li, J. Liu // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99 (7). – P. e18897. DOI: 10.1097/MD.00000000000018897.

95. Longitudinal study of computerized cardiotocography in early fetal growth restriction / H. Wolf, B. Arabin, C. C. Lees [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 50 (1). – P. 71–78. DOI: 10.1002/uog.17215.

96. Martín-Estal, I. Intrauterine growth retardation (IUGR) as a novel condition of insulin-like growth / I. Martín-Estal, R. G. de la Garza, I. Castilla-Cortázar // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 170. – P. 1–35. DOI: 10.1007/112_2015_5001.

97. Maternal and fetal risk factors affecting perinatal mortality in early and late fetal growth restriction / O. Demirci, S. Selçuk, P. Kumru [et al.] // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 54 (6). – P. 700–4. DOI 10.1016/j.tjog.2015.03.006.

98. Maternal endothelial damage as a disorder shared by early preeclampsia, late preeclampsia and intrauterine growth restriction / S. Kwiatkowski, B. Dołęgowska, E. Kwiatkowska [et al.] // J. Perinat. Med. – 2017. – Vol. 45 (7). – P. 793–802. DOI: 10.1515/jpm-2016-0178.

99. McCowan, L. M. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy / L. M. McCowan, F. Figueras, N. H. Anderson // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 218 (2). – P. 855–868. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.004.

100. Medvedev, B. I. Possibilities of preeclampsia prevention / B. I. Medvedev, E. G. Syundyukova, S. L. Sashenkov // Modern problems of science and education. – 2017. – № 2 – P. 83–83.

101. Meta-analysis and systematic review to assess the role of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placenta growth factor ratio in prediction of preeclampsia: the SaPPPhirE study / S. Agrawal, A. S. Cerdeira, C. Redman, M. Vatish // Hypertension. 2018. – Vol. 71 (2). – P. 306–316. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10182.

102. Miller, S. L. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome / S. L. Miller, P. S. Huppi, C. Mallard // J. Physiol. – 2016. – Vol. 594 (4). – P. 807–823. DOI: 10.1113/JP271402.

103. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2 / C. J. Peach, V. W. Mignone, M. A. Arruda. [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19. – P. 1264. DOI: 10.3390/ijms19041264.

104. Morphological and histopathological changes in placentas of pregnancies with intrauterine growth restriction / V. Vişan, R. A. Balan, C. F. Costea [et al.] // Rom J. Morphol. Embryol. – 2020. – Vol. 61 (2). – P. 477–483. DOI 10.47162/RJME.61.2.17.

105. Morton, J. S. Mechanisms of uterine artery dysfunction in pregnancy complications / J. S. Morton, A. S. Care, S. T. Davidge // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2017. – P. 69 (6). – P. 343–359. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000468.

106. Moser, G. Implantation and extravillous trophoblast invasion: from rare archival specimens to modern biobanking / G. Moser, B. Huppertz // *Placenta*. – 2017. – Vol. 56. – P. 19–26. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.02.007.

107. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy / J. Espinoza, R. Romero, Y. Mee Kim [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2006. – Vol. 34 (6). – P. 447–458. DOI: 10.1515/JPM.2006.089.

108. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo, A. T. Papageorgiou, S. H. Kennedy, J. Villar // *BJOG*. – 2013. – Vol. 120 (6). – P. 681–694. DOI: 10.1111/1471-0528.12172.

109. Osol, G. Altered endothelial nitric oxide signaling as a paradigm for maternal vascular maladaptation in preeclampsia / G. Osol, N. L. Ko, M. Mandalà // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2017. – Vol. 19 (10). – P. 82. DOI: 10.1007/s11906-017-0774-6.

110. Osol, G. Plasticity of the maternal vasculature during pregnancy / G. Osol, N. L. Ko, M. Mandalà // *Annu Rev. Physiol.* – 2019. – Vol. 81. – P. 89–111. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114435.

111. Pang, V. Regulation of human feto-placental endothelial barrier integrity by vascular endothelial growth factors: competitive interplay between VEGF-A 165a, VEGF-A165b, PlGF and VE-cadherin / V. Pang, D. O. Bates, L. Leach // *Clinical science*. – 2017. – Vol. 131 (23). – P. 2763–2775. DOI: 10.1042/CS20171252.

112. Parameters influence on acceleration and deceleration capacity based on trans-abdominal ECG in early fetal growth restriction at different gestational age epochs / T. Stampalija, D. Casati, M. Montico [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 188. – P. 104–112. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.003.

113. Perinatal blood biomarkers for the identification of brain injury in very low birth weight growth restricted infants / S. L. Yue, A. C. Eke, D. Vaidya [et al.] // *J. Perinatol.* – 2021. – Vol. 41 (9). – P. 2252–2260. DOI 10.1038/s41372-021-01112-8.

114. Perinatal outcomes with normal compared with elevated umbilical artery systolic-to-diastolic ratios in fetal growth restriction / L. Maggio, J. D. Dahlke,

H. Mendez-Figueroa [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 125 (4). – P. 863–869. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000737.

115. Pijnenborg, R. Deep placentation / R. Pijnenborg, L. Vercruysse, I. Brosens // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25 (3). – P. 273–285. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.009.

116. Pijnenborg, R. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies / R. Pijnenborg, L. Vercruysse, M. Hanssens // *Placenta*. – 2006. – Vol. 27 (9-10). – P. 939–958. DOI: 10.1016/j.placenta.2005.12.006.

117. Placenta-derived angiogenic proteins and their contribution to the pathogenesis of preeclampsia / A. Pratt, F. Da Silva Costa, A. J. Borg [et al.] // *Angiogenesis*. – 2015. – Vol. 18 (2). – P. 115–123. DOI: 10.1007/s10456-014-9452-3.

118. Placental adaptations in growth restriction / S. Zhang, T. R. Regnault, P. L. Barker [et al.]. // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7 (1). – P. 360–389. Cross Ref Medline Google Scholar DOI: 10.3390/nu7010360.

119. Placental expression of angiogenesis-related genes and their receptors in IUGR pregnancies: correlation with fetoplacental and maternal parameters / G. Ravikumar, A. Mukhopadhyay, C. Mani [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 28. – P. 1–8. DOI 10.1080/14767058.2019.1593362.

120. Placental gene activity of significant angiogenetic factors in the background of intrauterine growth restriction / P. Kovács, A. Rab, I. Szentpéteri [et al.] // *Orv. Hetil.* – 2017. – Vol. 158 (16). – P. 612–617. DOI: 10.1556/650.2017.30622.

121. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction / S. Benton, L. McCowan, A. Heazell [et al.] // *Placenta*. – 2016. – Vol. 42. – P. 1–8. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.03.010.

122. Placental growth factor (PlGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses / H. R. Nejabati, Z. Latifi, T. Ghasemnejad [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 33 (9). – P. 668–674. DOI: 10.1080/09513590.2017.1318375.

123. Placental hypoxia during early pregnancy causes maternal hypertension and placental insufficiency in the hypoxic guinea pig model / L. P. Thompson, L. Pence,

G. Pinkas [et al.] // Biol. Reprod. – 2016. – Vol. 95 (6). – P. 128. DOI: 10.1095/biolreprod.116.142273.

124. Placental pathology in relation to uterine artery Doppler findings in pregnancies with severe intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler changes / K. Levytska, M. Higgins, S. Keating [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2017. – Vol. 34 (5). – P. 451–457. DOI: 10.1055/s-0036-1592347.

125. Poole, T. J. The role of FGF and VEGF in angioblast induction and migration during vascular development / T. J. Poole, E. B. Finkelstein, C. M. Cox / Dev. Dyn. – 2001. – Vol. 220 (1). – P. 1–17. DOI: 10.1002/1097-0177(2000)9999:9999<::AID-DVDY1087>3.0.CO;2-2.

126. Prediction of small-for-gestational age neonates: screening by maternal serum biochemical markers at 19–24 weeks // C. Lesmes, D. M. Gallo, R. Gonzalez [et al.] / Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 46 (3). – P. 341–9. DOI: 10.1002/uog.14899.

127. Preventable maternal risk factors and association of genital infection with fetal growth restriction / N. Vedmedovska, D. Rezeberga, U. Teibe [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2010. – Vol. 70 (4). – P. 291–298. DOI 10.1159/000314020.

128. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis / C. A. Vollgraff Heidweiller Schreurs, M. A. De Boer, M. W. Heymans [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 51 (3). – P. 313–322. DOI: 10.1002/uog.18809.

129. Programmed translational readthrough generates antiangiogenic VEGF-Ax / S. M. Eswarappa, A. A. Potdar, W. J. Koch [et al.] // Cell. – 2014. – Vol. 157 (7). – P. 1605–1618. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.033.

130. Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment / J. Pollheimer, S. Vondra, J. Baltayeva [et al.] // Front Immunol. – 2018. – Vol. 13 (9). – P. 2597. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02597.

131. Review: Neuroinflammation in intrauterine growth restriction / J. A. Wixey, K. K. Chand, P. B. Colditz [et al.] // Placenta. – 2017. – Vol. 54. – P. 117–124. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.11.012.

132. Risk of recurrent stillbirth: systematic review and meta-analysis / K. Lamont, N. W. Scott, G. T. Jones, S. Bhattacharya // *BMJ*. – 2015. – Vol. 350. – P. h3080. DOI: 10.1136/bmj.h3080.

133. Rizov, M. Molecular regulation and role of angiogenesis in reproduction / M. Rizov, P. Andreeva, I. Dimova // *Taiwan J Obstet Gynecol*. – 2017. – 56 (2). – P. 127–132. DOI: 10.1016/j.tjog.2016.06.019.

134. Robert, R. M. Examining the link between placental pathology, growth restriction, and stillbirth / R. M. Robert // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. – 2018. – Vol. 49. – P. 89–102. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2018.03.004.

135. Sarabipour, S. VEGF-A121a binding to Neuropilins – a concept revisited / S. Sarabipour, F. Mac-Gabhann // *Cell Adh. Migr*. – 2018. – Vol. 12 (3). – P. 204–214. DOI: 10.1080/19336918.2017.1372878.

136. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PLGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study / F. Gaccioli, U. Sovio, E. Cook [et al.] // *Lancet Child Adolesc. Health*. – 2018. – Vol. 2 (8). – P. 569–581. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30129-9.

137. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study / U. Sovio, I. R. White, A. Dacey [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386 (10008). – P. 2089–2097. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00131-2.

138. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history / A. Tsiakkas, N. Duvdevani, A. Wright [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2015. – Vol. 45 (5). – P. 591–598. DOI: 10.1002/uog.14811.

139. Sharma, D. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects / D. Sharma, S. Shastri, P. Sharma // *Clin. Med. Insights Pediatr*. – 2016. – Vol. 10. – P. 67–83. DOI: 10.4137 / CMPed.S40070.

140. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review / G. Banderali, A. Martelli, M. Landi [et al.] // *J. Transl. Med*. – 2015. – Vol. 13. – P. 327. DOI: 10.1186/s12967-015-0690-y.

141. Simons, M. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signaling / M. Simons, E. Gordon, L. Claesson-Welsh // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2016. – Vol. 17 (10). – P. 611–625. DOI: 10.1038/nrm.2016.87.
142. Small-molecule inhibition of TLR8 through stabilization of its resting state / S. Zhang, Z. Hu, H. Tanji [et al.] // *Nat. Chem. Biol.* – 2018. – Vol. 14 (1). – P. 58–64. DOI: 10.1038/nchembio.2518.
143. Temporal variation in definition of fetal growth restriction in the literature / I. M. Beune, A. Pels, S. J. Gordijn, W. Ganzevoort // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 53 (5). – P. 569–570. DOI: 10.1002/uog.19189.
144. The prediction of fetal death with a simple maternal blood test at 24–28 weeks: a role for angiogenic index-1 (PlGF/sVEGFR-1 ratio) / T. Chaiworapongsa, R. Romero, O. Erez [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217 (6). – P. 682. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.001.
145. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus / R. A. Pilliod, Y. W. Cheng, J. M. Snowden [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207 (4). – P. 318.e1–318.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.06.039.
146. The role and mechanism of asymmetric dimethylarginine in fetal growth restriction via interference with endothelial function and angiogenesis / Y. Dai, J. Zhang, R. Liu [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37 (5). – P. 1083–1095. DOI: 10.1007/s10815-020-01750-5.
147. The role of Doppler indices in predicting intra ventricular hemorrhage and perinatal mortality in fetal growth restriction / V. Marsoosi, F. Bahadori, F. Esfahani, M. Ghasemi-Rad // *Med. Ultrason.* – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 125–132.
148. The trophoblast plug during early pregnancy: a deeper insight / G. Weiss, M. Sundl, A. Glasner [et al.] // *Histochem Cell Biol.* – 2016. – Vol. 146 (6). – P. 749–756. DOI: 10.1007/s00418-016-1474-z.
149. Ting, J. Y. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age / J. Y. Ting, J. C. Kingdom, P. S. Shah // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (2S). – P. S818–S828. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.227.

150. TRUFFLE Investigators. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining computerized fetal heart rate analysis with ductus venosus Doppler: insights from the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe / T. Frusca, T. Todros, C. Lees, C. M. Bilardo // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (2). – P. 783–789. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.226.

151. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE) / E. Roma, A. Arnau, R. Berdala [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46 (4). – P. 391–397. DOI: 10.1002/uog.14915.

152. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal / R. Akolekar, A. Syngelaki, D. M. Gallo [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46 (1). – P. 82–92. DOI: 10.1002/uog.14842.

153. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review / I. Aditya, V. Tat, A. Sawana [et al.] // *J. Neonatal Perinatal Med.* – 2016. – Vol. 18. – № 9 (2). – P. 117–126. DOI: 10.3233/NPM-16915132.

154. Uterine artery doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction / M. A. Pedroso, K. R. Palmer, R. L. Hodges [et al.] // *RBJO Gynecol. Obstetr.* – 2018. – Vol. 40 (5). – P. 287–293. DOI: 10.1055/s-0038-1660777.

155. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy / R. Pijnenborg, J. M. Bland, W. B. Robertson, I. Brosens // *Placenta.* – 1983. – Vol. 4 (4). – P. 397–413. DOI: 10.1016/s0143-4004(83)80043-5.

156. Vascular endothelial growth factor-B acts as a coronary growth factor in transgenic rats without inducing angiogenesis, vascular leak, or inflammation / M. Bry, R. Kivelä, T. Holopainen [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – P. 1725–1733. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.957332.

157. Vascular endothelial growth factor in neonates with perinatal asphyxia / H. Aly, S. Hassanein, A. Nada [et al.] // *Brain Dev.* – 2009. – Vol. 31 (8). – P. 600–604. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.09.004.

158. Vascular endothelial growth factors: multitasking functionality in metabolism, health and disease / G. A. Smith, G. W. Fearnley, M. A. Harrison [et al.] // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2015. – Vol. 38 (4). – P. 753–763. DOI: 10.1007/s10545-015-9838-4.

159. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors / G. Neufeld, T. Cohen, S. Gengrinovitch, Z. Poltorak / *FASEB J.* – 1999. – Vol. 13 (1). – P. 9–22.

160. VEGF and sFLT-1 in serum of PIH patients and effects on the foetus / Y. Tang, W. Ye, X. Liu [et al.] // *Exp. Ther. Medv.* – 2019. – Vol. 17 (3). – P. 2123–2128. DOI: 10.3892/etm.2019.7184.

161. VEGFB/VEGFR1-induced expansion of adipose vasculature counteracts obesity and related metabolic complications / M. R. Robciuc, R. Kivelä, I. M. Williams [et al.] // *Cell Metab.* – 2016. – Vol. 23 (4). – 712–724. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.03.004.

162. VEGF isoforms have differential effects on permeability of human pulmonary microvascular endothelial cells / K. Ourradi, T. Blythe, C. Jarrett [et al.] // *Respir. Res.* – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 116. DOI: 10.1186/s12931-017-0602-1.

163. Wat, J. M. Molecular actions of heparin and their implications in preventing pre-eclampsia / J. M. Wat, M. C. Audette, J. C. Kingdom // *J. Thromb. Haemost.* – 2018. – Vol. 16 (8). – P. 1510–1522. DOI: 10.1111/jth.14191.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 2.1 – Схема дизайна исследования. С. 36
2. Рисунок 3.1 – Распределение уровня VEGF в группах. С. 60
3. Рисунок 3.2 – Коррелограмма показателей УЗИ и уровня VEGF в исследуемых группах. Значения и цветовая шкала соответствуют коэффициентам корреляции Спирмена. Белый цвет – $\rho > 0,05$ С. 63
4. Рисунок 3.3 – Сила ассоциации VEGF в утяжелении степени ЗРП без учета показателей УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа). С. 64
5. Рисунок 3.4 – Сила ассоциации VEGF в развитии ЗРП без учета показателей УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа). С. 65
6. Рисунок 3.5 – Сила ассоциации VEGF в развитии ЗРП на сроках $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель гестации. С. 66
7. Рисунок 3.6 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании ЗРП. С. 67
8. Рисунок 3.7 – Сила ассоциации VEGF в развитии АГП без учета показателей УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа). С. 69
9. Рисунок 3.8 – Сила ассоциации VEGF в развитии АГП на сроках $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель гестации. С. 70
10. Рисунок 3.9 – ROC-анализ диагностической модели без учета VEGF (слева) и с учетом VEGF (справа). С. 71
11. Рисунок 3.10 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании АГП. С. 72
12. Рисунок 3.11 – Сила ассоциации VEGF в рождении ребенка с ЭНМТ без учета ковариат (слева) и с поправкой на них (справа). С. 73
13. Рисунок 3.12 – Сила ассоциации VEGF в рождении ЭНМТ на сроке $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель гестации. С. 74
14. Рисунок 3.13 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании рождения ребенка с

ЭНМТ на сроке $< 32^{+0}$ недель.	С. 75
15. Рисунок 3.14 – Сила ассоциации VEGF в развитии ВЖК у новорожденного без учета УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа).	С. 77
16. Рисунок 3.15 – Сила ассоциации VEGF в оценке новорожденного по шкале Апгар на 1-й минуте жизни без учета УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа)	С. 78
17. Рисунок 3.16 – Сила ассоциации VEGF в оценке новорожденного по шкале Апгар на 5-й минуте жизни без учета УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа).	С. 79
18. Рисунок 3.17 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании тяжелой асфиксии новорожденного.	С. 80
19. Рисунок 3.18 – Эффект VEGF в потребности новорожденного в кислороде без учета ковариат (слева) и с поправкой на них (справа).	С. 82
20. Рисунок 3.19 – Сила ассоциации VEGF в потребности новорожденного в ИВЛ без учета УЗИ и КТГ (слева) и с поправкой на них (справа).	С. 83
21. Рисунок 3.20 – Сила ассоциации VEGF в потребности в ИВЛ на сроках $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель гестации.	С. 84
22. Рисунок 3.21 – ROC-анализ диагностической модели без учета VEGF (слева) и с учетом VEGF (справа).	С. 85
23. Рисунок 3.22 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании потребности новорожденного в ИВЛ.	С. 86
24. Рисунок 3.23 – Сила ассоциации VEGF в развитии общего неблагоприятного перинатального исхода без учета ковариат (слева) и с поправкой на них (справа).	С. 87
25. Рисунок 3.24 – ROC-анализ диагностической модели без учета VEGF (слева) и с учетом VEGF (справа).	С. 89

26.	Рисунок 3.25 – Сила ассоциации VEGF в развитии общего неблагоприятного перинатального исхода $< 32^{+0}$ и $\geq 32^{+0}$ недель гестации.	С. 90
27.	Рисунок 3.26 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании общего неблагоприятного перинатального исхода.	С. 91
28.	Рисунок 4.1 – Алгоритм ведения беременных с ЗРП с помощью лабораторного определения VEGF в сыворотке крови.	С. 107
29.	Таблица 3.1 – Клиническая характеристика обследованных женщин.	С. 48
30.	Таблица 3.2 – Осложнения течения беременности.	С. 50
31.	Таблица 3.3 – Структура показаний к кесарево сечению.	С. 51
32.	Таблица 3.4 – Характеристика новорожденных.	С. 53
33.	Таблица 3.5 – Особенности УЗИ и доплерометрии у пациенток исследуемых групп.	С. 56
34.	Таблица 3.6 – Особенности КТГ у пациенток исследуемых групп. ...	С. 59
35.	Таблица 3.7 – Уровень VEGF у женщин с ЗРП, МГВ и у здоровых женщин.	С. 61
36.	Таблица 3.8 – Пороговые значения VEGF по квантилям (слева направо: 10, 25, 50, 75, 90 перцентили) в прогнозировании ЗРП. ...	С. 68
37.	Таблица 3.9 – Пороговые значения VEGF по квантилям (слева направо: 10, 25, 50, 75, 90 перцентили) в прогнозировании АГП. ...	С. 73
38.	Таблица 3.10 – Пороговые значения VEGF по квантилям (слева направо: 10, 25, 50, 75, 90 перцентили) на сроке $< 32^{+0}$ недель в прогнозировании ЭНМТ.	С. 76
39.	Таблица 3.11 – Пороги VEGF по квантилям (слева направо: 10, 25, 50, 75, 90 перцентили) в прогнозировании тяжелой асфиксии.	С. 81
40.	Таблица 3.12 – Пороговые значения VEGF по квантилям (слева направо: 10, 25, 50, 75, 90 перцентили) в прогнозировании потребности новорожденного в ИВЛ.	С. 87

41. Таблица 3.13 – Пороговые значения VEGF по квантилям (слева направо: 10, 25, 50, 75, 90 перцентили) в прогнозировании общего неблагоприятного перинатального исхода. С. 92
42. Таблица 3.14 – Диагностическая ценность определения VEGF в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов. С. 93