

На правах рукописи

Ульянина Елена Валерьевна

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Фаткуллин Ильдар Фаридович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Замалеева Розалия Семеновна**

(Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии)

доктор медицинских наук, профессор **Долгушина Валентина Федоровна**

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии, г. Челябинск)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <http://ngmu.ru/dissertation/518>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. 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 (Макаров И. О., 2016; Resnik R., 2016; Wixey J. A., 2017). Задержка роста плода ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, гипертонической болезни, ожирения и метаболического синдрома в зрелом возрасте (Pisaneshi S., 2013; Ting J. Y., 2018).

Актуальность изучения проблемы ЗРП объясняется отсутствием на сегодняшний день специфической терапии, трудностями оценки состояния плода и четких критериев необходимости родоразрешения. 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, к 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) (Santa L. M., 2015; Thompson L. P., 2016). В связи с этим представляется актуальным исследование участия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в процессах образования сосудов и формирования адекватного маточно-плацентарного и фето-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 исследования. По-прежнему нерешенными остаются вопросы прогнозирования, диагностики, сроков и способов родоразрешения пациенток при ЗРП, а также дифференциальной диагностики ЗРП и малого для срока гестации плода (МГВ) –

конституционально малого плода с предполагаемым весом 3–9 перцентиля в сочетании с нормальными показателями кровотока по данным УЗ-доплерографии.

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 комплекса как важнейших факторов для физиологического течения беременности и адекватного развития плода.

Анализ литературы показал, что в настоящее время активно ведутся исследования, посвященные влиянию факторов роста (ФР) на развитие плацентарной недостаточности и ЗРП, однако отсутствуют работы по количественным характеристикам ФР в прогнозировании тяжести ЗРП и перинатальных исходов. 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 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 результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 6-м Общероссийском научно-образовательном семинаре «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения» (Казань, 2018), на симпозиуме «Современные тренды в акушерстве-гинекологии» (Казань, 2019), на 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 Казанского государственного медицинского университета (Казань, 2021).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования и основные рекомендации используются в работе акушерского отделения патологии беременности Городской клинической больницы № 7 (г. Казань) и в учебном процессе кафедры

акушерства и гинекологии им. проф. В. С. Груздева Казанского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 8 научных работ, в том числе 8 статей в журналах и изданиях, включенных 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.

Личное участие автора. Диссертационное исследование является самостоятельной работой автора по поиску и анализу данных литературы с дальнейшим формулированием актуальности, цели и задач, дизайна настоящего исследования. Планирование и дизайн работы проведены совместно с научным руководителем. Автор 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациенток и деление на группы. Все этапы исследования проводились на базе родильного дома № 1 Городской клинической больницы № 7 (г. Казань). При выполнении работы проводились сбор анамнеза, оценка течения беременности, УЗИ и доплерометрия, кардиотокография, определение количественных значений VEGF, оценивались состояние новорожденных по шкале Апгар и основные перинатальные исходы.

Общим неблагоприятным перинатальным исходом считались антенатальная гибель плода, ранняя неонатальная смерть, тяжелая асфиксия новорожденного, потребность новорожденного в ИВЛ.

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.

Были выделены 3 группы по 50 пациенток: I группа – с ЗРП, II группа – с МГВ, III группа – с физиологическим течением беременности.

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

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 %). 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 недель.

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).

Иммуноферментный анализ уровня VEGF в сыворотке крови. Специальный метод исследования (анализ VEGF) проводился в лаборатории «Центр современной медицины» (г. 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-A Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter, Вена, Австрия). 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°C . Непосредственно перед началом анализа образцы были разморожены при комнатной температуре.

Эхографическое и доплерометрическое исследования проводились всем женщинам, поступившим в стационар на сроках 22^{+0} – 39^{+0} недель беременности. Оценка диагностической ценности различных методов диагностики осуществлялась по основным перинатальным исходам – антенатальная гибель плода, ранняя неонатальная смерть, асфиксия средней и тяжелой степени тяжести, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), церебральная ишемия, внутрижелудочковые кровоизлияния.

Статистическая обработка результатов выполнялась на персональном компьютере с использованием программного обеспечения MS Excel v. 2010 и интегрированного пакета Statistica 10, включающих классические методы описательной статистики. При проведении статистического анализа, с учетом распределения в группах, чаще отличавшегося от нормального, определялся критерий согласия Пирсона, при описании центральной тенденции использовалась медиана, при описании вариабельности количественных данных – нижний и верхний квартили. Статистическим показателем служил критерий Уилкоксона. Для оценки и характеристики систематического изменения относительно друг друга рассчитывалась корреляционная зависимость – коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Для характеристики информативности диагностических методов исследования использовались операционные характеристики теста: чувствительность, специфичность, прогностичность положительного результата, прогностичность отрицательного результата. Для оценки ассоциации VEGF и исходов использовались модели с ковариатами. В качестве ковариат использовались нарушение гемодинамики и $STV < 4$. Для оценки ассоциации VEGF (с учетом и без учета коварит) с перинатальными исходами использовалась логистическая регрессия. Для анализа ассоциации уровня VEGF с упорядоченными категориальными исходами (степень тяжести ЗРП, оценка по шкале Апгар) использовалась модель пропорциональных шансов – proportional odds model. Для определения предсказательной способности теста использовался ROC-анализ (Receiver

Operator Characteristic). Результаты считались достоверными при уровне статистической значимости ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравниваемые группы по возрасту ($p = 0,7800$), ИМТ ($p = 0,9781$), по 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 не выявлено статистически значимой разницы между беременными с МГВ и ЗРП в частоте отслойки хориона, респираторных инфекций, инфекций влагалища, анемии. 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 ($p < 0,0001$).

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 ($p < 0,0001$).

Анализ перинатальных исходов показал, что они были лучше во II группе (с МГВ), чем в I группе (с ЗРП). Все 5/5 (100 %) живых детей при ранней ЗРП были рождены в состоянии тяжелой асфиксии и нуждались в ИВЛ. При поздней ЗРП в асфиксии тяжелой степени родились 1/32 (3,1 %) детей, в асфиксии средней степени 23/32 (69,7 %). Потребность в ИВЛ испытывали 5/32 (15,6 %) новорожденных. В ИВЛ нуждались и новорожденные, которые были рождены в умеренной асфиксии (при оценке по шкале Апгар 5–7 баллов). Случаи антенатальной гибели плода были исключительно у пациенток с ЗРП, причем чаще при ранней форме – у 12/17 (70,6 %), а при поздней форме – у 1/33 (3,0 %) ($p < 0,0001$). Ранняя неонатальная смерть была зафиксирована исключительно у пациенток с ранней ЗРП – 3/17 (17,6 %), $p = 0,0347$.

В проведенном исследовании были выявлены статистически значимые различия в уровне VEGF между всеми группами и подгруппами. Результаты лабораторного исследования уровня VEGF в сыворотке крови представлены на рисунке 1.

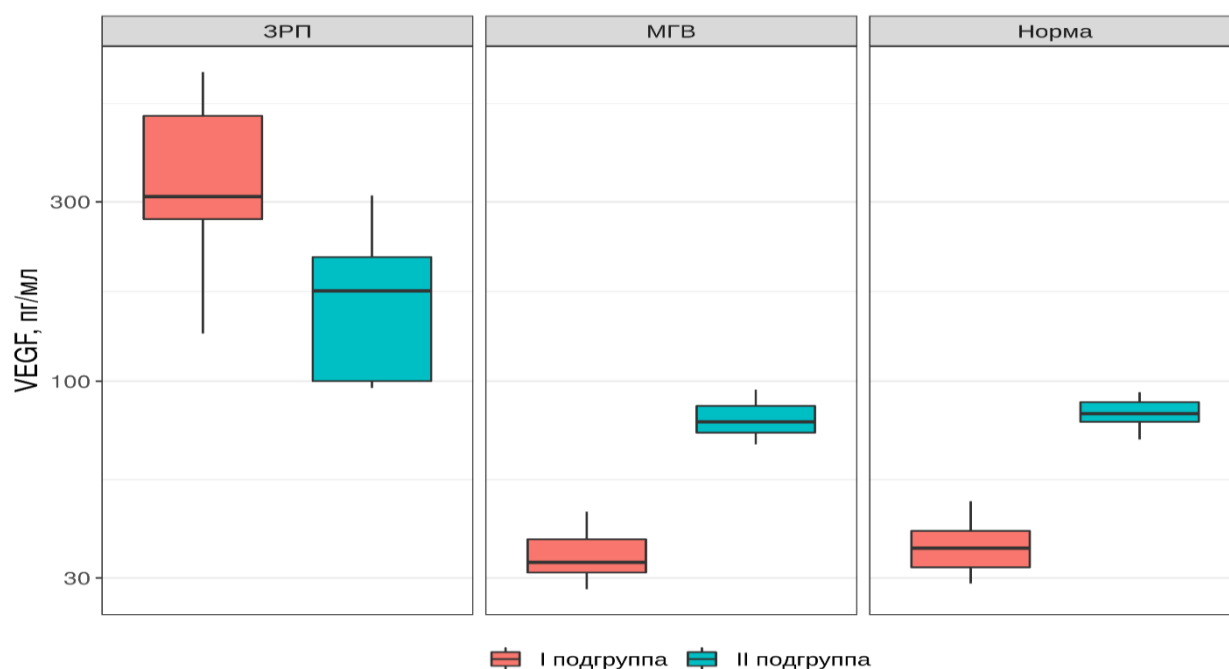


Рисунок 1 – Распределение уровня VEGF в группах

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 беременности ($Me = 36$ (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 процентиля) 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).

Таким образом, ранняя ЗРП характеризовалась более неблагоприятными перинатальными исходами и высоким уровнем VEGF по сравнению с поздней. 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 сосудисто-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.

Изучение корреляции между уровнем VEGF и степенью задержки роста плода продемонстрировало положительную связь: повышение уровня VEGF сопровождалось увеличением степени ЗРП ($r = 0,44$; $p < 0,0001$). Выявленная сильная положительная корреляционная связь VEGF со степенью ЗРП подчеркивает участие VEGF в патогенезе ЗРП и может служить

дополнительным диагностическим критерием в выборе рациональной акушерской тактики.

Была выявлена положительная корреляция между уровнем VEGF и кровотоком в МА: увеличение уровня VEGF сопровождается повышением пульсационного индекса в левой МА ($r = 0,36$; $p < 0,0001$) и правой МА ($r = 0,34$; $p < 0,0001$). Корреляция уровня VEGF была обнаружена лишь с показателями в МА (а не с показателями в АП, СМА и венозном протоке). 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. Вероятно, уровень VEGF начинает повышаться раньше, на доклиническом уровне, еще до присоединения нарушений кровотока в АП, СМА и венозном протоке по УЗИ.

Была обнаружена отрицательная корреляция с показателями кровотока при проведении доплерометрии и весом плода по УЗИ. Увеличение таких показателей, как пульсационный индекс в СМА ($r = -0,72$; $p < 0,0001$), пульсационный индекс в АП ($r = -0,58$; $p < 0,0001$), пульсационный индекс в левой МА ($r = -0,47$; $p < 0,0001$) и пульсационный индекс в правой МА ($r = -0,42$; $p < 0,0001$) сопровождается уменьшением веса плода по УЗИ. Выявленная отрицательная корреляционная связь с показателями кровотока и весом плода по УЗИ свидетельствует о связи нарушений гемодинамики и весом плода. Очевидно, что при повышении резистентности в артериях к плоду поступает меньшее количество питательных веществ и кислорода, и это приводит к его гипотрофии.

При патогистологическом исследовании последа I группы масса исследуемых плацент варьировала от 99 г до 464 г, при этом дефицит массы плаценты был обнаружен у 37 (74,0 %) женщин. Изучение корреляции между уровнем VEGF и массой плаценты показало отрицательную связь: была выявлена 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, интервеллузит, 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 ($r = 0,05$; $\rho = 0,7546$). У женщин III группы масса плаценты соответствовала норме. Найденная корреляционная связь VEGF с гипоплазией плаценты свидетельствует о фетоплацентарной недостаточности, возникающей при ЗРП.

При анализе отношения шансов (ОШ) развития ЗРП в зависимости от уровня VEGF выявлено, что при увеличении VEGF на 1 пг/мл шанс того, что исходом станет ЗРП, увеличивается: ОШ 1,865768 (95 % ДИ 1,227 031–2,831028), $p = 0,0040123$, без учета показателей УЗИ и КТГ, и ОШ 2,0750405 (95 % ДИ 1,2989989–3,667368), $p = 0,0098652$, с поправкой на них. Эти показатели достаточно наглядно отражают насколько риск развития ЗРП возрастает 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.

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 ($p = 0,9919970$). На основании полученных результатов можно предположить, что VEGF участвует в патогенезе как ранней, так и поздней форм ЗРП, являясь мощным фактором роста, и играет важную роль в ангиогенезе маточно-плацентарного кровотока.

С целью оценки диагностической эффективности количественного определения VEGF для выявления ЗРП был проведен ROC-анализ, который продемонстрировал, что определение уровня VEGF в сыворотке крови при пороговом значении $\geq 95,5$ пг/мл позволяет с чувствительностью 100 %, специфичностью 100 %, положительной прогностической ценностью 100 %,

отрицательной прогностической ценностью 100 % (AUC = 1; 95 % ДИ 1–1) прогнозировать развитие ЗРП (Рисунок 2).

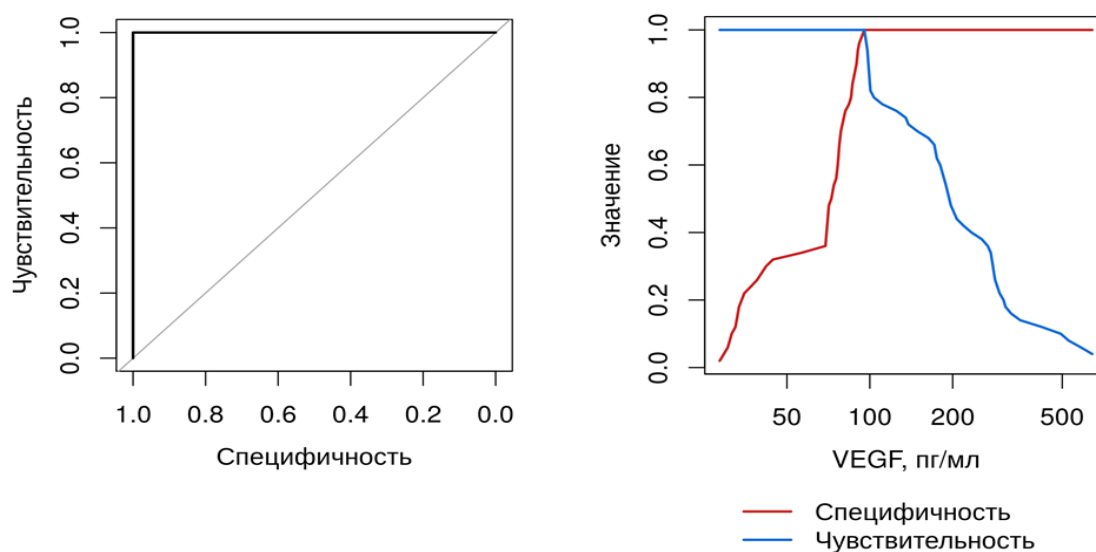


Рисунок 2 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании задержки роста плода

Следовательно, данная методика определения сывороточного уровня VEGF может быть применена как дополнительный критерий выявления женщин с ЗРП. 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.

По результатам проведенного исследования, уровень VEGF $\geq 95,5$ пг/мл статистически значимо чаще ($p < 0,00001$) наблюдался у пациенток с ЗРП и свидетельствовал о внутриутробном неблагополучии плода вне зависимости от срока гестации. В связи с этим, обнаружение у пациентов с ЗРП уровня VEGF $\geq 95,5$ пг/мл вне зависимости от результатов УЗИ и КТГ, вероятно, следует рассматривать как показание для госпитализации пациенток с целью обследования и динамического наблюдения за состоянием плода.

При анализе отношения шансов (ОШ) в развитии АГП в зависимости от уровня VEGF выявлено, что увеличение VEGF на 1 пг/мл шанс того, что

исходом станет АГП, увеличивается: ОШ 1,0164527 (95 % ДИ 1,0089957–1,022088), $p = 7,07 \times 10^{-5}$ без учета показателей УЗИ и КТГ и в 1,0094832 (95 % ДИ 1,0009728–1,0187654), $p = 0,0349814$ с учетом УЗИ и КТГ.

При оценке силы ассоциации VEGF с развитием АГП в зависимости от срока гестации было выявлено, что при увеличении уровня VEGF как при ранней, так и при поздней форме ЗРП вероятность АГП увеличивается ($p = 0,5257757$).

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.

С целью оценки диагностической эффективности количественного определения VEGF для выявления АГП был проведен ROC-анализ, который продемонстрировал, что определение уровня VEGF в сыворотке крови при пороговом значении ≥ 275 пг/мл позволяет с чувствительностью – 92,3 %, специфичностью – 94,3 %, положительной прогностической ценностью – 70,6 %, отрицательной прогностической ценностью – 98,8 % ($AUC = 0,9730327$; 95 % ДИ 0,9445464–1) прогнозировать АГП (Рисунок 3).

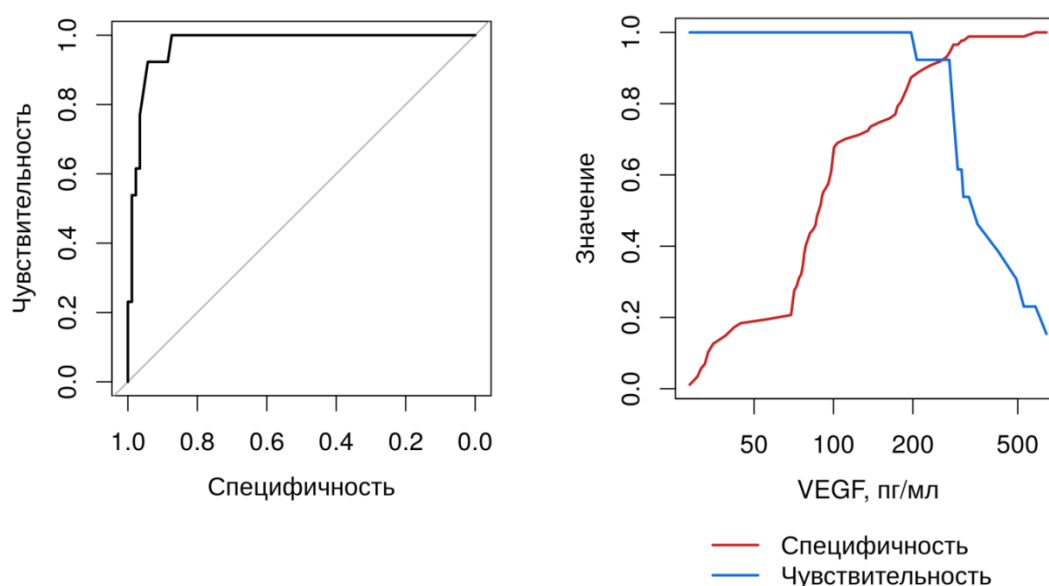


Рисунок 3 – Оценка диагностической эффективности определения уровня VEGF в прогнозировании антенатальной гибели плода

Определение уровня VEGF может быть использовано для диагностики критического состояния плода с ЗРП с последующим решением вопроса необходимости экстренного родоразрешения в зависимости от полученного уровня VEGF. Это позволило бы уменьшить антенатальные потери и улучшить перинатальные исходы.

При анализе отношения шансов (ОШ) в развитии общего неблагоприятного перинатального исхода в зависимости от уровня VEGF было выявлено, что при увеличении VEGF на 1 пг/мл шанс общего неблагоприятного перинатального исхода увеличивается: ОШ 1,0193180 (95 % ДИ 1,0120582–1,0274225), $p = 6e-07$, без учета УЗИ и КТГ, и ОШ 1,0166012 (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.

При оценке силы ассоциации VEGF с общим неблагоприятным перинатальным исходом в зависимости от срока гестации было выявлено, что при увеличении уровня VEGF как при ранней, так и при поздней форме ЗРП вероятность общего неблагоприятного перинатального исхода увеличивается ($p = 0,9055686$). Таким образом, повышенный уровень VEGF одинаково хорошо диагностирует вероятность общего неблагоприятного перинатального исхода на любом сроке гестации.

С целью оценки диагностической эффективности количественного определения VEGF для выявления общего неблагоприятного перинатального исхода был проведен ROC-анализ, который продемонстрировал, что определение уровня VEGF в сыворотке крови при пороговом значении ≥ 197 пг/мл позволяет с чувствительностью – 80,8 %, специфичностью – 95,9 %, положительной прогностической ценностью – 87,5 %, отрицательной прогностической ценностью – 93,4 % (AUC 0,8799376; 95 % ДИ 0,7696862–0,990189) прогнозировать общий неблагоприятный перинатальный исход (Рисунок 4).

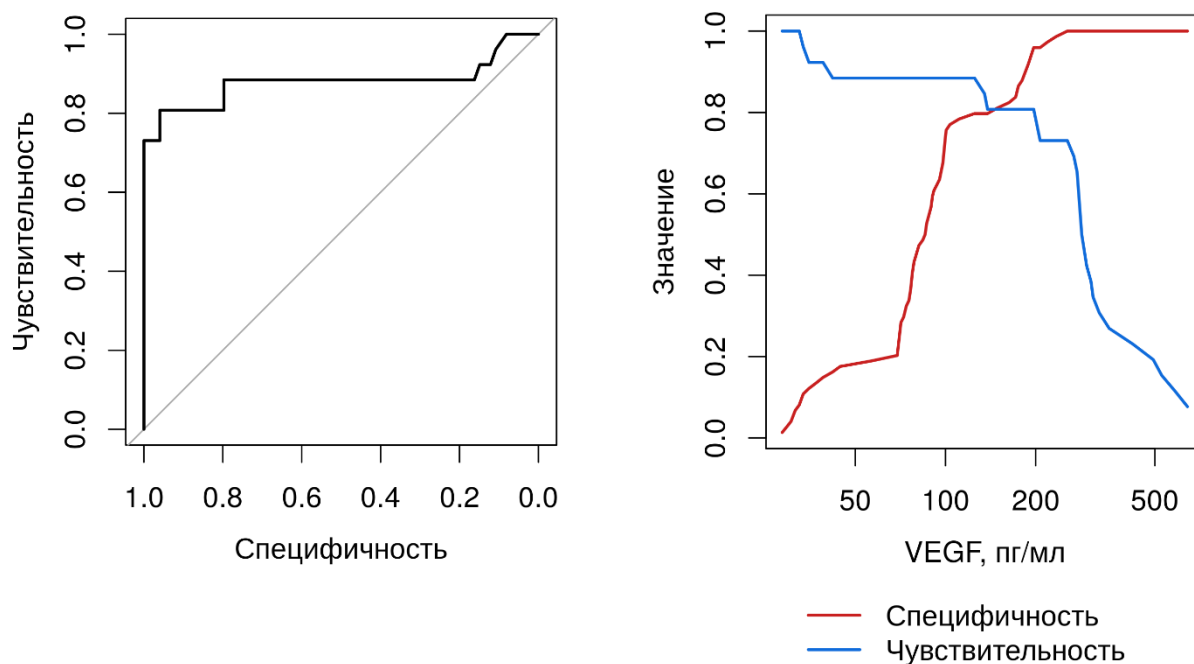


Рисунок 4 – ROC-анализ VEGF в прогнозировании общего неблагоприятного перинатального исхода

Следовательно, данная методика определения сывороточного уровня VEGF может быть применена как дополнительный критерий выявления пациентов с общим неблагоприятным перинатальным исходом.

Таким образом, данная методика может быть применена как дополнительный критерий выявления пациентов с риском развития ЗРП при $VEGF \geq 95,5$ пг/мл, общего неблагоприятного перинатального исхода при $VEGF \geq 197$ пг/мл и высокой вероятности антенатальной гибели плода при $VEGF \geq 275$ пг/мл. 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.

ВЫВОДЫ

1. При изучении частоты осложнений беременности не выявлено статистически значимой разницы между беременными с малым для гестационного возраста плодом и с 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 ультразвукового исследования 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 искусственной вентиляции легких. При поздней задержке роста плода в состоянии асфиксии родилось 75 % новорожденных, а потребность в искусственной вентиляции легких испытывали 15,6 % новорожденных. Случаи антенатальной гибели плода были исключительно у пациенток с задержкой роста плода, причем чаще при ранней форме (70,59 %) и реже при поздней задержке роста плода (3,03 %), $p < 0,0001$. Ранняя неонатальная смерть была зафиксирована исключительно у пациенток с ранней задержкой роста плода – (17,65 %), $p = 0,0347$.

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. 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 ≥ 275 пг/мл с высокой (более 90 %) чувствительностью, специфичностью, отрицательной прогностической ценностью указывают на риск развития антенатальной гибели плода. Уровень VEGF ≥ 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 ≥ 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 АГП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ульянина, Е. В.** Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода / **Е. В. Ульянина, И. Ф. Фаткуллин** // **Казанский медицинский журнал.** – 2015. – № 96 (2). – С. 220–224.
2. **Ульянина, Е. В.** Маркеры ангиогенеза и ультразвукового исследования в оценке степени тяжести синдрома задержки развития плода / **Е. В. Ульянина, И. Ф. Фаткуллин, Г. Р. Хайруллина** // **Вестник современной клинической медицины.** – 2016. – № 9 (5). – С. 79–82.
3. **Ульянина, Е. В.** Патология плаценты при задержке роста плода – эхографические и морфологические признаки критического состояния /

Е. В. Ульянина, Н. Р. Ахмадеев, Г. Р. Хайруллина // Казанский медицинский журнал. – 2016. – № 97 (6). – С. 869–873.

4. **Ульянина, Е. В.** Комплексный подход в диагностике синдрома задержки роста плода / **Е. В. Ульянина, Г. В. Акопян, Н. Р. Ахмадеев // Практическая Медицина. – 2018. – № 16 (6). – С. 52–55.**

5. **Ульянина, Е. В.** Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при синдроме задержки роста плода / **Е. В. Ульянина, Н. Р. Ахмадеев // Практическая Медицина. – 2018. – № 16 (6). – С. 151–154.**

6. **Ульянина, Е. В.** Перинатальные исходы и уровень сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода / **Е. В. Ульянина, И. Ф. Фаткуллин, Н. Р. Ахмадеев // Доктор.Ру Гинекология Эндокринология. – 2018. – № 10 (154). – С. 18–21.**

7. Ранняя и поздняя задержка роста плода. Дифференциальная диагностика, критерии неблагоприятного перинатального исхода / **Н. Р. Ахмадеев, Л. Е. Терегулова, Е. В. Ульянина, Д. Г. Ахмадеева // Дневник казанской медицинской школы. – 2019. – № 1 (23). – С. 158–163.**

8. Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода / **И. Ф. Фаткуллин, Н. Р. Ахмадеев, Е. В. Ульянина [и др.] // Доктор.Ру Гинекология. – 2020. – № 19 (8). – С. 44–48.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГП	– антенатальная гибель плода
ВП	– венозный проток
ЗРП	– задержка роста плода
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
КТГ	– кардиотокография
МГВ	– малый для гестационного возраста плод
МА	– маточные артерии
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
СМА	– средняя мозговая артерия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФР	– фактор роста
VEGF	– сосудистый эндотелиальный фактор роста