

*ПАРВАНА М. АЛИЕВА*  
**ГИПОКСИЯ ПЛОДА И МАТОЧНЫЙ КРОВОТОК У ПАЦИЕНТОВ  
 С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА**

Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им. А. Алиева,  
 Кафедра акушерства и гинекологии, г. Баку, Азербайджан

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.05.19>

*PARVANA M. ALIEVA*  
**FETAL HYPOXIA AND UTERINE BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH  
 FETAL GROWTH RETARDATION**

Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Training named after A. Aliyev,  
 Department of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

**SUMMARY**

Purpose: to assess fetal hypoxia and blood flow in the umbilical and middle cerebral arteries in fetal growth retardation (FGR). 97 pregnant women were examined, of which 77 had pregnancy complicated by FGR (main group), 20 women had pregnancy without complications (control group). The gestation period is 37-38 weeks. Measured blood gases (CO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub>), pH in the umbilical artery and vein. The systolic/diastolic ratio (S/D) was determined in the umbilical artery and middle cerebral artery (MCA); pulsation index (PI), resistance index (RI) and cerebroplacental ratio (CPR). FGR type 1 was diagnosed in 57.1% of cases, FGR type 2 in 42.9% of cases. The pH value in the umbilical artery and venous blood in the main group was on average significantly lower than in the control group (p<0.001, respectively). The average pO<sub>2</sub> level was reduced in the main group in the umbilical artery (p=0.009) and in the venous blood (p=0.002). The average value of pCO<sub>2</sub> in cord blood of the main group was significantly increased in arterial blood (p=0.035) and venous blood (p<0.001). The average values of S/D, PI and RI of the umbilical artery were significantly higher in the main group compared to the control (p<0.05). In MCA, the S/D indicator was lower (p=0.045). The CPR value in the main group was 28.7% lower than in the control group (p=0.086). In the main group, CPR correlated with all blood gases with an average, statistically significant relationship, and an average inverse relationship was noted with pCO<sub>2</sub> (r=-0.577, p=0.054). Doppler indices (PI, RI) of the umbilical and middle cerebral arteries, as well as the cerebro-placental ratio, should be measured during prenatal monitoring of pregnancies with IGR, and should be an integral part of the assessment of a fetus with growth retardation.

**Keywords:** Fetal growth restriction, blood gases, hypoxia, ultrasound doppler

Задержка роста плода – это осложнение беременности в виде патологического снижения роста плода, которое приводит к заболеваемости и перинатальной смертности [10,13]. Известно, что основной причиной задержки роста плода (ЗРП) является плацентарная недостаточность, которая связана со снижением снабжения плода кислородом и питательными веществами [9,16]. В плаценте проходит циркуляция крови матери и плода, а также обеспечение среды для обмена питательными веществами и газами между матерью и плодом и, как следствие, рост плода замедляется [9,16]. Ограничение роста плода наряду с плохой плацентацией, связано и с неполным ремоделированием маточно-плацентарных спиральных артерий, что подразумевает снижение маточно-плацентарного кровотока, тем самым ухудшая доставку кислорода и субстрата к плоду и замедляя траекторию его роста [2].

За последние несколько лет были разработаны и согласованы определения ЗРП, которые включают доплеровские индексы функции/дисфункции плаценты во время беременности, чтобы обеспечить более надежную оценку патологической ЗРП [5,6]. Этиология многих неблагоприятных последствий ЗРП возникает внутриутробно из-за гипоксии плода и недостатка питательных веществ, вторичных по отношению к дисфункции плаценты, при этом адаптация гемодинамики плода внутриутробно закладывает основу для изменения структуры и функций органов в неонатальном периоде и после него. Прогрессирующая тяжесть ЗРП, основанная на повышении

сопротивления маточно-плацентарных сосудов и аномалиях сердечного ритма плода, связана с усилением гипоксии плода и потенциальным повреждением его головного мозга [6]. Сообщается, что дети, рожденные после ЗРП, в дальнейшем подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Ограничение роста плода существенно увеличивает риск неблагоприятных перинатальных и отдаленных исходов. Однако, во многих случаях ЗРП остаются недиагностированными [11]. Следовательно, выявление ЗРП является неотъемлемым компонентом дородовой помощи.

Цель настоящего исследования оценить гипоксию плода и кровотоки в пупочной и средней мозговой артерии при задержке роста плода.

**Материал и методы исследования.** Всего обследовано 97 беременных женщин, из которых у 77 беременность осложнена ЗРП (основная группа), у 20 женщин беременность проходила без осложнений (контрольная группа). Срок беременности рассчитан по последней менструации и подтвержден ультразвуковым исследованием (УЗИ), проведенным между 11 и 13 неделями. Критерии включения в исследование: одноплодная беременность, осложненная беременность с ЗРП. Критерии исключения: беременные с гестационным сахарным диабетом, с пороками развития плода. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. От всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки гипоксии из сегмента пуповины брали образцы венозной и артериальной крови в гепаринизированные пробирки, которые были запечатаны и хранились на льду. Газы крови ( $\text{CO}_2$  и  $\text{pCO}_2$ ), pH измеряли с помощью анализатора газов крови портативной системы GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, США).

Задержка роста плода была определена с помощью УЗИ посредством повторных продольных измерений, которые свидетельствовали о снижении скорости роста плода. Также проводили измерение окружности живота ниже 10-го перцентиля референсных значений для плодов этого возраста, вместе со сдвигом кривой роста более чем на 40 центилей [12]. Для ультразвуковой доплерометрии использовался конвексный датчик 5 МГц (Voluson 730 Expert-GE Medical Systems). Площадь поперечного сечения (квадратные сантиметры) пупочной вены определяли на свободной петле пуповины путем отслеживания внутренней окружности сосуда [1]. Определены следующие показатели: отношение систолической/диастолической скорости (СДО) в пупочной артерии и средней мозговой артерии (СМА); пульсационный индекс (ПИ) и резистентный индекс (РИ). ПИ рассчитывали по следующей формуле: (пиковая систолическая скорость - конечно-диастолическая скорость)/усредненная по времени скорость, а РИ по формуле: (пиковая систолическая скорость - конечно-диастолическая скорость)/пиковая систолическая скорость. Цереброплацентарное соотношение (ЦПС) рассчитывали путем деления ПИ средней мозговой артерии / ПИ пупочной артерии [3].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программы SPSS (IBM SPSS 23.0, США). Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  SE. Различия между группами оценивались с использованием t-критерия Стьюдента и Хи-квадрат. Корреляции, описывающие силу и направление отношений между двумя переменными, оценивались с использованием корреляции Пирсона. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

**Результаты и их обсуждение.** Обследованные пациенты были в сроке беременности 37-38 недель. В основной группе у 44 (57,1%) пациентов диагностирован ЗРП 1-го типа, у 33 (42,9%) – ЗРП 2-го типа. Возраст беременных колебался в интервале 26-36 лет и в среднем существенных различий между группами не отмечалось (табл.1)

Как следует из данных табл. 1, ИМТ и паритет существенно не различались между группами. Преэклампсия и гестационная гипертензия наблюдались лишь у пациентов основной группы ( $p=0,040$  и  $p=0,049$  соответственно). В обеих группах ни одна женщина не курила. Оценка газового состава крови пуповины выявила значимые различия средних значений  $\text{pO}_2$  и  $\text{pCO}_2$  (табл.2).

Таблица 1. Характеристики беременных женщин групп исследования

Переменная	Основная группа (n=77)	Контрольная группа (n=20)		P
Средний возраст, лет	30,0±1,84	29,2±1,0	t=0,38	0,703
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,4±1,52	21,8±0,86	t=0,33	0,742
Паритет, n (%)				
Первородящие	41 (53,2)	11 (55,0)	χ <sup>2</sup> =0,02	0,889
Повторнородящие	36 (46,8)	9 (45,0)		
Преэклампсия, n (%)	14 (18,2)	0	χ <sup>2</sup> =4,250	0,040
Гестационная гипертензия, n (%)	13 (16,9)	0	χ <sup>2</sup> =3,899	0,049

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

Таблица 2. Средний уровень газов крови пуповины у пациентов групп исследования

Показатель	Основная группа (n=77)		Контрольная группа (n=20)	
	артерия	вена	артерия	вена
pH	7,15±0,03*	7,29±0,02*	7,26±0,0	7,40±0,01
pO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	16,4±1,3*	27,2±1,2*	21,3±1,3	34,2±1,9
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	54,2±3,2*	47,2±2,0*	44,8±3,0	38,8±1,4

Примечание: \* – разница статистически значима по сравнению с аналогичным показателем группы контроля (p<0,05-0,001)

Из представленных данных табл.2, значение pH в артерии пуповины и венозной крови в основной группе было в среднем статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (t=3,67, p<0,001 и t=4,92, p<0,001 соответственно). Средний уровень pO<sub>2</sub> также был значимо снижен в основной группе в артерии пуповины (t=2,67, p=0,009) и в венозной крови (t=3,11, p=0,002). Среднее значение pCO<sub>2</sub> в пуповинной крови основной группы статистически значимо отличалось от средней величины этого показателя группы контроля, повышено как в артериальной крови (t=2,14, p=0,035), так и в венозной крови (t=3,44, p<0,001).

Следовательно, у беременных с ЗРП по сравнению с контролем в артерии и вене пуповины значительно снижались средние значения pH, O<sub>2</sub> и повышалось содержание CO<sub>2</sub>.

Исследование показало, что средняя скорость пуповинного кровотока была значительно ниже у плодов с ЗРП по сравнению с контрольной беременностью (табл.3).

Таблица 3. Средний уровень доплеровских индексов у обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (n=77)		Контрольная группа (n=20)		t	P
	Артерия пуповины	СМА	Артерия пуповины	СМА		
СДО	3,28±0,44	4,49±0,38	2,32±0,11	3,60±0,21	2,12 2,05	p1=0,037* p2=0,045*
ПИ	1,12±0,14	1,41±0,42	0,83±0,04	1,40±0,24	1,99 0,02	p1=0,049* p2=0,983
РИ	0,70±0,08	0,82±0,20	0,53±0,02	0,78±0,15	2,06 0,16	p1=0,042* p2=0,873
ЦПС	1,24±0,26		1,73±0,11		1,74	0,086

Примечание: p1 – статистическая значимость различий показателей артерии пуповины между группами; p2 – статистическая значимость различий показателей СМА между группами; СМА – средняя мозговая артерия; ЦПС – цереброплацентарное соотношение; t - критерий

По данным табл.3, средние значения СДО, ПИ и РИ артерии пуповины были значительно выше в основной группе по сравнению с контролем (p<0,05). Доплеровские индексы СМА не показали существенных различий между обеими группами, за исключением показателя СДО (p=0,045). Величина ЦПС в основной группе была на 28,7% ниже, чем в контрольной группе (p=0,086). Выявлена корреляция между ЦПС и показателями газов артерии пуповины (табл. 4).

Таблица 4. Коэффициент корреляции между ЦПС и газами артерии пуповины у пациентов групп исследования

Показатель	Основная группа (n=77)		Контрольная группа (n=20)	
	r	p	r	p
pH	0,646	0,044	-0,505	0,058
pO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	0,638	0,051	-0,450	0,071
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	-0,577	0,054	-0,148	0,311

Корреляционный анализ показал среднюю, статистически значимую корреляцию ЦПС со всеми газами крови в основной группе, причем с pCO<sub>2</sub> отмечалась средняя обратная связь ( $r=-0,577$ ,  $p=0,054$ ). В группе контроля ЦПС коррелировал с газами крови обратной, статистически незначимой связью, причем с pH связь была средней, а с pO<sub>2</sub> и pCO<sub>2</sub> – слабой.

Таким образом, при беременности, осложненной задержкой роста плода, отмечалось снижение уровней pH и pO<sub>2</sub> у плода по сравнению с pCO<sub>2</sub>, который был значительно выше, что, как известно, приводит к гипоксии, которая является ведущей причиной заболеваемости и смертности плода при ЗРП. Наши результаты сопоставимы с данными других исследований [2,8,15]. Гипоксия плода активирует различные физиологические реакции и когда плод находится в состоянии гипоксии, его сердечно-сосудистая реакция включает перераспределение кровотока, что позволяет мозговым артериям расширяться, чтобы сохранить приток крови к головному мозгу [8].

Допплерометрия пуповинной артерии и СМА стала признанным методом мониторинга плода в акушерской практике. О степени перераспределения кровотока свидетельствовала ультразвуковая доплерография СМА. Этот эффект был назван “эффектом сохранения мозга” и проявляется в более низком значении ЦПС [8]. В общих чертах, ЗРП с доплеровскими изменениями гемодинамики показывает адаптацию плода к ситуации гипоксии и хроническому недоеданию вследствие плацентарной недостаточности. Данное изменение функции плаценты вызвано недостаточной инвазией трофобласта в спиральные артерии матери с неполным ремоделированием этих сосудов и, следовательно, дефицитом физиологической вазодилатации, которая возникает при нормальной беременности. Это явление можно контролировать, оценивая сопротивление маточных артерий, которое возрастает в случаях ограничения роста, связанного с плацентарным происхождением [7,8].

Цереброплацентарное соотношение отражает перераспределение кровотока плода на ранних стадиях плацентарной недостаточности. Общеизвестно, что патологическое ЦПС в III триместре должно способствовать более тщательному наблюдению за состоянием плода с повторным доплеровским исследованием. Использование сосудистых маркеров широко распространено для предотвращения дальнейшего ухудшения состояния, которое, в свою очередь, может привести к тяжелой внутриутробной заболеваемости и смертности [17]. Цереброплацентарное соотношение является довольно точным при оценке плодов с задержкой роста и является полезным показателем гипоксемии плода, сочетающим увеличение артерии пуповины [14]. Отмечается, что низкий уровень ЦПС, даже у плодов с нормальной массой, может быть признаком гипоксемии и плацентарной недостаточности [7]. Существует мнение, что этот индекс значительно более чувствителен, чем ПИ пуповинной и ПИ средней мозговой артерии в отдельности [8]. В нашем исследовании низкий уровень ЦПС положительно коррелировал с pH и pO<sub>2</sub> артерии пуповины ( $r=0,646$ ,  $p=0,044$  и  $r=0,638$ ,  $p=0,051$  соответственно).

**Заключение.** Результаты нашего исследования подтвердили то, что предпочтительным методом понимания и оценки ЗРП является ультразвуковое доплеровское исследование. Допплеровские индексы (ПИ, РИ) пуповинной и средней мозговой артерии, а также цереброплацентарное соотношение целесообразно измерять во время пренатального мониторинга беременностей с ЗРП, и они должны быть неотъемлемой частью оценки плода с задержкой роста.

#### Список литературы:

1. Barbieri M, Zamagni G, Fantasia I, Monasta L, Lo Bello L, Quadrifoglio M, et al. Umbilical Vein Blood Flow in Uncomplicated Pregnancies: Systematic Review of Available Reference Charts and

- Comparison with a New Cohort. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(9):3132. doi: 10.3390/jcm12093132.
2. Cetin I, Taricco E, Mandò C, Radaelli T, Boito S, Nuzzo AM, et al. Fetal Oxygen and Glucose Consumption in Human Pregnancy Complicated by Fetal Growth Restriction. *Hypertension*. 2020;75:748–754. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13727.
  3. Ciobanu A, Wright A, Syngelaki A, Wright D, Akolekar R, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(4):465-472. doi: 10.1002/uog.20157.
  4. D'Agostin M, Di Sipio Morgia C, Vento G, Nobile S. Long-term implications of fetal growth restriction. *World J Clin Cases*. 2023;11(13):2855-2863. doi: 10.12998/wjcc.v11.i13.2855.
  5. Ganju S, Dhiman B, Sood N. Correlation of abnormal umbilical artery Doppler Indices and mode of delivery in intrauterine growth restriction. *Trop J Obstet Gynaecol*. 2019;36:403-7. doi: 10.4103/TJOG.TJOG\_79\_19.
  6. Gumina DL, Su EJ. Mechanistic insights into the development of severe fetal growth restriction. *Clinical Science*. 2023;137(8), 679-695. doi: 10.1042/CS20220284.
  7. Jamal A, Marsoosi V, Sarvestani F, Hashemi N. The correlation between the cerebroplacental ratio and fetal arterial blood gas in appropriate-for-gestational-age fetuses: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(9):821-826. doi: 10.18502/ijrm.v19i9.9714.
  8. Kaur T, Bhatt RK. The predictive role of color doppler sonography in evaluating hypoxia and acidosis in intrauterine growth restriction fetuses: correlation with arterial blood gas analysis. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2020;9:1119-23. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20200886.
  9. Lane SL, Doyle AS, Bales ES, Lorca RA, Julian CG, Moore LG. Increased uterine artery blood flow in hypoxic murine pregnancy is not sufficient to prevent fetal growth restriction. *Biology of Reproduction*. 2020;102(3):660–670. doi: 10.1093/biolre/ioz208.
  10. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front. Endocrinol*. 2019;10:55. doi: 10.3389/fendo.2019.00055
  11. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:S855–68. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.004.
  12. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int/ Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;152(S1):3-57. doi: 10.1002/ijgo.13522.
  13. Moore LG, Wesolowski SR, Lorca RA, Murray AJ, Julian CG. Why is human uterine artery blood flow during pregnancy so high? *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2022; 323(5): R694-R699. doi: 10.1152/ajpregu.00167.202.
  14. Sirinoglu HA, Atakir K, Özdemir S, Konal M, Mihmanlı V. Middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratios in pregnancy with fetal growth restriction regarding negative perinatal outcomes. *J Surg Med*. 2022;6(9):788-791. doi: 10.28982/josam.7319.
  15. Sutovska H, Babarikova K, Zeman M, Molcan L. Prenatal Hypoxia Affects Foetal Cardiovascular Regulatory Mechanisms in a Sex- and Circadian-Dependent Manner: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(5):2885. doi: 10.3390/ijms23052885.
  16. Zegarrra RR, Dall'Asta A, Ghi T. Mechanisms of Fetal Adaptation to Chronic Hypoxia following Placental Insufficiency: A Review. *Fetal Diagn Ther*. 2022;49(5-6): 279–292. doi: 1159/000525717.
  17. Zohav E, Zohav E, Rabinovich M, Alasbah A, Shenhav S, Sofer H, et al. Third-trimester Reference Ranges for Cerebroplacental Ratio and Pulsatility Index for Middle Cerebral Artery and Umbilical Artery in Normal-growth Singleton Fetuses in the Israeli Population. *Rambam Maimonides Med J*. 2019;10(4):e0025. doi: 10.5041/RMMJ.10379.

*პარვანა მ. ალიევა*  
**ნაყოფის ჰიპოქსია და საშვილოსნოს სისხლის ნაკადი ნაყოფის პაციენტებში**  
**ზრდის ჩამორჩენით**  
 აზერბაიჯანის ექიმთა დახელოვნების სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი,  
 მენ-გინეკოლოგიის კათედრა, ბაქო, აზერბაიჯანი

**რეზიუმე**

კვლევის მიზანი: ნაყოფის ჰიპოქსიის და სისხლის ნაკადის შეფასება ჭიპის და შუა ცერებრალურ არტერიებში, ნაყოფის ზრდის შეფერხების დროს (FGR). გამოიკვლიეს 97 ორსული, საიდანაც 77 ორსული იყო გართულებული FGR-ით (მთავარი ჯგუფი), 20 ორსული გართულებების გარეშე (საკონტროლო ჯგუფი); ორსულობის პერიოდი 37-38 კვირა. ჭიპის არტერიასა და ვენაში განისაზღვრა CO<sub>2</sub> და pCO<sub>2</sub>, pH; ჭიპის არტერიაში და შუა ცერებრალურ არტერიაში სისტოლური/დიასტოლური თანაფარდობა; პულსაციის ინდექსი, წინააღმდეგობის ინდექსი და ცერებროპლაცენტური თანაფარდობა.

*ПАРВАНА М. АЛИЕВА*  
**ГИПОКСИЯ ПЛОДА И МАТОЧНЫЙ КРОВОТОК У ПАЦИЕНТОВ**  
**С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА**

Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им. А. Алиева,  
 Кафедра акушерства и гинекологии, г. Баку, Азербайджан

**РЕЗЮМЕ**

Цель: оценить гипоксию плода и кровоток в пупочной и средней мозговой артерии при задержке роста плода (ЗРП). Обследовано 97 беременных женщин, из которых у 77 беременность осложнена ЗРП (основная группа), у 20 женщин беременность проходила без осложнений (контрольная группа). Срок беременности 37-38 недель. Измерены газы крови (CO<sub>2</sub> и pCO<sub>2</sub>), pH в пуповинной артерии и вене. Определены систолическое/диастолическое отношение (СДО) в пупочной артерии и средней мозговой артерии (СМА); пульсационный индекс (ПИ), резистентный индекс (РИ) и цереброплацентарное соотношение (ЦПС). В 57,1% случаев диагностирован ЗРП 1-го типа, в 42,9% случаев - ЗРП 2-го типа. Значение pH в артерии пуповины и венозной крови в основной группе было в среднем значительно ниже, чем в контрольной группе (p<0,001 соответственно). Средний уровень pO<sub>2</sub> снижен в основной группе в артерии пуповины (p=0,009) и в венозной крови (p=0,002). Среднее значение pCO<sub>2</sub> в пуповинной крови основной группы значительно повышен в артериальной крови (p=0,035) и венозной крови (p<0,001). Средние значения СДО, ПИ и РИ артерии пуповины были значительно выше в основной группе по сравнению с контролем (p<0,05). В СМА показатель СОД был ниже (p=0,045). Величина ЦПС в основной группе была на 28,7% ниже, чем в контрольной группе (p=0,086). В основной группе ЦПС коррелировал со всеми газами крови средней, статистически значимой связью, причем с pCO<sub>2</sub> отмечалась средняя обратная связь (r=-0,577, p=0,054). Допплеровские индексы (ПИ, РИ) пуповинной и средней мозговой артерии, а также церебро-плацентарное соотношение целесообразно измерять во время пренатального мониторинга беременностей с ЗРП, и они должны быть неотъемлемой частью оценки плода с задержкой роста.

