

# Клинические аспекты формирования синдрома задержки развития плода

Н.Г.Бухтуева<sup>1</sup>, Н.М.Пасман<sup>1</sup>, М.Ю.Денисов<sup>✉1</sup>, А.Н.Дробинская<sup>1,2</sup>, А.В.Колесникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет». 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1». 630047, Россия, Новосибирск, ул. Залесского, д. 6

✉mi.den@mail.ru

Синдром задержки развития плода считается основным фактором, определяющим неблагоприятные постнатальные исходы, оказывающие влияние на состояние здоровья детей в последующие годы.

**Цель исследования** – изучить основные предрасполагающие факторы формирования синдрома задержки развития плода и перинатальные последствия данного акушерского осложнения.

**Материалы и методы.** Проведен проспективный анализ течения беременности, родов и постнатальных исходов у 150 женщин, поступивших для родоразрешения. Исследуемым беременным и младенцам проведено клинко-инструментальное обследование. Установлено, что тромбофилии, ожирение, хронические вирусные инфекции и резус-отрицательный тип крови являются основными факторами, приводящими к формированию синдрома задержки развития плода, выявлен основной немодифицируемый фактор риска рождения незрелого маловесного ребенка – поздняя реализация репродуктивной функции женщины. У новорожденных и детей первых месяцев жизни последствиями изучаемого синдрома были нарушения функционирования желудочно-кишечного тракта в форме транзиторной непереносимости лактозы, нарушений акта дефекации.

**Ключевые слова:** синдром задержки развития плода, маловесный ребенок, незрелость пищеварительной системы, непереносимость лактозы.

**Для цитирования:** Бухтуева Н.Г., Пасман Н.М., Денисов М.Ю. и др. Клинические аспекты формирования синдрома задержки развития плода. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 2: 51–54.

## Clinical aspects of the formation of fetal growth retardation

N.G.Bukhtueva<sup>1</sup>, N.M.Pasman<sup>1</sup>, M.Yu.Denisov<sup>✉1</sup>, A.N.Drobinskaya<sup>1,2</sup>, A.V.Kolesnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk National Research State University. 630090, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Pirogova, d. 1;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №1. 630047, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Zaleskogo, d. 6

✉mi.den@mail.ru

Fetal growth retardation is considered to be the main determinant of the unfavorable postnatal outcomes that determine the health status of children in the following years.

**The purpose of research** – to study the main predisposing factors of fetal growth retardation and perinatal consequences of obstetric complications.

**Materials and methods.** A prospective analysis of the course of pregnancy, childbirth and postnatal outcomes was done for 150 women admitted for parturition. Clinical and instrumental examination was conducted for researched pregnant women and infants. It was established that thrombophilia, obesity, chronic viral infections and Rh-negative blood type are the main factors leading to the formation of fetal growth retardation. Late realization of the female reproductive function was identified as the main non-modifiable risk factor for immature low-weight baby birth. The consequences of the study syndrome in infants and children during the first months of life were disfunction of the gastrointestinal tract in the form of transient lactose intolerance, disorders in the act of defecation.

**Key words:** fetal growth retardation, low-weight baby, the digestive system immaturity, lactose intolerance.

**For citation:** Bukhtueva N.G., Pasman N.M., Denisov M.Yu. et al. Clinical aspects of the formation of fetal growth retardation. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2017; 2: 51–54.

Под термином «синдром задержки развития плода» (СЗРП) понимают патологию плода, проявляющуюся рождением новорожденного с малой массой тела по отношению к сроку гестации, т.е. ниже 10-го перцентиля при конкретном сроке беременности, и/или отставание морфологического индекса зрения на 2 нед и более от данного гестационного возраста [1]. СЗРП является основным фактором, определяющим неблагоприятные перинатальные исходы, а также высокий уровень детской заболеваемости и смертности. По данным исследований, частота встречаемости данного синдрома в европейских странах составляет 6,5%, в странах Азии – 31,1%, в США – около 10–15%. В России СЗРП выявляется, по данным разных авторов, в 2,4–17,0% случаев [2, 3].

Синдром является результатом субкомпенсированного состояния плацентарного комплекса, на которое оказывают влияние материнские, плодовые факторы, а также баланс проангиогенных и антиангиогенных факторов роста и их рецепторов, уровень экспрессии микро-РНК, регулирующих процессы ангиогенеза, миграции и дифференцировки трофобласта [2, 4, 5].

К материнским факторам формирования СЗРП относятся заболевания сердца, эндокринных органов, длительная дефицитная анемия (фолиево- и железододефицит), разные варианты коагулопатий, никотиновая зависимость и т.д. [1, 6]. Плодовые факторы менее разнообразны, основными из них являются хромосомные aberrации (трисомия по хромосомам 13, 18, 21 и др.,

триплоидия, добавочные X и Y-хромосомы). В совокупности оказывают влияние социально-экономические условия: низкий уровень жизни, нутритивная недостаточность, юный возраст матери (моложе 19 лет), длительное проживание в регионах с кислородным голоданием – в высокогорной или загрязненной поллютантами местности [1, 6].

Ультразвуковой метод традиционно считается основным для установления данного патологического состояния [7]. Тем не менее проведение ультразвуковых исследований (УЗИ) с целью скрининга не позволяет в достаточной мере снизить частоту СЗРП, не разработаны в полной мере диагностические шкалы высокого риска и программы профилактики этого акушерского осложнения, имеющего продолжение в педиатрической практике.

**Цель исследования** – изучить основные предрасполагающие факторы формирования СЗРП и перинатальные последствия этого акушерского осложнения.

### Материалы и методы

Проведен проспективный анализ течения беременности, родов и постнатальных исходов у 150 женщин, поступивших на родоразрешение в плановом и экстренном случаях в родильный дом, и их новорожденных детей в период 2015–2016 гг. Основными критериями включения обследуемых явились следующие: возраст пациенток от 18 до 45 лет, одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, завер-

Антропометрический показатель	Группы	
	основная (n=100)	сравнения (n=50)
Масса тела до беременности, кг	63,0±12,7	62,1±10,8
Рост, см	162,4±4,9	163,2±5,1
Общая прибавка массы тела в период беременности, кг	9,8±3,5	13,0±4,0*

\* $p < 0,05$ .

Патология	Группы				p
	основная (n=100)		сравнения (n=50)		
	абс.	%	абс.	%	
Тромбофилия	30	30,0	5	10,0	<0,01
Хронические вирусные заболевания	14	14,0	0	0,0	<0,01
Резус-отрицательный тип крови	13	13,0	1	2,0	<0,05
Ожирение	12	12,0	1	2,0	<0,05

шившаяся в срок 30–40 нед. Все лица разделены на 2 группы: в основную группу (n=100) включены женщины, беременность которых осложнилась формированием СЗРП; группу сравнения (n=50) составили женщины с физиологическим неосложненным течением процесса.

Всем наблюдаемым проведено общеклиническое обследование, включавшее тщательный сбор жалоб и анализ анамнеза, исследование общесоматического и акушерского статусов, лабораторную диагностику (общеклинические анализы крови, мочи, биохимическое исследование сыворотки крови, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора), инструментальные методы (ультразвуковое сканирование плода с доплерометрией, кардиотокография). При необходимости осуществлялись консультации специалистов и проведение дополнительных клинико-инструментальных исследований. Рожденных детей осматривал неонатолог в родильном доме, далее младенцы наблюдались педиатром. Все женщины в полной мере информированы о сущности научного исследования, подписали информированное согласие на участие в нем.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Результаты представлены как среднее арифметическое величины показателя и его среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для оценки межгрупповых отличий использовали непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни,  $\chi^2$  Пирсона, для характеристики силы связи между параметрами рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Установлено, что в обследованных группах возраст беременных достоверно не отличался и составил в основной группе в среднем  $29,7 \pm 4,9$  года с индивидуальными колебаниями от 19 до 41 года, в группе сравнения –  $29,3 \pm 4,7$  с колебаниями от 20 до 39 лет.

Показатели массы тела и роста женщин до беременности не отличались. Однако общая прибавка массы тела в двух группах оказалась различной: в группе сравнения нами выявлена более значимая прибавка массы тела во время периода гестации (табл. 1). Данный факт определенно указывает на неблагоприятное течение беременности у лиц основной группы и возможное развитие СЗРП у пациенток на данном додиагностическом этапе.

Особое внимание уделялось анализу сопутствующей экстрагенитальной патологии. Достоверно установлено, что у женщин основной группы чаще диагности-

ровали те или иные формы тромбофилии (генетически обусловленные и приобретенные), хронические вирусные инфекции, например вирусный гепатит С, ожирение при индексе массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$  и резус-отрицательный тип крови ( $p < 0,05$ ). Достоверных отличий при анализе частоты выявления заболеваний мочевыделительной, сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной системы, щитовидной железы, органов зрения установить не удалось (табл. 2).

Число беременностей до наступления настоящей в исследуемых группах достоверно не отличалось и составило  $2,6 \pm 1,8$  и  $2,3 \pm 1,2$  в основной и сравнительной группах соответственно. В обеих группах число первобеременных составило по 32% от общего числа наблюдавшихся, что отражает современную репродуктивную ситуацию в России.

При анализе течения беременности угроза прерывания установлена одинаково часто: в 32 и 26% случаев в основной и сравнительной группах соответственно ( $p > 0,05$ ). Тщательный анализ позволил отвергнуть достоверное влияние на развитие СЗРП следующих факторов: отеки подкожно-жировой клетчатки (по 16% в каждой группе), гестационная артериальная гипертензия (10% случаев – в основной и 6% – в группе сравнения), гестационный сахарный диабет (5 и 4% случаев в группах соответственно), перенесенные во время беременности респираторно-вирусные инфекции (5 и 14% случаев в группах соответственно).

Судя по данным УЗИ, нами не выявлено значимых достоверных отличий в нарушении кровотока (1А–1Б) в системе мать–плод, таковые изменения установлены в 8 и 6% случаев в основной и сравнительной группах соответственно. Если подобные нарушения кровообращения отмечались, то, вероятно, они не оказались стойкими или не могли быть выявлены стандартными способами доплерометрии. Подобные изменения, по всей видимости, следует мониторировать длительное время в посуточном режиме, возможно, используя более чувствительную аппаратуру. Подытожим, что стандартное УЗИ, проведенное на 28–34-й неделе гестации, позволило диагностировать СЗРП только у 28% беременных основной группы.

Важно отметить, что установлена достоверно разная частота встречаемости мало- и многоводия у женщин, беременность которых осложнилась СЗРП (14 и 0% случаев соответственно), против лиц из группы сравнения (2 и 8% случаев соответственно,  $p < 0,05$ ). То есть при СЗРП чаще диагностировалось маловодие. У беременных основной группы в достоверно большем количестве случаев, чем у женщин группы сравнения, по данным УЗИ обнаруживали низкое расположение хориона – 8 и 0% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Статус детей, рожденных от женщин исследуемых групп

Показатель	Группы	
	основная (n=100)	сравнения (n=50)
Масса тела новорожденного, г	2554,9±340,5*	3660,1±488,8
Рост, см	48,6±2,3	51,7±2,5
Оценка по шкале Апгар: на 1-й минуте на 5-й минуте	7,5±0,6	7,5±0,4
	8,1±0,6	8,6±0,5
Соотношение полов новорожденных (жен:муж)	1:1,3	1,4:1

\* $p < 0,05$ .

Удивительным оказался факт, что у женщин группы сравнения достоверно чаще осуществлялась антибактериальная терапия во время беременности по сравнению с оппозитной группой (25 и 10% случаев соответственно,  $p < 0,05$ ). Это, по нашему мнению, скорее всего, было связано с санацией очагов хронической инфекции и, как следствие, относительно лучшим течением процесса вынашивания ребенка. Эта ситуация требует более детального анализа в последующем.

Коррекцию тиреоидного статуса получили все женщины группы сравнения, имеющие заболевания щитовидной железы. В то же время только у 1/2 пациенток основной группы осуществлена соответствующая терапия ( $p < 0,05$ ). Достоверных отличий по частоте применения препаратов антигипертензивного действия, гестагенов, низкомолекулярных гепаринов, соединений железа не получено. Данные лекарственного анамнеза, по нашему мнению, не отрицают роль других факторов воздействия из-за сложности взаимосвязи предрасполагающих факторов риска формирования СЗРП.

Срок родоразрешения в основной группе составил  $37,8 \pm 1,8$ , в группе сравнения –  $39,3 \pm 0,8$  нед, данные достоверно не отличались. Важным было то, что в основной группе путем кесарева сечения родоразрешены в 2,5 раза больше женщин, чем в группе сравнения (46 и 22% случаев,  $p < 0,05$ ). Этот факт еще раз доказывает, что данная клиническая ситуация играет множественную определяющую роль во многих последующих патологических ситуациях как у самой родильницы, так и новорожденных и детей грудного возраста, прежде всего в первичном становлении микробиоты кишечника [8, 9].

Следует отметить, что достоверно чаще у пациенток основной группы, чем группы сравнения, проводилось ручное обследование полости матки после самопроизвольных родов (10 и 0% случаев соответственно,  $p < 0,05$ ). Казалось бы, данный факт не играет прямой роли в формировании тех или иных состояний, в том числе СЗРП, тем не менее указывает на очевидные проблемы в период беременности и родов.

Таким образом, на данном этапе исследования следует выделить следующие клинические факторы, способствовавшие формированию синдрома незрелости плода: экстрагенитальные заболевания – наследственные и приобретенные формы тромбофилии, хронические вирусные инфекции, в частности вирусный гепатит С, ожирение, а также гестационные осложнения – тиреоидная недостаточность в период беременности, патология плодных оболочек (чаще маловодие, обусловившее недостаточную прибавку массы тела у беременной), низкое расположение хориона и в последующем – кесарево сечение.

Нами детально проанализировано состояние новорожденных в обеих группах. Фетометрические и клинические показатели состояния здоровья младенцев представлены в табл. 3.

Основным физическим признаком последствий СЗРП была достоверная разница в массе тела новорожденных. Выявлено также незначительное преобладание детей мужского пола в основной группе над группой сравнения, что, вероятно, может быть связано с генетическим импринтингом. Данный вопрос требует детального исследования в будущем.

Нами изучена корреляционная зависимость между возрастом беременных, массой тела до беременности, ее прибавкой в период вынашивания плода, числом беременностей, родов и частотой соматических заболеваний, массой тела и ростом новорожденных. В результате в группе беременных, у плодов которых сформировался СЗРП, установлена достоверная обратная корреляционная связь между возрастом женщины и массой тела новорожденных ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,05$ ). Этот факт, по нашему мнению, указывает на то, что с возрастом доля соматических экстрагенитальных и гинекологических заболеваний у женщин увеличивается, что способствует формированию синдрома нарушения созревания плода и как его проявлению – низкой массе тела при рождении.

Наши ранние исследования показали, что клиническим выражением постнатальных последствий СЗРП является прежде всего незрелость пищеварительной системы у детей грудного возраста [10]. Это проявляется в первую очередь транзиторной непереносимостью лактозы незрелости у 89,2% младенцев, развивавшихся с внутриутробной задержкой. Состояние характеризуется учащенным жидким стулом со слизью, выраженными коликами, избыточным газообразованием в кишечнике. Все это приносит значимые страдания как самому ребенку, так и его родителям. Состояние корректируется заместительной терапией препаратами лактазы или, в исключительных случаях, переводом на безлактозный тип вскармливания. Процесс созревания происходит достаточно медленно, нивелирование симптомов констатируется не ранее 5–6 мес жизни ребенка.

В дальнейшем у детей, которые развивались в состоянии СЗРП, чаще диагностировались минимальные пищеварительные расстройства в виде срыгиваний, нарушений акта дефекации, относительной недостаточности поджелудочной железы [11]. Все это требует дополнительной медицинской помощи со стороны педиатра, подбора нутритивной поддержки младенцев.

Таким образом, СЗРП является важной клинической проблемой как для акушеров-гинекологов, так и педиатров. Полученные данные требуют сформулировать необходимые меры профилактики, которые в будущем позволят получить социальную, медицинскую и финансовую эффективность, улучшат качество жизни детей и их родителей, позволят прогнозировать патологические ситуации в последующие беременности.

## Выводы

1. В результате проведенного исследования установлено, что значимую роль для формирования СЗРП у беременной и последующих постнатальных состояний у грудного ребенка играют тромбофилии, ожирение, хронические вирусные инфекции и резус-отрицательный тип крови.

2. У женщин, беременность которых осложнилась незрелостью плода, чаще диагностировались низкое расположение хориона и маловодие.

3. Следует отметить, что рутинное УЗИ, проведенное на 28–34-й неделе гестации, позволило диагностировать СЗРП только в 28% случаев, что неминуемо приводит к неэффективной профилактике этого осложнения. Этот вопрос является наиболее важным для будущих научных изысканий в данной области.

4. Выявлена обратная корреляционная связь между возрастом женщины и массой тела новорожденного. Это подтверждает, что основным фактором риска рождения маловесного ребенка является поздняя реализация репродуктивной функции.

5. Клиническим проявлением последствий синдрома является формирование в постнатальном периоде прежде всего нарушений функционирования желудочно-кишечного тракта в форме транзиторной непереносимости лактозы незрелости, в последующие месяцы – минимальных пищеварительных дисфункций.

#### Литература/References

1. Казанцева Е.В., Долгушина Н.В. Современные аспекты патогенеза, диагностики и тактики ведения беременных с синдромом задержки роста плода. Забайкальский мед. вестн. 2012; 2: 170–7. / Kazantseva E.V., Dolgushina N.V. Sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i taktiki vedeniia beremennykh s sindromom zaderzhki rosta ploda. Zabaikal'skii med. vestn. 2012; 2: 170–7. [in Russian]
2. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 3: 13–9. / Makarov O.V., Volkova E.V., Lysiuk E.Yu., Kopylova Yu.V. Fetoplatsentarnyi angiogenez u beremennykh s platsentarnoi nedostatocnost'iu. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiia. 2013; 3: 13–9. [in Russian]
3. Amanto NA. Placental insufficient and intrauterine growth retardation. Minerva Gynecologica 2007; 59: 357–67.
4. Ludivine D, Dorothe H, Harald G et al. MiR-34a expression, epigenetic regulation, and function in human placental diseases. Prenatal Diagnosis 2014; 9: 142–51.
5. Laura MRS, Laura YGT, Jose VFF, Andres OCG. AngiomiRs: Potential Biomarkers of Pregnancy's Vascular Pathologies. J Pregnancy 2015; 2015: 1–10.
6. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства. Лечащий врач. 2011; 3: 50–4. / Kuz'min V.N. Fetoplatsentarnaia nedostatocnost': problema sovremennogo akusherstva. Lechashchii vrach. 2011; 3: 50–4. [in Russian]
7. Отурина В.С. Задержка развития плода – современные подходы к диагностике. Журн. акушерства и женских болезней. 2010; 5: 89–94. / Oturina V.S. Zaderzhka razvitiia ploda – sovremennye podkhody k diagnostike. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2010; 5: 89–94. [in Russian]
8. Николаева И.В., Анохин В.А., Купчихина Л.А. Формирование кишечной микрофлоры у детей, рожденных естественным и оперативным путем. Казанский мед. журн. 2009; 90 (6): 852–6. / Nikolaeva I.V., Anokhin V.A., Kupchikhina L.A. Formirovanie kischevnoi mikroflory u detei, rozhdennykh estestvennym i operativnym putem. Kazanskii med. zhurn. 2009; 90 (6): 852–6. [in Russian]
9. Урсова Н.И. Терапевтический потенциал современных пробиотиков. Пед. фармакология. 2013; 10 (2): 46–56. / Ursova N.I. Terapevticheskii potentsial sovremennykh probiotikov. Ped. farmakologiya. 2013; 10 (2): 46–56. [in Russian]
10. Денисов М.Ю. Комплаенс при терапии у младенцев с транзиторной непереносимостью лактозы. Врач. 2014; 1: 40–3. / Denisov M.Yu. Komplains pri terapii u mladentsev s tranzitornoj neperenosimost'iu laktozy. Vrach. 2014; 1: 40–3. [in Russian]
11. Денисов М.Ю., Алехно А.А., Шведкина Е.Ю. Натальные факторы в генезе функциональных заболеваний пищеварительного тракта у младенцев и меры по их профилактике. Вестн. Новосибирского государственного университета. 2012; 10 (4): 102–11. / Denisov M.Yu., Alekhno A.A., Shvedkina E.Yu. Natal'nye faktory v geneze funktsional'nykh zabollevanii pishchevaritel'nogo trakta u mladentsev i меры po ikh profilaktike. Vestn. Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012; 10 (4): 102–11. [in Russian]

#### Сведения об авторах

**Бухтуева Наталья Геннадьевна** – ординатор Института медицины и психологии ФГАОУ ВО НГУ

**Пасман Наталья Михайловна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии Института медицины и психологии ФГАОУ ВО НГУ

**Денисов Михаил Юрьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии Института медицины и психологии ФГАОУ ВО НГУ.

E-mail: mi.den@mail.ru

**Дробинская Алла Николаевна** – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГБУЗ НСО ГКБ №1 по мед. части, доц. каф. акушерства и гинекологии Института медицины и психологии ФГАОУ ВО НГУ. E-mail: drobinskaya@rambler.ru

**Колесникова Александра Владимировна** – акушер-гинеколог 1-го акушерского отд-ния, врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ НСО ГКБ №1