

Долгушина В.Ф., Вереина Н.К., Фартунина Ю.В.,
Надвикова Т.В., Коляда Е.В.

DOI 10.25694/URMJ.2019.12.16

Клинико-anamnestические особенности, осложнения беременности и исходы родов при синдроме задержки роста плода

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск

Dolgushina V.F., Vereina N.K., Fartunina Yu.V., Nadvikova T.V., Kolyada E.V.

Clinical and anamnestic features, pregnancy complications and delivery outcomes in fetal growth restriction

Резюме

Синдром задержки роста плода (СЗРП) одна из основных причин перинатальной смертности и заболеваемости. Малая масса при рождении оставляет «след» на всю оставшуюся жизнь, повышая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома во взрослом возрасте. Проведен анализ индивидуальных карт 180 беременных и родильниц: 80 - с СЗРП и гипотрофией новорожденного, 100 – без СЗРП. Тип исследования: поперечный срез. Изучены особенности анамнеза, течения беременности и исходы родов. У беременных с гипотрофией плода чаще выявлялись табакокурение, хроническая артериальная гипертензия и избыточная масса тела или ожирение, хронические воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, преэклампсия в предыдущую беременность. Течение данной беременности осложнялось преэклампсией, часто тяжелой степени, маловодием, критическим нарушением плодового кровотока, наличием цервиковагинальной и внутриматочной инфекции. Исход беременности при СЗРП характеризовался высокой частотой преждевременных родов и перинатальной смертности.

Ключевые слова: задержка роста плода, нарушение кровотока, преэклампсия, гипотрофия новорожденного, перинатальная смертность

Summary

Fetal growth restriction (FGR) is one of the main cause of perinatal mortality and morbidity. Low birth weight leaves a "footprint" for the rest of life, increasing the risk of cardiovascular disease, metabolic syndrome in adulthood. The analysis of 180 individual cards of pregnant and postpartum women: 80 - with FGR and malnutrition of the newborn, 100 – without FGR. Study type: cross-section. The features of anamnesis, course of pregnancy and outcomes of labor were studied. Pregnant women with fetus hypotrophy were more likely to have tobacco smoking, chronic hypertension and overweight or obesity, chronic inflammatory diseases of the pelvic organs in the history, preeclampsia in previous pregnancy. The course of this pregnancy was complicated by preeclampsia, often severe, oligohydramnios, critical violation of umbilical artery, the presence of cervicovaginal and intrauterine infection. The outcome of pregnancy in FGR was characterized by a high rate of preterm birth and perinatal mortality.

Keywords: fetal growth retardation, impaired blood flow, preeclampsia, newborn hypotrophy, perinatal mortality

Введение

Ежегодно в мире рождается 30 миллионов детей с задержкой роста плода (ЗРП). Синдром задержки роста плода (СЗРП) имеет большой удельный вес в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности, а репродуктивные потери и затраты на комплексное лечение детей с гипотрофией причиняют значительный социальный и экономический ущерб. СЗРП обуславливает высокий уровень детской заболеваемости, вплоть до ис-

ходов в инвалидизацию [1, 2]. Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям, первые 1000 дней существования человека определяют его соматическое и репродуктивное здоровье, риск развития социально значимых заболеваний, продолжительность жизни, причем из этого отрезка первые 266 дней (гестационный период) играют основополагающую роль. В связи с чем, среди возможных причин ожирения, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, то есть, заболеваний, объеди-

Таблица 1. Структура хронической экстрагенитальной патологии у обследованных беременных (n, %)

Показатель	группа 1 (СЗРП) n=80	группа 2 (без СЗРП) n=100	p
Соматические заболевания	47 (58,8%)	46 (46%)	p>0,05
≥ 2 хронических соматических заболеваний	18 (22,5%)	15 (15%)	p>0,05
Хроническая артериальная гипертензия	12 (15%)	2 (2%)	p=0,001
Ожирение + избыточная масса тела (индекс Кетле ≥ 25 кг/м ²)	25 (31,3%)	23 (23%)	p>0,05
Хроническая артериальная гипертензия + индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	8 (10%)	2 (2%)	p=0,034
Болезни мочевыделительной системы	13 (16,3%)	13 (13%)	p>0,05
Болезни органов пищеварения	20 (25%)	21 (21%)	p>0,05
Патология щитовидной железы (преимущественно гипотиреоз)	11 (13,8%)	9 (9%)	p>0,05
Болезни органов дыхания	2 (2,5%)	1 (1%)	p>0,05

няемых понятием «метаболический синдром», стала очевидна роль нарушенного антенатального программирования, особенно при беременности, осложненной СЗРП [3].

Цель исследования. Изучение особенностей анамнеза, соматического статуса, течения беременности и исходов родов у женщин с СЗРП.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 180 женщин, родивших в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в 2018 году. Тип исследования – поперечный срез.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше, наличие данных ультразвуковой фетометрии и доплерографии во II и III триместрах беременности, сведений об исходах родов для матери и плода.

Критерии исключения: онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, туберкулез и тяжелая соматическая патология, психические заболевания, наркомания, многоплодная беременность.

В зависимости от наличия ЗРП, беременные были разделены на 2 группы: группа 1 – 80 пациенток с ЗРП во время беременности и имеющие новорожденного с гипотрофией, группа 2 (группа сравнения) – 100 пациенток, имеющего новорожденного без гипотрофии.

Росто-весовые показатели новорожденных оценивались согласно центильным таблицам Фентона [4]. Задержка внутриутробного роста новорожденных диагностировалась при снижении массы тела ниже 10 центиля [5].

Учитывались: социально-демографические характеристики матери, наличие курения в анамнезе и во время беременности, акушерско-гинекологический анамнез, структура экстрагенитальной патологии, гестационные осложнения во время беременности, данные лабораторного и инструментального исследования в стандартные сроки. Диагноз и степень тяжести СЗРП во время беременности определялись на основании результатов ультразвуковой фетометрии [6]. Гемодинамические нарушения в системе «мать-плацента-плод» оценивались в маточных артериях и артерии пуповины [7]. Ультразвуковое ис-

следование и оценка доплерометрических параметров кровотока фетоплацентарного комплекса проводились на диагностических ультразвуковых системах M5 (Mindrai, КНР), «SonoacePico» и «Sonoace 8800» (Medison, Южная Корея). Степень тяжести преэклампсии оценивалась согласно федеральным клиническим рекомендациям [8]. Все статистические расчеты были выполнены с помощью пакетов программ: Microsoft Excel 2010, SPSS 25.0. Для оценки различий между группами обследованных использовались критерии Манна-Уитни, Хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера при уровне статистической значимости <0,05.

Результаты и обсуждение

Средний возраст беременных с СЗРП составил 29,09±0,93 лет, группы сравнения – 30,71±1,02 лет без достоверных различий.

Социальный статус и образование матери могут оказывать влияние на частоту развития осложнений беременности [9]. По нашим данным, основная часть женщин в каждой группе имели высшее образование (группа 1 – 62,5%; группа 2 – 64%, p>0,05), были трудоустроены (группа 1 – 87,5%; группа 2 – 89%, p>0,05) и состояли в браке (группа 1 – 98,7%; группа 2 – 90%, p>0,05), межгрупповых различий не установлено.

Курение во время беременности значимо чаще отмечалось у женщин с СЗРП (группа 1 – 16,3%; группа 2 – 2%, p=0,001). Продолжение курения во время беременности тесно связано с ограничением роста плода, вследствие нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод» из-за повышенной резистентности в артерии пуповины [10]. Кроме того, недавние исследования показали, что курение матери также связано с артериальной гипертензией в детском и взрослом возрасте [11].

Установлена высокая частота хронической экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток (Табл. 1). У беременных с СЗРП более чем в 7 раз чаще наблюдалась хроническая артериальная гипертензия (ХАГ). В этой же группе отмечалась большая доля пациенток с ожирением (преимущественно, центрального типа) и избыточной массой тела, но без достоверной разницы

с группой сравнения. Два и более заболевания имели 22,5% женщин группы 1 и 15% беременных группы 2. Сочетание ХАГ с повышением индекса массы тела ≥ 25 кг/м² чаще выявлялось у беременных с гипотрофией плода. По другим соматическим заболеваниям группы были статистические сопоставимы.

Гинекологическая патология в анамнезе чаще выявлялась у пациенток с СЗРП (группа 1 – 37,5%; группа 2 – 23%, $p=0,03$) с преобладанием в структуре хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (группа 1 – 27,5%; группа 2 – 12%, $p=0,008$), по другим нозологиям межгрупповых различий не было.

Половина женщин из каждой группы являлись повторнородящими (группа 1 – 48,8%; группа 2 – 51%, $p>0,05$), треть – первобеременными (группа 1 – 35%; группа 2 – 36%, $p>0,05$) и реже всего встречались повторнбеременные первородящие пациентки (группа 1 – 16,3%; группа 2 – 12%, $p>0,05$). Искусственные аборты в группе 1 встречались в 31,3% случаях; в группе 2 – в 23% случаях; самопроизвольные выкидыши были в анамнезе в группе 1 – у 21,3%; в группе 2 – у 15% женщин. Статистически значимой разницы между группами по указанным показателям не наблюдалось.

Из плаценто-ассоциированных осложнений в анамнезе у женщин с СЗРП чаще встречалась преэклампсия (группа 1 – 8,8%; группа 2 – 0, $p=0,003$); с большей частотой, но без статистических различий – антенатальная гибель плода в предыдущую беременность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды в анамнезе.

Настоящая беременность, наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий, была у трех женщин группы 1 (2,5%) и четырех – группы 2 (4%).

В течение гестации угроза прерывания беременности регистрировалась в трети случаев в каждой из групп (группа 1 – 35%; группа 2 – 31%, $p>0,05$). Цервиковагинальные инфекции чаще выявлены у беременных с СЗРП (группа 1 – 56,3%; группа 2 – 39%, $p=0,021$). Диагноз «внутриматочная инфекция» в группе 1 установлен у 25% женщин; в группе 2 – у 10%, $p=0,008$. По частоте инфекций мочевыводительных путей межгрупповых различий не найдено (группа 1 – 5%; группа 2 – 7%, $p>0,05$).

Гестационный сахарный диабет преобладал у беременных с СЗРП (группа 1 – 20%; группа 2 – 12%, $p>0,05$). Гестационная артериальная гипертензия отмечалась с равной частотой у небольшой части пациенток (группа 1 – 2,5%; группа 2 – 2%, $p>0,05$). Следует отметить, что анемия легкой и средней степени тяжести в два раза чаще встречалась в группе сравнения (группа 1 – 22,5%; группа 2 – 54%, $p<0,000$). Возможно, раннее выявление анемии способствовало своевременной модификации питания с повышенным потреблением белковых продуктов, содержащих железо, что могло сыграть протективную роль в отношении СЗРП.

В настоящее время считается, что ПЭ и СЗРП имеют общий патогенез. Данные осложнения беременности развиваются вследствие так называемой «бедной» пла-

центации, возникающей из-за недостаточной инвазии цитотрофобласта и нарушения ремоделирования спиральных артерий и приводящей к развитию эндотелиальной дисфункции. Системная эндотелиальная дисфункция способствует потере депрессорных функций сосудов и повышает их чувствительность к циркулирующим прессорным агентам, что, в свою очередь, приводит к сохранению чувствительности спиральных артерий к вазоконстрикторам и развитию плацентарной ишемии [12, 13].

И по данным нашего исследования, обращает на себя внимание высокая частота ПЭ у беременных с СЗРП (группа 1 – 37,5%, группа 2 – 4%, $p<0,000$), причем в 15% случаев манифестация ПЭ происходила уже во втором триместре гестации (Табл. 2). Тяжелая ПЭ зафиксирована только у пациенток группы 1 (17,5%; $p<0,000$).

У женщин с гипотрофией плода достоверно чаще наблюдались биохимические или ультразвуковые признаки хромосомных аномалий или врожденных пороков развития (ВПР), такие как: сниженный уровень PAPP-A или ХГЧ в I триместре, гипоплазия носовых костей, укорочение длинных трубчатых костей, кисты сосудистых сплетений головного мозга, гиперэхогенный фокус в левом желудочке, пиелоктазия. Суммарно косвенные признаки врожденных аномалий во время беременности диагностированы в группе 1 – у 17,5% женщин, в группе 2 – у 2% ($p<0,000$). Считается, что гипотрофия часто связана с хромосомными аномалиями [2, 9, 14, 15]. Около 50% плодов с трисомией 13-й или 18-й хромосомы имеют задержку роста [15]. У плодов с ВПР (но без генетических аномалий) повышается риск ЗРП [16, 17]. Но, следует отметить, что детей с установленными врожденными аномалиями развития и генетической патологией при постнатальном обследовании в обеих группах выявлено не было. Ложноположительные уровни биохимических маркеров хромосомных аномалий возможно объяснить нарушением липидного или углеводного обмена [18]. Кроме того, ограниченный плацентарный мозаицизм, который определяет формирование хориальных ворсинок, некоторые авторы также связывают с ЗРП [19].

Маловодие достоверно чаще диагностировалось у беременных с СЗРП (группа 1 – 55%; группа 2 – 5%, $p<0,000$), причем в четверти случаев оно выявлялось уже во втором триместре (группа 1 – 25%; группа 2 – 1%, $p<0,000$) и стойко сохранялось до конца беременности. Реже отмечалось многоводие (группа 1 – 3,8%, группа 2 – 8%, $p>0,05$).

Нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод» (Табл. 4) значимо чаще диагностировалось в группе 1: у 75% беременных против 23% в группе 2 ($p<0,000$). В группе 2 встречалось только нарушение маточного кровотока (НМК), нарушения пуповинного кровотока (НПК) не выявлено ни в одном случае. При беременности, осложненной СЗРП, изолированное нарушение маточного кровотока отмечалось в 35% случаев, нарушение пуповинного кровотока (НПК) – в 5%, сочетанное нарушение маточного и пуповинного кровотока – в 7,5%. Нулевой или ретроградный кровоток в артерии пуповины зафиксированы только в группе 1 (27,5%). Необходимо отме-

Таблица 2. Частота и степень тяжести преэклампсии у обследованных женщин, n (%)

Показатель	группа 1 (СЗРП) n=80/67	группа 2 (без СЗРП) n=100	p
Преэклампсия	30 (37,5%)	4 (4%)	p=0,000
2 триместр	12 (15%)	1 (1%)	p=0,000
3 триместр	18 (26,9%)	3 (3%)	p=0,000
Тяжелая преэклампсия	13 (43,3%)	0	p=0,000
2 триместр	7 (8,8%)	0	p=0,003
3 триместр	6 (9%)	0	p=0,003
Умеренная преэклампсия	17 (21,3%)	4 (4%)	p=0,000
2 триместр	5 (6,3%)	1 (1%)	p>0,05
3 триместр	12 (17,9%)	3 (3%)	p=0,002

Таблица 3. Частота и структура нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока у обследованных беременных, n (%)

Показатель	группа 1 (СЗРП) n=80	группа 2 (без СЗРП) n=100	p
Нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод»	60 (75%)	23 (23%)	p<0,000
Нарушение маточного кровотока	28 (35%)	23 (23%)	p=0,002
Нарушение пуповинного кровотока	4 (5%)	0	p>0,05
Нарушение маточного и пуповинного кровотока	6 (7,5%)	0	p>0,05
Нулевой/ретроградный кровоток в артерии пуповины	22 (27,5%)	0	p<0,000

тить, что при СЗРП гемодинамические нарушения также достоверно чаще выявлялись уже со второго триместра и в 43,8% случаев носили стойкий характер.

По результатам ультразвукового исследования СЗРП был выявлен только в группе 1: во втором триместре у 37,5% беременных, в третьем триместре – у 62,5%. При анализе степени тяжести СЗРП первая степень установлена в 36%; 2 степень – в 46%, третья степень – в 17,5% случаев.

Динамика степени тяжести СЗРП в ходе течения беременности оказалась следующей: в 51% случаев СЗРП сохранялся на протяжении всей беременности в той же степени тяжести, в которой и был выявлен впервые. В 5% случаев степень тяжести уменьшалась; а в 13,75% случаев при исходной 1-й степени диагноз «гипотрофии» снимался. Нарастание степени тяжести произошло в 21,25% случаев. СЗРП 3 степени, выявленный первично, был диагностирован в 8,75% случаев.

Гипоксия плода по результатам КТГ зарегистрирована в 33,9% случаев в группе 1 и в 27% – в группе 2, без межгрупповых различий.

Родоразрешение пациенток с СЗРП чаще проводилось оперативные путем (группа 1 – 66,2%; группа 2 – 32,8%; p<0,000). Основным показанием к кесареву сечению в группе с гипотрофией плода являлись декомпенсированная плацентарная недостаточность (группа 1 – 27,5%; группа 2 – 0, p<0,000) и тяжелая преэклампсия (группа 1 – 17,5%; группа 2 – 0; p<0,000), а в группе срав-

нения – рубец на матке (группа 1 – 2,5%; группа 2 – 13%; p > 0,05).

Частота преждевременных родов у женщин группы 1 составила 50,6%, группы 2 – 13,6% (p<0,000), преобладали очень ранние (группа 1 – 10,4%; группа 2 – 1,1%, p=0,01) и ранние преждевременные роды (группа 1 – 27,3%; группа 2 – 9,1%, p=0,003).

Постнатально, согласно условиям распределения, гипотрофия новорожденного была установлена у всех детей группы 1.

Аntenатальная гибель плода зарегистрирована в двух случаях только в группе с СЗРП (в одном случае причиной явилась декомпенсированная плацентарная недостаточность, в другом – острая гипоксия плода). Перинатальная смертность в группе 1 составила 89,7%, ранняя неонатальная – 38,5%.

Заключение

У беременных женщин с синдромом задержки роста плода, родивших новорожденных с гипотрофией, достоверно чаще выявлялись табакокурение, хроническая артериальная гипертензия и сочетание хронической артериальной гипертензии с избыточной массой тела или ожирением, то есть, кластер факторов кардиометаболического риска. В акушерско-гинекологическом анамнезе с большей частотой отмечались воспалительные заболевания органов малого таза, преэклампсия в предыдущую беременность.

Во время настоящей беременности у женщин с гипотрофией новорожденного достоверно чаще регистрировались признаки хромосомных аномалий плода при проведении пренатального скрининга без постнатального подтверждения отклонений, цервиковагинальные и внутриматочная инфекции. Самым частым осложнением гестации была преэклампсия, причем почти в половине случаев тяжелой степени.

У 75% пациенток с задержкой роста плода диагностировались нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод». Преобладало изолированное нарушение маточного кровотока, и только в данной группе фиксировались нулевой или ретроградный кровотоки в артерии пуповины. Со второго триместра у пациенток с гипотрофией чаще выявлялось маловодие.

Завершение беременности при СЗРП характеризовалось большой частотой индуцированных преждевременных родов вследствие развития критического состояния плода и/или тяжелой преэклампсии, что обусловило высокую перинатальную смертность. ■

Долгушина Валентина Федоровна. Верейна Наталья Константиновна. Фартунина Юлия Владимовна. Надвикова Татьяна Владимировна. Коляда Елена Валерьевна. ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Автор, ответственный за переписку — Фартунина Юлия Владимовна, 454092, Российская Федерация, Уральский Федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Тел.: +79068664206

Литература:

1. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска Стрижаков А.Н., Мирющенко М.М., Игнатко И.В., Попова Н.Г., Флорова В.С., Кузнецов А.С. *Акушерство и гинекология*, 2017 №7, с.34-44.
2. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes // *Pediatr Clin North Am*. 2019. Vol.66, №2. P. 403-423.
3. Критическое состояние плода. Диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, М.А. Карданова. ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.
4. 2013 GROWTH CHART. URL: <http://www.ucalgary.ca/fenton/2013chart> (дата обращения: 26.08.2019).
5. Неонатология : нац. рук. / под ред. Володина Н.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. с. 127-133.
6. Акушерство : нац. рук. / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1080 с.
7. Допплерометрическое исследование во время беременности: клинический протокол. 2015. URL: <http://www.kb51.ru/pdf/p7.pdf> (дата обращения : 26.08.2019).
8. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения). 2016. URL: <https://www.primorsky.ru/authorities/executive-agencies/departments/health/klinicheskie-protokoly-po-akusherstvu-i-ginekologii/> (дата обращения : 26.08.2019).
9. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. Sharma D, Shastri S, Sharma P. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016 Jul 14;10:67-83.
10. Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy. Larsen LG, Clausen HV, Jønsson L. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Mar;186(3):531-7.
11. Maternal smoking during pregnancy, fetal arterial resistance adaptations and cardiovascular function in childhood. Geelhoed JJ, El Marroun H, Verburg BO, van Osch-Gevers L, Hofman A, Huizink AC, Moll HA, Verhulst FC, Helbing WA, Steegers EA, Jaddoe VW. *BJOG*. 2011 May;118(6):755-62.
12. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. Staff AC: Division of Obstetrics and Gynaecology, Oslo University Hospital, Norway; Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway. *J Reprod Immunol*. 2019 Jul 8;134-135:1-10.
13. Preeclampsia: the role of persistent endothelial cells in uteroplacental arteries. Brosens I, Brosens JJ, Muter J, Puttemans P, Benagiano G. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Feb 6. pii: S0002-9378(19)30323-0.
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Guideline No. 31. 2013.
15. ACOG Practice Bulletin No. 204 Summary: Fetal Growth Restriction. *Obstetrics & Gynecology*. 133(2):390-392, 2019.
16. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. Kalpashri Kesavan, Sherin U. Devaskar. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Apr;66(2):403-423.
17. Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2006;26(5): 428-32.
18. Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M, Diakosavvas M, Kontomanolis EN. Association of Low Maternal Pregnancy-associated Plasma Protein A with Adverse Perinatal Outcome. *Cureus* 2019 Jun;11(6):e4912.
19. Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, et al. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:662-5.