

**ТЕРМИНОЛОГИЯ И ЭТИОПАТОГЕНЕЗ
СИНДРОМА ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА****Ф.Н. Атаева**Самаркандский Государственный медицинский институт,
Кафедра Акушерства и гинекологии лечебного факультета**ХОМИЛА ЎСИШИ ОРҚАДА ҚОЛИШИ СИНДРОМИ ТЕРМИНОЛОГИЯСИ ВА ЭТИОПАТОГЕНЕЗИ****Ф.Н. Атаева**Самарканд Давлат Тиббиёт Институти
Акушерлик ва гинекология кафедраси, даволаш факультети**TERMINOLOGY AND ETIOPATHOGENESIS OF THE FETAL GROWTH RESTRICTION SYNDROME****F.N. Ataeva**Samarkand State Medical Institute
Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine

В практике акушера-гинеколога синдром ограничения роста плода (СОРП) остается актуальной медико-социальной проблемой в связи с распространенностью и широким спектром последствий в постнатальном периоде. По данным литературы, среди доношенных детей родившиеся с СОРП составляют 15,4%, тогда как частота СОРП у недоношенных детей выше и достигает 39%. Следует учитывать, что синдром ограничения роста плода, как правило, формируется под воздействием многих этиопатогенетических факторов. Но уменьшение массы тела плода не всегда является патологией, особенно если состояние плода и новорожденного не нарушено.

Существует несколько факторов предрасположенности к СОРП, но основные из них делятся на 4 группы [42,47]: материнские, плацентарные, внешние и наследственные.

К материнским факторам относятся следующие: небольшой размер тела матери; предыдущие роды с малым весом; многоплодная беременность; многократная беременность; недоедание; неправильная форма или размер матки матери; кровотечения в течение беременности; здоровье матери; переносимая беременность; инфекции во время беременности у матери (сифилис, герпес, краснуха, токсоплазмоз, гепатит); сердечно-сосудистые осложнения (высокое кровяное давление, некоторые сердечные заболевания, преэклампсия или эклампсия); сахарный диабет; АФС (антифосфолипидный синдром); любая хроническая или длительная болезнь у матери (например: серповидно-клеточная анемия, системные заболевания, заболевания легких с развитием дыхательной недостаточности, заболевания почек и т.д.).

К плацентарным факторам относятся дефекты, связанные с плацентой и пуповиной, которые ограничивают кровоснабжение плода. Например, кровоснабжение может быть уменьшено, потому что есть только одна, а не две артерии в пуповине. Кровоснабжение может быть ограничено из-за обвития пуповины вокруг части тела плода; также, кровоснабжение может быть снижено из-за истинного узла пуповины, оболочечного прикрепления пуповины. Структурные аномалии и пороки развития плаценты ведут к расстройству плацентарного кровообращения. Недостаточная масса и поверхность плаценты (менее 8% массы тела новорожденного) являются важным фактором риска возникновения ВЗРП, как и аномалии прикрепления плаценты (низкое расположение плаценты, предлежание).

К внешним факторам относятся: некоторые медикаменты (такие как Coumadin (варфарин) и Dilantin Hydantoin (фенитоин)), другие вещества, которые употребляет мать, могут иметь прямое воздействие на плод: курение, алкоголь, кокаин, проживание в высотной области (выше 3000 м над уровнем моря).

Наследственные факторы включают генные и хромосомные нарушения, а так же врожденные аномалии развития плода: трисомия по 13 хромосоме (синдром Патау), 18 (синдром Эдвардса) или 21 (синдром Дауна), 22 аутосомных пары, синдром Шерешевского-

Тернера (45 XO), триплодия (тройной набор хромосом), дополнительная X или Y хромосома.

В разных странах и даже в различных регионах одной страны население может иметь свои антропометрические особенности, зависящие от этнических особенностей. Данные ряда исследований подтверждают определенное влияние антропометрических параметров родителей при рождении на массу тела их новорожденных детей. Установлена зависимость между размерами отца при рождении, а также его ростом и массой тела во взрослом возрасте и массой тела его потомства при рождении. Немногочисленные исследования свидетельствуют о том, что как материнские, так и отцовские гены влияют на параметры детей. При наличии обоих маловесных родителей $77,8 \pm 8,0\%$ детей имели малую массу тела при рождении. Если мать имела среднюю массу тела при рождении, а отец был маловесным, каждый второй ребенок рождается с малой массой тела. Несколько реже ($46,2 \pm 9,8\%$) отмечается рождение детей с малой массой, если мать была крупнорожденной, а отец родился с малой массой тела. Тем не менее, в большинстве наблюдений СОРП возникает вследствие воздействия тех или иных патологических факторов и имеет многофакторную природу.

К причинам, приводящим к рождению детей с малой массой тела, относят возраст матери и количество родов в анамнезе. Группу риска возникновения СОРП составляют юные первородящие в возрасте 15–17 лет. Это связано с анатомической и функциональной незрелостью, а также с несовершенством приспособительных реакций материнского организма [1,5].

Одним из основных факторов, ведущих к СОРП, являются неблагоприятные социально-экономические условия. Выявлены следующие факторы риска: безработица, неполные семьи (мать-одиночка), курение, употребление наркотиков, возраст матери старше 34 лет. У многих новорожденных, матери которых курили во время беременности, выявляется СОРП. Степень задержки развития находится в прямой связи с количеством выкуренных сигарет. Наркотики свободно проникают через плаценту и, несомненно, оказывают отрицательное влияние на развитие плода, повреждая клетки паренхиматозных органов, особенно надпочечников, печени и головного мозга. У матерей, употребляющих наркотики, родившиеся в срок дети имели задержку внутриутробного развития в 63% случаев.

При оценке факторов риска развития СОРП нельзя не упомянуть о влиянии профессиональных вредностей. СОРП чаще наблюдается у женщин интеллектуального труда и учащихся высших учебных заведений, что, очевидно, связано с большим эмоционально-психическим напряжением во время беременности. В противоположность этому другие авторы указывают на наибольшую частоту СОРП у женщин, занятых физическим трудом.

Выявлена четкая зависимость между массой тела женщины перед наступлением беременности, прибавкой массы тела во время беременности и массой тела новорожденного. Частота СОРП увеличивается у женщин с исходной массой тела менее 50 кг и прибавкой массы тела за время беременности менее 7 кг. Так, Г.М. Савельева и соавт. обнаружили, что у 28,9% женщин, родивших детей с СОРП, прибавка массы тела за беременность была менее 8 кг. Некоторые исследования показали, что у женщин с дефицитом массы тела на протяжении всей беременности отмечается снижение фетометрических показателей по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженные изменения фетометрических показателей отмечены с 32 до 37 нед гестации.

Изучая взаимосвязь внутриутробного развития плода у женщин с дефицитом массы тела и ожирением, Т.А. Колосова и соавт. [1929] обнаружили при ультразвуковом исследовании СОРП у 8,3% женщин с низкой массой тела, у 5,3% беременных с ожирением и всего лишь у 3% женщин с нормальной массой тела. После родов частота СОРП у женщин с дефицитом массы тела была даже выше, чем предполагалось во время беременности, и составила 19,4%, в то время как у женщин с ожирением ожидаемый прогноз подтвердился – 5,3%. В группе женщин с нормальным индексом массы тела случаев рождения маловесных детей не было.

Данные литературы указывают, что дети с СОРП рождаются в основном у тех женщин, у которых рост не превышает 160 см. По данным В.В. Пчелинцева, А.В. Сидорова, каждая третья женщина (32,7%), родившая ребенка с СОРП, имела рост менее 160 см, и лишь у 9% он превышал 170 см.

Недостаточное или неадекватное питание способствует формированию СОРП. У женщин с нарушением питания достоверно чаще рождаются дети с малой массой тела. Высокую частоту СОРП у матерей с дефицитом массы тела отметили Л.В. Удодова, Н.В. Тарасов.

Не вызывает сомнений важная роль инфицирования в генезе СОРП. Так, при изучении гинекологического анамнеза у женщин, родивших детей с СОРП, наибольший удельный вес составили кольпиты, воспалительные заболевания придатков матки, эндометрит [1]. По данным В.В. Пчелинцева, А.В. Сидорова, у женщин, родивших ребенка с СОРП, в анамнезе воспалительные заболевания внутренних половых органов отмечены в 17,3%, а нарушения менструальной функции – в 7% случаев.

У детей, матери которых перенесли инфекционные заболевания во время беременности, при рождении диагностируется СОРП I степени в 52,3% и II степени в 6,9% случаев.

Известно, что нарушение иммунорегуляции при беременности приводит к формированию СОРП. Наибольшую роль иммунные нарушения играют в формировании асимметричной формы СОРП.

Экстрагенитальные заболевания, так же как и инфекции, являются неблагоприятным фоном, на котором развиваются осложнения беременности, увеличивая риск развития СОРП. В структуре экстрагенитальной патологии у женщин, родивших детей с СОРП, на первом месте анемия (26,2%), на втором – заболевания почек и мочевыводящих путей (5,2%), на третьем – нейроциркуляторная дистония (5,1%).

Клинически выраженные нарушения функции щитовидной железы так же связаны с такими осложнениями беременности, как преждевременные роды и СОРП [В. Casey и соавт., 2005].

По данным Л.Е. Климовой и соавт. (2007 г.), у беременных с врожденными оперированными пороками сердца СОРП зарегистрирован в 25,8% случаев.

Нарушение развития плода, высокую перинатальную заболеваемость и смертность при артериальной гипертензии связывают с расстройством гемодинамики и газообмена, а также с нарушением реологических свойств крови [3]. Наиболее часто СОРП диагностируют у беременных с артериальной гипертензией: при I стадии – в 26,7%, при II стадии – в 59,4% случаев [8].

Хронические заболевания бронхов и легких могут вызывать гипоксию и метаболические нарушения в организме матери. У беременных с бронхиальной астмой СОРП отмечается в 11,1% случаев [4].

Интересными являются результаты обследования пациенток с метаболическим синдромом, у которых частота СОРП составляла 46,8% [9,87,96].

Наиболее значимыми факторами риска СОРП является отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и такие гестационные осложнения, как угроза прерывания беременности, пре-эклампсия тяжелой степени, анемия [5]. Среди осложнений беременности лидирующее положение занимает пре-эклампсия, на долю которой приходится 26,4% у женщин, родивших детей с СОРП при доношенной беременности, и 39,4% – при недоношенной беременности. На втором месте в структуре осложнений беременности была рвота беременных – 21,5 и 25,9% соответственно. Частота угрозы прерывания беременности в разные сроки составила 9,3 и 21,7% соответственно.

К отставанию развития плода приводит хроническая плацентарная недостаточность, обусловленная многочисленными факторами акушерской и экстрагенитальной патологии. Угроза прерывания беременности нередко является результатом эндокринных нарушений, влияющих на функцию плаценты и способствующих нарушению метаболизма и маточно-

плацентарного кровообращения [10,49,96]. Как показал анализ, который провел О.Р.Баев [6,95], у беременных с фетоплацентарной недостаточностью отставание данных ультразвуковой фетометрии от нормативных значений выявлено в 91,3% случаев. I степень СОРП была выявлена в 63%, II – в 23,3%, III – в 13,7% случаев. При этом асимметричная форма СОРП была диагностирована в 91,8%, а симметричная – всего лишь в 8,2% случаев. Одной из наиболее частых причин фетоплацентарной недостаточности и СОРП является пре-эклампсия, особенно ее сочетанные формы. Частота СОРП при пре-эклампсии составляет 24,7%. При легкой форме СОРП регистрируется в 8,5%, при средней тяжести гестоза – в 16,2% случаев (симметричная форма при этом составляет 2,7%, асимметричная – 13,5%), при тяжелом гестозе – в 19,1% (асимметричная форма – в 36,8%, симметричная – в 12,3%) случаев.

В настоящее время подтверждено, что при СОРП с ранних сроков беременности и на всем ее протяжении имеется дисбаланс в продукции регуляторов ангиогенеза, что приводит к развитию плацентарной недостаточности и как следствие – к нарушению развития плода.

Ведущую роль в развитии и прогрессировании фетоплацентарной недостаточности играют нарушения маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики, приводящие к развитию СОРП. При неблагоприятных перинатальных исходах исследование плаценты всегда подтверждает вторичную плацентарную недостаточность. Макроскопически она выражается в инфарктах и кровоизлияниях на поверхности плаценты, наличии кальцификатов, а также в распространенном склерозе сосудов ворсинок всех размеров. Данные морфологического исследования последов при СОРП свидетельствуют о перенесенном воспалении на ранних этапах гестации и нарушении формирования сосудов плаценты.

На протяжении последнего десятилетия авторами, проводятся исследования, подтверждающие роль сосудисто-тромбоцитарных нарушений в этиологии плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода.

Имплантация плодного яйца и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, которые объективно нарушаются при тромботической тенденции и в случаях наследственных дефектов свертывания.

Наиболее важным представляется мультифакторный генез наследственных тромбофилии. Суть заключается в том, что тромбофилия как конечный результат может быть следствием:

- дефектов различных компонентов системы гемостаза;
- различных дефектов одного и того же компонента;
- варьировать по степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготной формы мутации;
- сочетаться с другими наследственными или приобретенными дефектами и/или факторами риска.

В целом же тромбофилия является результатом снижения естественной противотромботической защиты и активации протромботических механизмов или сочетания этих факторов.

Наследственная тромбофилия обнаружена у 71,0% пациенток с синдромом потери плода и 59,5% новорожденных. АФС в структуре тромбофилии выявлен 31,0% пациенток, циркуляция АФА - у 21,0% новорожденных. Патогенетическую роль при синдроме потери плода играет не только материнская, но и сочетание материнской и фетальной тромбофилии, выявленное у 82,8% пациенток. С данной патологией связаны такие осложнения беременности, как синдром потери плода, внутриутробная задержка роста плода, привычное невынашивание. Перинатальная смертность при наследственной тромбофилии существенно выше (5,3% по сравнению с 0,6% в группе контроля).

К развитию тяжелой степени синдрома ограничения роста плода часто приводят такие наследственные формы тромбофилии, как мутация фактора V Leiden и гена протромбина.

При этом, по данным Т. Agorastos, А. Karavida, тяжелые осложнения беременности (тяжелые формы преэклампсии и СОРП, преждевременная отслойка плаценты) связаны в большей степени с наличием мутации FV Leiden, чем мутации протромбина. В то же время Rivard C., Guiguet M. убедительно показали, что наличие таких генных мутаций, как PAI-I, полиморфизм FXIII, не повышает риск развития СОРП.

В 2005 г. О. Salomon, U. Seligsohn изучали связь между часто встречающимися формами тромбофилии, нарушением плодово-плацентарной гемодинамики и частотой развития СОРП у первородящих здоровых женщин. Генетические мутации были обнаружены в 30,0% наблюдений. Однако, после проведения многофакторного анализа авторы утверждают, что только лишь наличие в геноме изменений по факторам свертывания у здоровых первородящих частоту грозных осложнений беременности не повышает.

В работах А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадовой рассматриваются два основных механизма развития плацентарной недостаточности при дефектах системы гемостаза: нарушения с тенденцией к геморрагиям и нарушения с тромботической тенденцией. Геморрагические дефекты, связанные с синдромом потери плода, встречаются довольно редко. Они, как правило, связаны с нарушением образования фибрина, что препятствует адекватной имплантации оплодотворенной яйцеклетки в толщу эндометрия. К таким дефектам относятся дефицит фактора XIII, фактора X, фактора VII, фактора V, фактора II (протромбина), синдром фон Виллебранда, дефекты фибриногена, гемофилия, а также дисфибриногенемии, связанные с геморрагиями.

Таким образом, по результатам анализа современной литературы можно сделать вывод, что диапазон факторов, приводящих к возникновению СОРП, весьма широк. Несомненно, неблагоприятные условия внутриутробного развития во многом определяют течение постнатального периода. Адаптация новорожденного во многом зависит от той патологии, которая способствовала замедлению генетической программы развития. В связи с этим особое значение приобретают профилактика заболеваний посредством тщательного динамического наблюдения за гестационным процессом и своевременная и адекватная терапия в соответствии с причиной и тяжестью патологии.

Для удобства в указанной работе будет использоваться следующая терминология.

Маленький для гестационного возраста плод (МГВП) – это плод, не имеющий положенного для данного срока беременности веса или размера.

Синдром ограничения роста (плода) (СОРП) – патологическое состояние, являющееся подгруппой МГВП (30-50%), которая не достигла своего потенциала роста. Характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности.

Определения «фето-плацентарная недостаточность», «гипоксия», являющиеся основным показанием для антенатальной госпитализации и ненужных вмешательств, представляют собой патофизиологические и метаболические процессы и не имеют клинического значения.

МГВП – это плод, который не достиг определённого порога антропометрических показателей или предполагаемой массы тела к конкретному гестационному возрасту. Обычно пороговым значением является 10-я перцентиль окружности живота и предполагаемого веса при рождении, как рекомендовано ВОЗ. МГВП это гетерогенная группа, куда относятся как плоды, которые не достигли своего полного потенциала роста – задержка внутриутробного развития (СОРП) или задержка роста плода (ЗРП), так и конституционно маленькие плоды. Понятие «маловесный ребенок» в медицинской литературе появилось с 1919 года, когда было высказано предположение, что все новорожденные с весом при рождении менее 2,500 г (5 фунтов 8 унций) должны классифицироваться как «недоношенные». Тем не менее, только в 1961 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала, что многие дети, которые классифицировались как недоношенные, просто имели маленький вес при рождении, а не родились раньше положенного срока. В соответствии с современными критериями ВОЗ, маленький вес при рождении – это вес менее 2,500 г или ниже 10-й перцентили для

гестационного возраста.

В антенатальном уходе используется простой и недорогой метод, который предполагает измерение высоты стояния дна матки и регистрация изменений на графике антенатального развития - гравидограмме. Этот метод позволяет диагностировать маленький или большой размер плода для соответствующего гестационного возраста, и может использоваться в качестве скринингового теста для проведения дальнейших исследований. Этот график показывает увеличение уровня смертности и заболеваемости в зависимости от перцентилей массы при рождении. Наиболее резкий рост смертности отмечается у детей с массой ниже 7-й перцентили. В тоже время часть детей с массой ниже 10-й перцентили являются здоровыми.

Использованная литература:

1. А.А. Авраменко, С.Б. Крюковский, С.С. Томашева Состояние фетоплацентарной системы и внутриутробное развитие плода у беременных высокого инфекционного риска. Материал IX Всероссийского форума «Мать и дитя» 2007г.
2. М.И. Агеева Диагностическое значение доплерографии в оценке функционального состояния плода. Автореф. дис. Канд. мед. наук М. 2008г.
3. Акушерство Национальное руководство –М: Геотар мед. 2009-с1125-1134.
4. С.М. Боймурадова Патогенез принципы диагностики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза. Автореф. дисс. Док мед наук М., 2007г.
5. Веденеева М.В. Роль апоптоза иммунокомпонентных клеток в патогенезе синдрома задержки развития плода Автореф. дис. Канд. мед. наук, М. 2006г, Иваново.