

Роль клінічних факторів у патогенезі затримки розвитку плода

О. М. Сусідко

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: встановити роль клінічних факторів у патогенезі затримки розвитку плода, а також акушерську тактику ведення цих жінок.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети були комплексно обстежені 260 вагітних з асиметричною формою затримки розвитку плода і 260 новонароджених, які були розподілені на три групи. До I групи увійшли 100 жінок, в яких вагітність завершилася народженням доношених дітей із затримкою розвитку плода I ступеня (100 новонароджених). До II групи включено 80 пацієнток із затримкою розвитку плода II ступеня, в яких вагітність завершилася народженням доношених дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку II ступеня (80 новонароджених). До III групи увійшли 80 жінок, в яких вагітність завершилася народженням недоношених дітей в терміні гестації 34–36 тижнів із затримкою розвитку плода III ступеня (80 новонароджених).

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, морфологічні і статистичні методи.

Результати. Затримка розвитку плода належить до мультифакторної патології і є результатом дії на організм вагітної комплексу медико-біологічних, соціальних і екологічних чинників. Визначення питомої ваги кожного з них і оцінювання ступеня ризику дозволяє з більшою точністю прогнозувати розвиток даної патології і є одним із шляхів зниження перинатальних ускладнень і смертності новонароджених при затримці розвитку плода.

Окрім виявлення чинників ризику при обстеженні вагітних використовували акушерські методи – вимір висоти стояння дна матки і кола живота, визначення положення і передлежання плода, аускультация його серцевої діяльності. Проте індивідуальна варіабельність показників і суб'єктивна їх оцінка істотно обмежують можливості клінічних методів діагностики. У зв'язку з цим для характеристики стану фетоплацентарної системи застосовували: ультразвукове сканування плаценти і плода, кардіотокографію плода і доплерометрію матково-плацентарного, плодово-плацентарного і плодового кровотоку, які на сьогодні є такими, що ведуть в діагностиці плацентарної дисфункції, затримки розвитку і гіпоксії плода, а, отже, у визначенні акушерської тактики.

Заключення. Плацентарна дисфункція, що визначає тяжкість гіпоксії і ступінь затримки розвитку плода, розвивається в результаті впливу комплексу клі-

нічних чинників. Їхнє поєднання та тривалість дії визначають вираженість не лише морфологічних змін у плаценті, проте і її функціональну недостатність. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок груп різної ризику. **Ключові слова:** затримка розвитку плода, патогенез, клінічні фактори.

Діагностика, лікування і профілактика затримки розвитку плода (ЗРП) є однією з актуальних проблем сучасного акушерства [1, 2]. За даними різних авторів [3, 4], поширеність цього синдрому при різній акушерській патології становить від 10% до 44%.

Останніми роками зростає поширення ЗРП у популяції вагітних. Це пов'язано як з поліпшенням антенатальної діагностики, так і з нестабільністю соціально-економічних умов у сучасному суспільстві [5, 6].

На сьогодні існує досить інформації про етіологію ЗРП, виявлені чинники ризику його формування: екстрагенітальна і акушерська патологія, внутрішньоутробна інфекція, екологічні чинники, куріння і вживання вагітними алкоголю і наркотиків, несприятлива дія лікарських препаратів [7, 8]. Проте дотепер ці чинники не систематизовані, не визначені частота виявлення і питома вага кожного з них у формуванні ЗРП, що багато в чому знижує ефективність ранньої діагностики даної патології.

Не викликає сумнівів, що в основі малої маси плода і морфологічної незрілості лежать зміни метаболізму не лише в плаценті, але і в організмі вагітної і плода, проте їх значущість у патогенезі синдрому залишається до кінця не розкритою [9, 10].

Встановлено, що перинатальні втрати при ЗРП істотно залежать від маси тіла дитини при народженні і залишаються понад 90% серед недоношених новонароджених [11, 12]. Поєднання ЗРП з недоношеністю є високим ризиком не лише респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньошлункових крововиливів, ушкоджень центральної нервової системи (ЦНС) в новонароджених, неонатальної смертності, але і основою для формування патології у подальші періоди життя дитини [1, 2]. Усе це визначає медичну і соціальну значущість проблеми.

Впровадження в практичну охорону здоров'я сучасних діагностичних технологій (ультразвукова діагностика – УЗД, доплерометрія, кардіотокографія тощо) дозволило зменшити кількість дітей з уповільненням зростання і недостатністю харчування [3, 4]. Проте висока захворюваність і летальність серед доношених і недоношених новонароджених свідчить про те, що існуючі способи ранньої діагностики недосконалі, методи лікування недостатньо ефективні, доказові критерії оптимальних термінів розродження вагітних із ЗРП не розроблені.

Усе викладене вище визначає актуальність справжнього дослідження.

Мета дослідження: встановити роль клінічних факторів у патогенезі затримки розвитку плода, а також акушерську тактику ведення цих жінок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було комплексно обстежено 260 вагітних з асиметричною формою ЗРП і 260 новонароджених, яких було розподілено на три групи:

- I група – 100 жінок, у яких вагітність завершилася народженням доношених дітей із ЗРП I ступеня (100 новонароджених);
- II група – 80 пацієнток із ЗРП II ступеня, в яких вагітність завершилася народженням доношених дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку II ступеня (80 новонароджених);

- III група – 80 жінок, у яких вагітність завершилася народженням недоношених дітей у терміні гестації 34–36 тиж із ЗРП III ступеня (80 новонароджених).

Критерії включення пацієнток: встановлений клінічний діагноз асиметричної форми ЗРП, верифікований на підставі результатів клінічних, функціональних і лабораторних досліджень і підтверджений народженням дитини із ЗРП I, II або III ступеня.

Критерії виключення: багатоплідна вагітність, наявність симетричної форми ЗРП і вад розвитку плода, цукровий діабет, загострення і декомпенсація хронічних екстрагенітальних захворювань у вагітних.

До контрольної групи увійшли 40 пацієнток, у яких вагітність перебігала без ускладнень і завершилася народженням здорових доношених дітей (40 новонароджених).

Термін вагітності встановлювали на підставі дати останньої менструації, початку ворущіння плода, першого прийому у лікаря жіночої консультації, даних ультразвукової фетометрії.

Метод вкопіювання даних з історій пологів використовували для виявлення частоти виявлення, визначення значущості груп і окремих чинників високого ризику виникнення ЗРП у популяції вагітних. Отримані дані піддавалися математичному обробленню з розрахунком вагового індексу, нормованого інтенсивного показника і прогностичного коефіцієнта (ПК). Величини ПК виражались у балах: 2 – мінімальний ризик, 3 – вірогідний і 4 – максимальний.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, морфологічні і статистичні.

Ступінь тяжкості синдрому визначався вираженістю відставання фетометричних показників: I ступінь – наголошувалася їх відмінність від нормативних і відповідність показникам, характерним для вагітності на 2 тиж меншого терміну, II ступінь – на 3–4 тиж, III ступінь – більш ніж на 4 тиж порівняно з нормативними значеннями.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз відомостей, отриманих при вкопіюванні з 2856 історій пологів жінок із чинниками ризику ЗРП і 235 жінок, що народили дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, дав можливість отримати уявлення про групи і окремі чинники ризику ЗРП у популяції вагітних. Залежно від величини вагового індексу групи чинників були розподілені по рангових місцях.

На перше рангове місце вишла група чинників, що характеризують репродуктивне здоров'я матері, в якій найбільшу питому вагу мали перші майбутні пологи, захворювання шийки матки, мимовільні викидні і аборти перед першими пологами, запалення матки і придатків.

Соціальні чинники – неблагополучне соціально-економічне положення в сім'ї, неповна сім'я, шкідливі звички (куріння, алкоголь), вік жінки старше 30 років – зайняли друге рангове місце.

На третьому місці розташована група чинників, що виникають під час вагітності. Водночас найбільшу питому вагу мали загроза переривання вагітності у I і II триместрах, анемія, кольпіт.

Четверте рангове місце належало групі чинників, що характеризують соматичне здоров'я жінки, серед яких ведучими з'явилися хронічні інфекції, захворювання сечовидільної системи, гіпотензивний синдром і дефіцит маси тіла більше 25%.

П'яте місце посіли чинники, що виникають з боку плода – гіпоксія, багато-пліддя, внутрішньоутробна інфекція. Всі вони мали високий ступінь ризику ЗРП (4 бали).

Вплив цих чинників на органи і системи плода не є специфічним. Їхня дія викликає насамперед порушення мікроциркуляції в плаценті, зміну її структури, транспортній, ендокринній, метаболічній функції і, як наслідок, розвиток хронічної плацентарної недостатності, гемодинаміки, що виявляється порушеннями, в системі «мати–плацента–плід» і гіпоксією плода, на тлі якої формується затримка його розвитку. Отже, даний синдром виникає як результат поєднаної реакції плода і плаценти на різні порушення в організмі матері.

Відповідно до виявлених чинників високого ризику в популяції вагітних проведений їх аналіз в обстежених нами пацієнток. Зіставлення отриманих відомостей про репродуктивне здоров'я з даними популяції продемонструвало їхню ідентичність, проте наголошувалися відмінності в питомій вазі кожного з чинників.

Найбільша питома вага доводилася:

- на запальні захворювання матки і придатків (32,0%, 37,5% і 42,5% відповідно I, II і III групам);
- захворювання шийки матки (9,0%, 13,8% і 15,0%);
- медичні аборти в анамнезі у понад 30% вагітних, а мимовільні викидні наголошувалися в 5 разів частіше у III групі проти I групи ($p < 0,001$).

Під час аналізу соціальних чинників встановлена досить висока питома вага жінок у віці старше 30 років (45%, 50% і 45% відповідно I, II і III групам). Погіршення соціально-економічних умов у сім'ї відзначене в половині жінок, у 30% – вагітність була поза шлюбом; 50% – вживали під час вагітності алкоголь або палили.

Такі ускладнення вагітності, як анемія, прееклампсія, загроза переривання вагітності в різні терміни, маловоддя значно частіше зустрічалися у вагітних із затримкою розвитку плода III ступеня.

Серед екстрагенітальних захворювань найбільшу питому вагу мали пієлонефрит, бронхіт, гастрит, гострі респіраторні вірусні інфекції, вегето-судинна дистонія.

Останніми роками велика увага приділяється вивченню впливу екологічних чинників на перебіг і результат вагітності. Результати дослідження свідчать, що в крові вагітних із ЗРП, що тривало проживають в умовах техногенного навантаження, рівень таких токсичних речовин, як свинець і цинк, перевищує гранично допустимі концентрації.

Основними чинниками ризику з боку плода з'явилися гіпоксія (у 100% випадків) і внутрішньоутробна інфекція (у 16% – при ЗРП I ступеня, у 44% – при ЗРП II ступеня і в 60% – при ЗРП III ступеня).

Отже, ЗРП належить до мультифакторної патології і є результатом дії на організм вагітної комплексу медико-біологічних, соціальних і екологічних чинників. Визначення питомої ваги кожного з них і оцінювання ступеня ризику дозволяє з більшою точністю прогнозувати розвиток даної патології і є одним із шляхів зниження перинатальних ускладнень і смертності новонароджених при синдромі ЗРП.

Окрім виявлення чинників ризику при обстеженні вагітних використовувалися акушерські методи – вимір висоти стояння дна матки і кола живота, визначення положення і передлежання плода, аускультация його серцевої діяльності. Проте індивідуальна варіабельність показників і суб'єктивна їх оцінка істотно обмеж-

ують можливості клінічних методів діагностики. З огляду на це для характеристики стану фетоплацентарної системи застосовували:

- ультразвукове сканування плаценти і плода,
- кардіотокографію (КТГ) плода,
- доплерометрію матково-плацентарного, плодово-плацентарного і плодово-кровооту, які в даний час є провідними в діагностиці плацентарної дисфункції, затримки розвитку і гіпоксії плода, а, отже, у визначенні акушерської тактики.

Узагальнення даних ультразвукового сканування плацент обстежених пацієнток продемонструвало, що у 55% випадків плацента розташовувалася на передній стінці матки, у 30% – на задній, у 15% вона мала низьке прикріплення або центральне передлежання; у 35% наголошувалося зменшення товщини плаценти, а в 20% випадків – збільшення. Поєднане збільшення товщини плаценти і малої її площі, множинні гіперехогенні включення, «передчасне дозрівання», інфаркти, тромбози, редукція судинного русла переважали у вагітних III групи. Розширення міжворсинчастого простору, наявність ехогенних включень, гіпер- і гіпоплазії плаценти були характерні для пацієнток I і II груп.

Усе зазначене вище підтверджує формування у вагітних I, II, III досліджуваних груп плацентарної недостатності, що призводить до порушення розвитку плода.

Ультразвукова фетометрія у пацієнток із ЗРП I–II ступеня виявила відставання розвитку плодів від гестаційного терміну на 2–4 тиж, що виявлялося відповідним зменшенням біпаріетального розміру і кола голівки, довжини плечової і стегнової кістки і, більшою мірою, середнього діаметра і окружності живота. Найбільш виражені зміни показників фетометрії наголошувалися при вагітності, що завершилася передчасними пологамі. Фізичний розвиток цих плодів відставав від гестаційного віку більш ніж на 4 тиж.

Для оцінювання стану плода рішення питання про тактику ведення вагітних і спосіб розродження проводили доплерометрію – дослідження кровотоку в маткових артеріях, судинах пуповини і середньої мозкової артерії плода з визначенням відношення систоло-діастолічного, пульсаційного індексу та індексу резистентності.

Зміни кровообігу у системі «мати–плацента–плід» характеризувалися підвищенням судинної резистентності різної локалізації і прогресували залежно від ступеня ЗРП: у пацієнток із ЗРП I ступеня частіше наголошувалися ізольовані порушення гемодинаміки в артерії пуповини, у вагітних II групи переважали поєднані порушення кровотоку в одній із маткових артерій і артерії пуповини, при ЗРП III ступеня – відхилення гемодинаміки від нормальних значень спостерігалися у всіх пацієнток, при цьому в 27,5% випадків зареєстровані ретроградний кровіток в артерії пуповини і централізація кровообігу в середній мозковій артерії плода.

Моніторинг серцевої діяльності плода виявило патологічні відхилення базальної частоти серцевих скорочень у вигляді тахікардії (більше 160 ударів за 1 хв) в 0%, 10%, 11,25% у I, II і III групах відповідно. Брадикардія (менше 120 ударів за 1 хв) реєструвалася лише в 20% плодів III групи. Порушення варіабельності серцевого ритму, поява децелерацій у 3 рази частіше наголошувалися при кардіотокографії у II і III групах порівняно з I групою.

Отже, за сукупністю даних КТГ стан серцевої діяльності плодів був оцінений в 8–9, 6–7, 4–5, 4 і менше балів, що свідчило про переважання легкої гіпоксії у I групі, середнього ступеня і важкого – у II і III групах. Ці дослідження дозволили

встановити залежність різного ступеня ЗРП від тяжкості гіпоксії і визначити тактику ведення вагітних і розродження у кожному конкретному випадку.

Для встановлення взаємозв'язку ступеня ЗРП із структурними змінами плаценти був проведений порівняльний аналіз даних ультразвукового сканування плацент і результатів їх макро- і мікроскопічного дослідження після пологів.

Органометричні показники плацент (маса, об'єм, товщина, площа материнської і плодової поверхні) були достовірно знижені у II і III групах. У 20% випадків у I групі фіксували збільшення товщини і об'єму. При макроскопічному дослідженні визначалися великовогнищеві відкладення фібриноїду і кальцифікатів різних розмірів у вигляді щільних білястих утворень у стромі ворсин; при ЗРП II і III ступеня вони зустрічалися значно частіше. Аномальні форми плаценти, патологічна «незрілість» у 3 рази частіше виявлялися у породіль III групи.

У плацентах пацієнток із ЗРП I і II ступеня при гістологічному дослідженні переважали компенсаторно-присосовні процеси, які характеризувалися гіперплазією ворсин, збільшенням числа синцитіальних нирок в хоріоні, проліферацією синцитіотрофобласта, гіперваскуляризацією ворсин, а також змінами, пов'язаними із запаленням.

У III групі виявлялися ознаки патологічної «незрілості» плаценти:

- осередкові порушення дозрівання ворсин, незрілі проміжні ворсини, характерні для плаценти 20–23 тиж гестації,
- фіброзування строми,
- зниження васкуляризації і склерозування ворсин,
- тромбоз у міжворсинчастому просторі,
- вогнища некрозів і інфарктів.

Усе зазначене вище свідчить про розвиток процесів декомпенсації у системі «мати–плацента–плід», що клінічно спричинювало затримку розвитку плода III ступеня.

У послідах жінок із внутрішньоутробною інфекцією були виявлені інволютивно-дистрофічні зміни, зумовлені запальним процесом (хоріоамніонітом, децидуїтом, плацентітом, фунікулітом). Водночас судинні порушення у плацентах характеризувалися мікроциркуляторними розладами, наявністю інфарктів, псевдоінфарктів і некрозів з вогнищами гіалінозу.

ВИСНОВКИ

Отже, плацентарна дисфункція, що визначає тяжкість гіпоксії і ступінь затримки росту плода, розвивається у результаті впливу комплексу різних чинників. Їх поєднання, тривалість дії визначають вираженість не лише морфологічних змін у плаценті, але й її функціональну недостатність.

Отримані результати необхідно враховувати під час алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок груп ризику.

A role of clinical factors is in pathogeny of fetal growth retardation

O. M. Susidko

The objective: to set the role of clinical factors in pathogeny of fetal growth retardation, and also obstetric tactic of conduct of these women.

Materials and methods. For the decision of the put purpose it is complex inspected by us 260 pregnant with the asymmetric form of fetal growth retardation and 260 new-born which parted

on 3 groups. The first group was made by 100 women in which pregnancy was completed by birth of the worn full-term children fetal growth retardation of I of degree (100 new-born); second group – 80 patients with fetal growth retardation of the II degree, in which pregnancy was completed by birth of the worn full-term children with intrauterine growth retardation of the II degree (80 new-born); 80 women in which pregnancy was completed by birth of premature infants in the term of gestation 34–36 weeks with fetal growth retardation of the III degree entered in the third group (80 new-born).

In the complex of the conducted researches were included clinical, echographic, doppler, cardiotocographic, morphological and statistical.

Results. The delay of development of fetus behaves to multifactorial pathology and is the result of operating on the organism of pregnant of complex of biomedical, social and ecological factors. Determination of specific gravity each of them and the estimation of risk degree allows with greater exactness to forecast development of this pathology and is one of ways of decline of perinatal complications and neonatality at the fetal growth retardation.

Except for the exposure of risk factors, for the inspection of pregnant obstetric methods – measuring of height of standing of bottom of uterus and circle of stomach, position-finding and fetal presentation were used, auscultation of him cardiac activity. However individual variability indexes and their subjective estimation substantially limit possibilities of clinical methods of diagnostics. In this connection for description of the state of the fetoplacental system used: ultrasonic scan-out of placenta and fetus, cardiotocography fetus and dopler of uteroplacental, fetoplacental and fetal blood flow, which presently are such, which conduct in diagnostics of placenta disfunction, delay of development and hypoxia of fetus, and, consequently, in determination of obstetric tactic.

Conclusion. Placenta disfunction which determines severity of hypoxia and degree of fetal growth retardation as a result of influence of complex of clinical factors. Their combination, duration of action, determine shown of not only morphological changes in a placenta but also it functional insufficiency.

The got results must be taken into account at development of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for the women of groups of different to the risk.

Keywords: delay of development of fetus, pathogeny, clinical factors.

Відомості про автора

Сусідко Олена Миколаївна – д-р філософії, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; лікар акушер-гінеколог «Медичний центр лікаря Ніколаєва», м. Дніпро; тел.: (067) 266-86-51. E-mail Elena2910801@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4840-0033

Information about the author

Susidko Olena M. – Ph.D., department of obstetric, gynecology and perinatology Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine, Kyiv; doctor obstetrician-gynecologist «Medical center of doctor Nikolaev», Dnipro; tel.: (067) 266-86-51. E-mail Elena2910801@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4840-0033

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alasmari NM, Son WY, Dahan MH. The effect on pregnancy and multiples of transferring 1-3 embryos in women at least 40 years old. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Sep;33(9):1195-202. doi: 10.1007/s10815-016-0749-6.
2. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: maternal versus fetal clinical presentations by gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug;23(8):887-93. doi: 10.3109/14767050903334885.
3. Ananth CV, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Nov;159(1):77-82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.025.
4. Aoki S, Hashimoto K, Ogawa K, Horikawa R, Sago H. Developmental outcomes of Japanese children born through Assisted Reproductive Technology (ART) in toddlerhood. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 May;44(5):929-35. doi: 10.1111/jog.13613.

5. Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, Ortiz-Esquinas I, Hernández-Martínez A. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Dec;36(12):2435-45. doi: 10.1007/s10815-019-01631-6.
6. Bénard J, Calvo J, Comtet M, Benoit A, Sifer C, Grynberg M. Fertility preservation in women of the childbearing age: Indications and strategies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2019 May;45(5):424-44. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.005.
7. Bergh C, Wennerholm UB. Obstetric outcome and long-term follow up of children conceived through assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Dec;26(6):841-52. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2012.05.001.
8. Bertoni Tanaka M, Agarwal A, Esteves SC. Paternal age and assisted reproductive technology: problem solver or trouble maker? *Panminerva Med.* 2019 Jun;61(2):138-151. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03512-7.
9. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, De Mouzon J, Erb K, Mocanu E, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2019: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2021 Aug;31(8):1638-52. doi: 10.1093/humrep/dew151.
10. Carusi DA. The placenta accreta spectrum: epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2021 Dec;61(4):733-42. doi: 10.1097/GRF.0000000000000391.
11. Cavoretto PI, Giorgione V, Sotiriadis A, Viganò P, Papaleo E, Galdini A, et al. IVF/ICSI treatment and the risk of iatrogenic preterm birth in singleton pregnancies: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jun 4;1-10. doi: 10.1080/14767058.2020.1771690.
12. Chambers GM, Hoang VP, Sullivan EA, Chapman MG, Ishihara O, Zegers-Hochschild F, et al. The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: an international analysis. *Fertil Steril.* 2019 Jan;101(1):191-198. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.005.