

УДК 618.36-008.64:618.33-007]-036/1-06

Плацентарная недостаточность с задержкой роста плода: течение беременности и коморбидные состояния

Небышинец Л. М.¹, Воскресенский С. Л.¹, Жданович С. Д.²

¹Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Задержка роста плода является патофизиологическим состоянием, многократно увеличивающим риски перинатальной заболеваемости и смертности. В ходе проведенной работы были изучены особенности течения беременности, анамнестические данные и коморбидная заболеваемость при ранней и поздней формах ЗРП. Ранняя форма ЗРП чаще сопровождалась развитием преэклампсии, наличием отягощенного акушерского-гинекологического анамнеза и сопутствующих заболеваний, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: задержка роста плода, дисплазия соединительной ткани, большие акушерские синдромы.

Введение. Известно, что плацентация во время беременности ассоциируется с уникальным процессом сосудистого ремоделирования. Нормальная глубокая плацентация включает почти полную трансформацию децидуальных и миометральных сегментов приблизительно 120–150 спиральных артерий, что обеспечивает постоянный приток материнской крови, богатой кислородом, в межворсинчатое пространство. Неполноценная глубокая плацентация впервые была описана при преэклампсии и задержке роста плода и характеризовалась отсутствием или неполным ремоделированием спиральных артерий переходной-соединительной зоны, снижением притока крови и недостаточным поступлением кислорода. В последние годы неполноценная глубокая плацентация ассоциируется также и с другими акушерскими осложнениями, включая поздний самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты и преждевременный разрыв плодных оболочек [1].

Таким образом, гестационная трансформация спиральных артерий является неотъемлемым компонентом физиологической беременности, обеспечивающим нарастание маточного кровотока в межворсинчатом пространстве, способствующего удовлетворению потребностей развивающегося плода.

Плацентарная недостаточность как синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями, возникает в результате сложной реакции плаценты и плода в ответ на различные патологические состояния материнского организма. В патогенезе плацентарной недостаточности играют роль нарушения, происходящие в плодово-маточном и маточно-плацентарном комплексах с изменением компенсаторно-приспособительных реакций на молекулярном, тканевом и клеточном уровнях [2]. Информативным методом диагностики плацентарной недостаточности является доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях и сосудах плода.

Задержка роста плода (ЗРП) — патофизиологическое состояние, значительно увеличивающее риски перинатальной смертности при данной и даже при последующих беременностях у матери [3]. ЗРП обозначают как отставание размеров и/или массы плода (менее 10-го перцентиля) по сравнению с нормативными показателями для данного срока беременности [4].

Так, ЗРП считается одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Кроме того, крайне малая масса тела при рождении довольно часто выступает в качестве основного заболевания при мертворождении. В настоящее время принято выделять «раннюю» ЗРП с манифестацией до 32 недель гестации и «позднюю» — с манифестацией после 32 недель гестации [4]. Данное разделение обусловлено формированием ранней ЗРП вследствие нарушения плацентации в первом

и/или втором триместре беременности из-за неадекватной инвазии цитотрофобласта и отсутствия/частичного ремоделирования спиральных артерий [1]. При поздней ЗРП плацентарные нарушения, как правило, менее выражены и развиваются на более поздних сроках беременности [4].

Коморбидность — сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени. Хроническая патология у молодых пациентов часто связана с диспластическим синдромом, т. е. дисплазией соединительной ткани. При этом выделяют ряд синдромов, ассоциированных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями, таких как клапанный, сосудистый, аритмический синдромы, синдром неврологических нарушений, висцеральный синдром, синдром патологии органа зрения, вертеброгенный синдром и другие. Таким образом, дисплазия соединительной ткани выступает в качестве основной причины многих экстрагенитальных заболеваний: миопия, малые аномалии развития сердца, варикозное расширение вен, дискинезия желчевыводящих путей с развитием желчнокаменной болезни, птозы внутренних органов, геморрой и т. д. [5].

Цель работы — изучение особенностей течения беременности, анамнестических данных и коморбидной заболеваемости у женщин с ранней и поздней формами ЗРП.

Материалы и методы. Тип исследования — исследование методом поперечного среза (*cross-sectional study*). Объект исследования — беременные женщины, родоразрешенные в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» в 2020 г. Метод выборки — сплошной. Критерии включения: наличие ЗРП (рубрика МКБ-10 — O36.5 недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери), установленной по данным ультразвуковой фетометрии и явившейся показанием к досрочному родоразрешению путем операции кесарева сечения. Критерии исключения: острые инфекционные заболевания, тяжелая соматическая патология, аденомиоз, онкологические заболевания, психические заболевания, беременность вследствие вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность, преждевременные роды и преэклампсия в анамнезе.

Таким образом, с учетом указанных критериев для анализа было отобрано 34 истории родов, из которых в I группу были включены 20 историй родов с ЗРП, развившейся до 32 недель беременности, а во II группу — 14 историй родов с ЗРП, манифестировавшей после 32 недель гестации.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 8.0. Учитывая количество переменных в каждой группе ($n < 30$), для анализа данных использовались непараметрические методы математической статистики. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (процентных) величин. Значимость различий качественных признаков оценивалась при использовании критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера (при частоте встречаемости менее 5). Для анализа количественных признаков применяли *U*-критерий Манна – Уитни. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Женщины, вошедшие в исследование, были сопоставимы по возрасту: медиана возраста женщин I группы, составила 30 (21–40) лет, во II группе — медиана возраста 31 (20–36) лет; $p > 0,05$ (*U*-критерий Манна – Уитни). 80 % ($n = 16$) женщин первой группы и 78,6 % ($n = 11$) пациентов второй группы были повторнобеременными; $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона). При изучении паритета родов оказалось, что большинство женщин в обеих группах были повторнородящими: 60 % ($n = 12$) в первой группе и 50 % ($n = 7$) во второй группе; $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона).

При сравнении акушерско-гинекологического анамнеза было установлено, что возраст менархе не различался между группами, составляя в I группе — $14,25 \pm 2,12$ лет, во II группе — $13,9 \pm 1,14$ лет; $p > 0,05$ (*U*-критерий Манна – Уитни). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у женщин I группы встречался чаще, чем у беременных II группы: I группа — 75 % ($n = 15$), II группа — 42,8 % ($n = 6$); $p = 0,058$ (критерий χ^2 Пирсона). В структуре осложнений у пациентов первой и второй группы преобладали самопроизвольные выкидыши: 40 % ($n = 8$) в I группе и 28,6 % ($n = 4$) во II группе; $p > 0,05$ (критерий Фишера). Аборты в анамнезе имели 20 % ($n = 4$) женщин с ЗРП до 32 недель беременности и 7,1 % ($n = 1$) женщин с ЗРП после 32 недель; $p > 0,05$ (критерий Фишера). Плацентарная недостаточность и перинатальные потери в предыдущей беременности отмечены у 15 % ($n = 3$) и 5 % ($n = 1$) женщин первой группы и у 14,3 % ($n = 2$) и 7,1 % ($n = 1$) пациентов второй группы соответственно; $p > 0,05$ (критерий Фишера). На наличие воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей (кольпит, цервицит) в анамнезе достоверно чаще указывали женщины с ранней ЗРП — 35 % ($n = 7$) пациентов первой группы, у беременных второй группы данные осложнения в анамнезе не регистрировались; $p = 0,014$ (критерий Фишера).

Достоверных различий по наличию сопутствующей патологии, не являвшейся критерием исключения, у женщин обеих групп не установлено: такая патология отмечалась у 90 % ($n = 18$) женщин I группы и у 78,6 % ($n = 11$) женщин во II группе; $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона). У каждой второй беременной имелось сочетание нескольких заболеваний: I группа — 57 % ($n = 8$), II группа — 45 % ($n = 9$); $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона). При этом патология, ассоциирующаяся с дисплазией соединительной ткани, выявлена у 70 % ($n = 14$) женщин первой группы и у 64,3 % ($n = 9$) пациентов во второй группе ($p > 0,05$, критерий χ^2 Пирсона). При анализе частоты встречаемости патологии, связанной с диспластическим синдромом, статистически значимых различий между группами не установлено (таблица 1).

Таблица 1 — Частота встречаемости патологии, ассоциирующейся с дисплазией соединительной ткани, n

Показатель	Группа I ($n = 20$)	Группа II ($n = 14$)	p (критерий Фишера)
Малые аномалии развития сердца	5 (25 %)	5 (35,7 %)	$p > 0,05$
Нефроптоз	5 (25 %)	4 (28,6 %)	$p > 0,05$
Миопия	7 (35 %)	3 (21,4 %)	$p > 0,05$
Варикозное расширение вен	1 (5 %)	2 (14,3 %)	$p > 0,05$
Желчнокаменная болезнь	2 (10 %)	4 (28,6 %)	$p > 0,05$
Расстройство вегетативной нервной системы	2 (10 %)	0	$p > 0,05$

Существенных различий в течение беременности (таблица 2) у женщин обеих групп отмечено не было за исключением преэклампсии, которая чаще регистрировалась у беременных с ЗРП, развившейся до 32 недель беременности ($p = 0,059$, критерий Фишера).

Полученные результаты согласуются с современными данными литературы о том, что нарушения инвазии цитотрофобласта и ремоделирования спиральных артерий являются патологической основой и раннего начала ЗРП, и преэклампсии, и ряда других больших акушерских синдромов (БАС), объединяющих акушерские осложнения беременности, обуславливающие высокую материнскую и перинатальную заболеваемость/смертность. Известно, что к большим акушерским синдромам относят преэклампсию, задержку роста плода, преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), преждевременную отслойку плаценты и поздние самопроизвольные выкидыши [1].

Таблица 2 — Осложнения настоящей беременности у женщин изучаемых групп, n

Осложнение	Группа I ($n = 20$)	Группа II ($n = 14$)	p
Угрожающий выкидыш	9 (45 %)	8 (57,1 %)	$p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)
Рвота беременных	0	1 (7,1 %)	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Анемия беременных	6 (30 %)	5 (35,7 %)	$p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)
Острая респираторная инфекция	3 (15 %)	3 (21,4 %)	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Маловодие	6 (30 %)	3 (21,4 %)	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Гестационный сахарный диабет	1 (5 %)	0	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Кольпит	4 (20 %)	2 (14,3 %)	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	3 (15 %)	0	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Преэклампсия	7 (35 %)	1 (7,1 %)	$p = 0,059$ (критерий Фишера)

Родоначальниками концепции БАС в 2009 г. стали G. C. Di Renzo и R. Romero. Ими были предложены основные характеристики БАС: 1) множественная этиология; 2) длительная доклиническая стадия; 3) частое вовлечение плода; 4) предрасположенность к определенному синдрому, зависящая от взаимодействия генов и окружающей среды и/или комплексного ген-ген взаимодействия материнского и/или фетального генотипов; 5) клинические проявления, часто являющиеся адаптивными по своей природе. Основной замысел понятия «большие акушерские синдромы» заключается в том, что



патогенез у этих синдромов общий, а непосредственные причины, запускающие его, могут быть совершенно различными. К основным этиологическим факторам БАС относятся дефектная плацента, оксидативный и нитрозативный стресс, воспаление специфической и неспецифической этиологии, иммунологическая дизреактивность, гормональные отклонения, генетические и эпигенетические факторы [6].

В связи с изложенным выше можно предположить, что достоверно более высокое наличие в анамнезе воспалительных заболеваний половых путей у женщин первой группы являются факторами риска развития у них ранней ЗРП.

В первом триместре беременности происходит инвазия вневорсинчатого трофобласта в стенку децидуальных сосудов, и эндотелий «покрывается» слоем эндovasкулярного трофобласта. На данном этапе происходит ремоделирование материнских спиральных артерий, в результате которого они превращаются из узкопросветных высокорезистентных сосудов в низкорезистентные сосуды с широким просветом, лишаясь при этом автономной иннервации. В ходе данного процесса происходит также замещение гладкомышечных волокон и эластичной ткани на соединительную [1], что в случае неполноценности соединительной ткани у пациентов с дисплазией соединительной ткани будет приводить к нарушениям процессов инвазии и сосудистого ремоделирования.

Трофобластозависимая стадия ремоделирования спиральных артерий или «вторая волна» инвазии трофобласта происходит, как правило, после этапа «отдыха» — 4-недельной фазы присутствия трофобластных клеток в децидуальной оболочке и характеризуется высокой частотой эндovasкулярной инвазии в переходной-соединительной зоне (ПСЗ) миометрия [1]. ПСЗ — внутренняя часть миометрия (переходная зона), которая характеризуется наличием функциональных различий с внешним миометрием и функциональным сходством с эндометрием. При магнитно-резонансной томографии здоровой матки ПСЗ визуализируется как темный слой толщиной в среднем около 5 мм. Утолщение ПСЗ, имеющее место, например, при аденомиозе (наличие которого являлось критерием исключения из исследования), обуславливает повышение частоты невынашивания беременности, преждевременных родов и других больших акушерских синдромов [6]. Учитывая изложенное выше, более частые внутриматочные вмешательства в связи с самопроизвольными и искусственными абортами у женщин I группы (75 % в структуре отягощенного акушерского анамнеза в данной группе) могли привести к изменению ПСЗ и, соответственно, способствовать формированию ранней ЗРП как одного из больших акушерских синдромов.

«Вторая волна» инвазии трофобласта осуществляется за счет продвижения клеток трофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий. Следствием полноценной инвазии клеток трофобласта являются морфологические изменения сосудов, проявляющиеся увеличением их диаметра и возникновением автономности (отсутствием реакции на влияние вазопрессорных медиаторов). Недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта считается основным звеном в нарушении маточно-плацентарного кровотока. Нарушение лизиса гладкомышечных элементов спиральных артерий, неполноценная эндovasкулярная инвазия и развитие дефективных маточно-плацентарных артерий приводят к неадекватному приросту объема маточно-плацентарного кровотока, формированию плацентарной недостаточности и развитию задержки роста плода [7].

Гемодинамические нарушения в системе мать—плацента—плод были зафиксированы у 80 % ($n = 16$) пациентов в первой группе и у 71,4 % ($n = 10$) — во второй; $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона). У 50 % ($n = 13$) женщин из обеих групп были отмечены нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока II степени, нарушения III степени были отмечены только у беременных с ранней ЗРП — 33,3 % ($n = 2$). Статистически значимых различий по результатам доплерометрии между группами установлено не было.

Распределение ЗРП по степени представлено на рисунке 1.

Так, ЗРП I степени чаще диагностировалась у женщин с поздней ЗРП в сравнении с беременными из первой группы: соответственно у 64,3 % ($n = 9$) и 35 % ($n = 7$); $p = 0,093$ (критерий χ^2 Пирсона). Среди женщин с ЗРП II степени статистически значимо преобладали беременные из первой группы: 69,2 % ($n = 9$) в сравнении с 30,8 % ($n = 4$) пациентами из второй группы; $p = 0,049$ (критерий Фишера). В группе беременных с ЗРП III степени также преобладали пациенты с ранней ЗРП: 80 % ($n = 4$) в сравнении с 20 % ($n = 1$); $p = 0,099$ (критерий Фишера). Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что при поздней ЗРП плацентарные нарушения, как правило, менее выражены и развиваются на более поздних сроках беременности. В связи с чем ЗРП с поздним началом характеризуется более благоприятными перинатальными исходами [4].



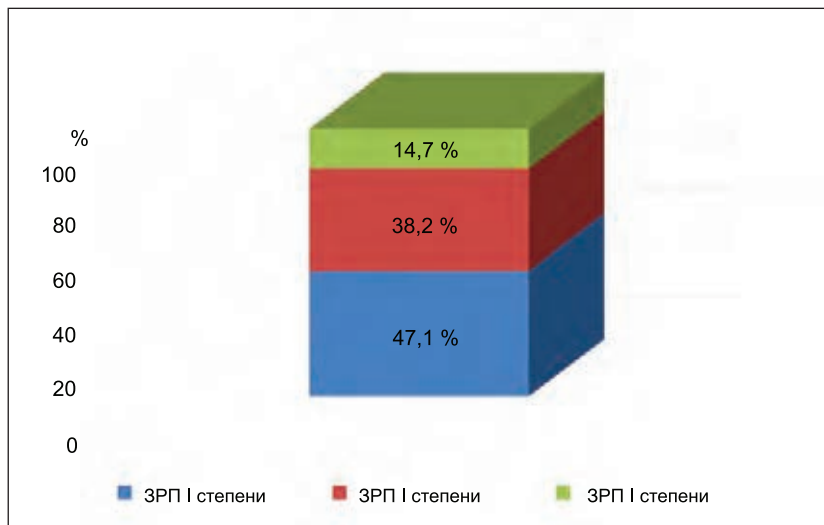


Рисунок 1 — Структура задержки роста плода по степени

Сочетание нескольких больших акушерских синдромов у одного пациента (ЗРП и преэклампсия, ЗРП и преждевременный разрыв плодных оболочек) было отмечено у 50 % ($n = 10$) женщин первой группы, что оказалось статически значимо больше по сравнению с беременными второй группы, где данное сочетание наблюдалось только у 7,1 % ($n = 1$) женщин; $p = 0,009$ (критерий Фишера) (рисунок 2).

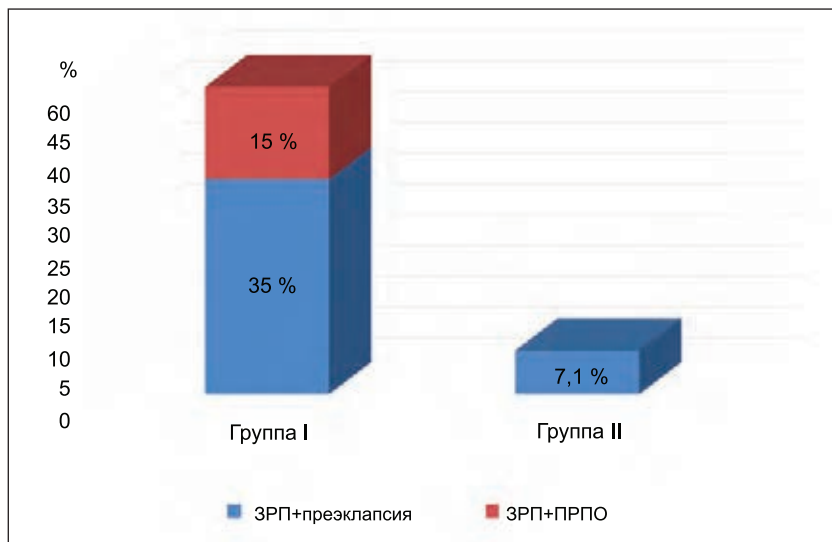


Рисунок 2 — Сочетание больших акушерских синдромов у женщин с ранней и поздней ЗРП

Полученные результаты в полной мере подтверждаются данными литературы, что в патогенезе подавляющего большинства осложнений беременности, сегодня относящихся к большим акушерским синдромам, функциональное состояние плаценты играет ключевую роль. Нарушение формирования и развития фетоплацентарного комплекса является ранним и общим этапом формирования указанных осложнений гестации [1].

Представляют интерес также данные о том, что у женщин I группы, имевших несколько больших акушерских синдромов, чаще регистрировалась сопутствующая патология, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), чем у женщин, имевших только изолированную ЗРП: 90 % ($n = 9$) и 50 % ($n = 5$) соответственно; $p = 0,065$ (критерий Фишера). Структура больших акушерских синдромов у женщин с ранней ЗРП и заболеваниями, обусловленными диспластическим синдромом, представлена на рисунке 3.

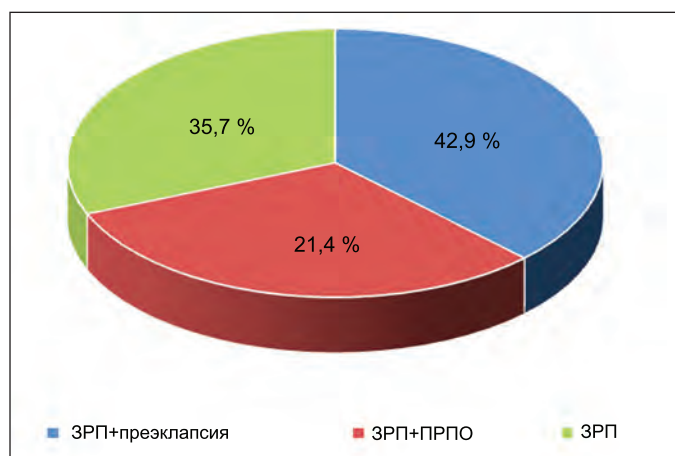


Рисунок 3 — Структура больших акушерских синдромов у беременных I группы с заболеваниями, ассоциированными с дисплазией соединительной ткани

В последние годы большое внимание уделяется дисплазии соединительной ткани, относящейся к значимым медико-социальным проблемам. Основной характеристикой ДСТ является широкий спектр клинических проявлений без определенной четкой клинической картины: ДСТ может проявляться локомоторными и висцеральными симптомами, аномалии развития внутренних органов достаточно часто сочетаются с внешними проявлениями. Помимо этого, ДСТ служит предрасполагающим фактором развития большого количества заболеваний [5]. Полисистемность и полиорганный характер поражения при ДСТ обусловлена «вездесущностью» соединительной ткани: она составляет около 50 % всей массы тела, скрепляет все ткани организма и формируется с первых дней жизни плода. Высокое представительство соединительной ткани в матке предопределено большим количеством соединительнотканых перегородок между мышечными пучками и сосудами. Полученные нами данные позволяют предположить, что изменения функционирования и метаболизма соединительной ткани, обусловленные ДСТ, могут способствовать нарушениям инвазии цитотрофобласта и сосудистого ремоделирования и являться одним из этиологических факторов формирования ранней ЗРП и других больших акушерских синдромов.

Заключение. У 75 % женщин с ранней задержкой роста плода имеется отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Беременные с задержкой роста плода, развившейся до 32 недель беременности, достоверно чаще указывают на наличие в анамнезе воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей. Течение беременности с ранним развитием задержки роста плода в 35 % случаев сопровождается развитием преэклампсии. В целом при манифестации задержки роста плода до 32 недель гестации у каждой второй женщины встречается сочетание ЗРП с другими большими акушерскими синдромами. В то время как задержка роста плода после 32 недель беременности характеризуется более благоприятными исходами: у таких пациентов в 1,8 раза чаще диагностируется ЗРП I степени. У женщин с ранней задержкой роста плода в сочетании с другими большими акушерскими синдромами чаще регистрируются сопутствующие заболевания, ассоциированные с дисплазией соединительной ткани.

Литература

1. The «Great obstetrical syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens [et al.] // *Am J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 204 (3). — P. 193–201.
2. Зефирова, Т. П. Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности / Т. П. Зефирова, М. Е. Железова // *Consilium Medicum.* — 2018. — № 20(6). — С. 46–49.
3. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study / J. Gardosi [et al.] // *BMJ.* — 2013. — Vol. 346. DOI: 10.1136/bmj.f108
4. Степанова, Ю. А. Патогенетические механизмы и основные подходы доплерографической диагностики перинатальной централизации кровообращения при синдроме задержки роста плода / Ю. А. Степанова, В. И. Семина // *Практическая медицина.* — 2020. — Т. 18, № 2. — С. 21–27.
5. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани: национальные клинические рекомендации / авт.-разраб.: Е. Л. Трисветова [и др.] // М-во здравоохранения.

ранения Респ. Беларусь, Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т. — Минск: Доктор-Дизайн, 2015. — 59 с.

6. Носенко, Е. Н. Этиопатогенетические принципы профилактики больших акушерских синдромов / Е. Н. Носенко, Г. Дж. А. Карп, Д. Г. Коньков // Медични аспекти зоров'я жінки. — 2017. — № 1(105). — С. 28–36. — Режим доступа: [https://mazg.com.ua/ru/archive/2017/1\(105\)/pages-28-36](https://mazg.com.ua/ru/archive/2017/1(105)/pages-28-36). — Дата доступа: 29.05.2021.

7. Особенности второй волны инвазии цитотрофобласта у беременных с осложненной и нормально протекающей беременностью / И. М. Ордянец [и др.] // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». — 2012. — № 6. — С. 193–197. — Режим доступа: <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3691>. — Дата доступа: 29.05.2021.

Placental insufficiency with fetal growth retardation: the course of pregnancy and comorbid conditions

Nebyshynets L. M.¹, Voskresenskiy S. L.¹, Zhdanovich S. D.²

*¹State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus;*

*²Health Care Institution «Clinical Maternity Hospital of the Minsk region»,
Minsk, Republic of Belarus*

Fetal growth retardation is a pathophysiological condition that multiplies the risks of perinatal morbidity and mortality. In the course of the conducted work, the features of the course of pregnancy, anamnestic data and comorbid morbidity in early and late forms of FGR were studied. The early form of FGR was more often accompanied by the development of preeclampsia, the presence of a burdened obstetric and gynecological history and concomitant diseases associated with connective tissue dysplasia.

Keywords: fetal growth retardation, connective tissue dysplasia, great obstetrical syndromes.

Поступила 23.06.2021