

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неонатологии

Кафедра акушерства и гинекологии

**ЗАМЕДЛЕННЫЙ РОСТ И НАРУШЕНИЕ  
ПИТАНИЯ ПЛОДА В АКУШЕРСКОЙ И  
НЕОНАТАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ**

Минск, БелМАПО

2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неонатологии

Кафедра акушерства и гинекологии

**ЗАМЕДЛЕННЫЙ РОСТ И НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ ПЛОДА  
В АКУШЕРСКОЙ И НЕОНАТАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением  
в сфере дополнительного образования взрослых  
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО  
2023

УДК 618.33(075.9)

ББК 57.162.12я78

3 26

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 10 от 30.12.2021

**Авторы:**

*Небышинец Л.М.*, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии БелМАПО, к.м.н., доцент

*Тесакова М.Л.*, доцент кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО, к.м.н., доцент

*Шишко Г.А.*, профессор кафедры неонатологии БелМАПО, д.м.н., профессор

*Гомолко К.А.*, аспирант кафедры неонатологии БелМАПО, заведующий отделением УЗ «Клинический родильный дом Минской области»

*Артюшевская М.В.*, ассистент кафедры неонатологии БелМАПО, к.м.н.

*Устинович Ю.А.*, заведующий кафедрой неонатологии БелМАПО, д.м.н., доцент

*Мосько П.Л.*, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения БелМАПО, главный врач УЗ «Клинический родильный дом Минской области»

*Крастелева И.М.*, доцент кафедры неонатологии БелМАПО, к.м.н., доцент

*Лемешко Ю.И.*, старший преподаватель кафедры неонатологии БелМАПО

*Зеленко И.В.*, аспирант кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО, врач-акушер-гинеколог УЗ «Клинический родильный дом Минской области»

**Рецензенты:**

*Курлович И. В.*, заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», к.м.н.

*Девялтовская М.Г.*, заведующий лабораторией проблем здоровья детей и подростков ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», д.м.н.

*2-я кафедра детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

3 26      **Замедленный рост и нарушение питания плода в акушерской и неонатальной практике** : учеб.-метод. пособие / Л.М. Небышинец [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2023. – 48 с.

ISBN 978-985-584-809-8

В пособии отражены и систематизированы данные зарубежных и отечественных исследований последнего десятилетия о проблеме задержки роста плода в акушерской и неонатальной практике. Приведены данные о плацентарной недостаточности, перинатальных факторах риска, заболеваемости новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода в Республике Беларусь за период 2010- 2020 гг.

Данное пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Неонатология» и «Акушерство и гинекология»; а также слушателей повышения квалификации и иных форм дополнительного образования взрослых из числа врачей-акушеров-гинекологов, врачей-неонатологов, врачей-педиатров.

УДК 618.33(075.9)

ББК 57.162.12я78

**ISBN 978-985-584-809-8**

© Небышинец Л.М. [и др.], 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
1.Замедленный рост и нарушение питания плода (акушерский аспект).....	6
1.1. Плацентарная недостаточность.....	6
1.2. Структура плаценты и маточно-плацентарного кровообращения.....	8
1.3. Неполноценная глубокая плацентация – этиологический фактор «больших акушерских синдромов».....	14
1.4. Недостаточный рост плода: основные фенотипы, критерии диагноза (с результатами собственных исследований).....	17
2. Замедленный рост и нарушение питания плода (неонатальные аспекты).....	26
2.1. Определение понятия и классификация ЗВУР.....	26
2.2. Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития.....	30
2.3. Замедленный рост и нарушение питания в структуре заболеваемости новорожденных в Республике Беларусь за период 2010–2020 гг.....	32
2.4. Последствия внутриутробной задержки роста и недостаточности питания в возрастном аспекте.....	36
Заключение.....	44
Список использованных источников.....	46

## Введение

Снижение материнской и младенческой заболеваемости и смертности объявлено одним из приоритетных направлений деятельности Всемирной Организации Здравоохранения и национальных, в том числе и Белорусской, систем охраны материнства и детства. Современные технологические подходы к безопасному материнству предусматривают комплексный подход к ведению беременности, оптимальному родоразрешению, раннему выявлению и своевременной коррекции акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологии. Серьезным осложнением беременности, причины которого достаточно многочисленны и чаще всего зависят от соматического статуса матери и ее возраста, является плацентарная недостаточность.

Хроническая плацентарная недостаточность (ПН) остается одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности, которая приводит к неблагоприятным последствиям в дальнейшей жизни ребенка. Основными клиническими проявлениями и исходами хронической ПН являются хроническая гипоксия плода и задержка роста плода (ЗРП), а при крайней степени декомпенсации – его антенатальная гибель. Ведущую роль в развитии ЗРП и нарушенного состояния плода отводят действию гипоксии как универсального фактора риска. Кроме того, крайне малая масса тела при рождении довольно часто выступает в качестве основного заболевания при мертворождении. В связи с этим, сохранение и укрепление здоровья новорожденных приобретает особое значение.

Благодаря современным успехам в неонатологии и интенсивной терапии в Республике Беларусь достигнут низкий уровень младенческой смертности. Для оценки состояния здоровья новорожденных необходим систематический анализ данных о динамике заболеваемости детей различных нозологических групп, анализ перинатальных факторов риска. Ежегодно по всему миру около 30 млн детей рождается с низкой массой при рождении — это определение включает как недоношенных новорожденных, так и доношенных детей, родившихся маленькими/маловесными к гестационному сроку.

В мире на протяжении последних 20 лет рождаемость детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) остается высокой и не имеет тенденции к снижению. Современная медицина в целом и перинатальная медицина, как одно из направлений, находится в постоянном развитии, а это приводит к увеличению количества методов лечения бесплодия, многоплодных беременностей, профессиональной (рабочей) нагрузки на

женщин, возрастного материнства и воздействия ЗВУР-индуцирующих факторов, таких как стресс, никотин, различные эмоциональные и физические перегрузки. Частота ЗВУР по данным различных авторов варьирует в достаточно широких пределах и зависит от многих факторов: у относительно здоровых женщин ЗВУР плода регистрируют в 3–5%, при отягощенном акушерско-гинекологическом диагнозе и осложненной беременности — в 10–25%, при тяжелом гестозе — в 31–44% случаев.

Одной из актуальных проблем современной перинатальной медицины является невынашивание беременности и рождение детей с низкой массой тела (вес менее 2500 граммов независимо от срока гестации – определение ВОЗ) в результате преждевременных родов или внутриутробной задержки развития плода. По данным экспертов ВОЗ, частота ЗВУР в Центральной Азии достигает 31,1%, в США — 10–15%, в России — 2,4–17%. В Европе частота младенцев с низкой массой тела при рождении составляет от 3,0% (Исландия) до 8,8 % (Кипр). Из 135 миллионов детей, родившихся в странах с низким/средним уровнем дохода в 2010 году, 29,7 миллиона родились в срок с признаками внутриутробной задержки роста, и 2,8 миллиона из них родились преждевременно. Частота ЗВУР увеличивается с уменьшением гестационного возраста. Так, при сроке 41 неделя и выше частота составляет 5,7%, при 37–40 недель - 5,5%, при 34–36 недель - 7,4%. При 31–33 недель - 9,4%, при 28–30 недель - 13,1%.

Ежегодно около 3-4% новорождённых в Республике Беларусь рождаются с признаками задержки внутриутробного развития, а это каждый 33–35 новорожденный, из них каждый пятый в дополнение к этому имеет диагноз недоношенность. Значимость данной патологии для Республики Беларусь определяется большим удельным весом ее в структуре неонатальной заболеваемости – четвертое место среди состояний, возникающих в перинатальном периоде, а также последствиями внутриутробной задержки роста в постнатальном периоде.

Задержка внутриутробного развития – это междисциплинарная проблема: все начинается во внутриутробном периоде и, на этом этапе изучением вопроса – факторы риска, диагностика, профилактика, лечение с целью минимизации негативных последствий, занимаются врачи-акушеры-гинекологи. После рождения оказанием помощи маловесным детям занимаются врачи неонатологи, а по окончании неонатального периода - уже врачи-педиатры. Темп развития современной медицины привел к тому, что наиболее уязвимую категорию новорожденных детей с низкой массой тела при рождении и задержкой роста плода (ЗРП) успешно выхаживают с малыми потерями. Показатель низкого веса при рождении является одним из

важных маркеров неблагоприятного течения внутриутробного периода для плода, а также развития возможных, как краткосрочных, так и отдаленных последствий для здоровья ребенка.

Учебно-методическое пособие написано в рамках выполнения финансируемой БРФФИ научно-исследовательской работы «Влияние метаболизма соединительной ткани на беременность и роды у современных женщин Республики Беларусь», № гос. регистрации 20213350, номер договора М21-015 от 01.07.2021г., срок выполнения работ с 01.07.2021 по 31.05.2023.

Данное учебно-методическое пособие предназначено для ознакомления врачей с современными исследованиями отечественных ученых в области акушерства и гинекологии и неонатологии. Учебный материал представлен в 2-х основных разделах, включающих материалы о задержке развития плода и новорожденного. В 1-м разделе рассматриваются акушерские аспекты развития данного патологического состояния (структура плаценты и маточно-плацентарного кровообращения, задержка роста плода: факторы риска возникновения (с результатами собственных исследований). Во 2 разделе проводится анализ неонатальных аспектов замедленного роста и нарушения питания плода и новорожденного (замедленный рост и нарушение питания в структуре заболеваемости новорожденных в Республике Беларусь за период 2010–2020 гг., последствия внутриутробной задержки роста и недостаточности питания в возрастном аспекте)

Ознакомление слушателей / врачей с современными данными по проблеме замедленного роста и нарушения питания плода и новорожденного позволит повысить уровень знаний и понимания многофакторной компоненты формирования данной патологии при изучении вопросов диагностики и лечения описываемой патологии при освоении образовательных программ переподготовки по специальностям «Неонатология», «Акушерства и гинекологии», а также образовательных программ повышения квалификации врачей-неонатологов, врачей-акушеров-гинекологов.

## **1. Замедленный рост и нарушение питания плода (акушерские аспекты)**

### **1.1. Плацентарная недостаточность**

Плацентарная недостаточность является одной из важнейших проблем современного акушерства и перинатологии. ПН представляет собой симптомокомплекс, при котором возникают различные нарушения, как со

стороны плаценты, так и со стороны плода, вследствие различных заболеваний и акушерских осложнений. Разнообразие вариантов проявления ПН, частота и тяжесть осложнений для беременной и плода, преобладающее нарушение той или иной функции плаценты зависят от срока беременности, силы, длительности и характера воздействия повреждающих факторов, а также от стадии развития плода и плаценты, степени выраженности компенсаторно-приспособительных возможностей системы «мать-плацента-плод».

По данным различных авторов частота ПН колеблется от 26,8% до 45% всех беременностей, возрастая при сопутствующей экстрагенитальной патологии. Так, у пациенток с сахарным диабетом ПН встречается в 24,7-65% случаев, при патологии щитовидной железы – до 66% наблюдений. У беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы ПН была отмечена в 37,2-45% случаев.

Ключевым звеном в развитии ПН и последующей задержки роста плода является нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, в основе которого заложены патологические морфофункциональные изменения сосудистой системы и отдельных ее компонентов.

Плацента – чрезвычайно своеобразный и в некоторых отношениях поистине уникальный орган. Нижеуказанные особенности нужно постоянно иметь в виду при изучении изменений плаценты. Итак, плацента:

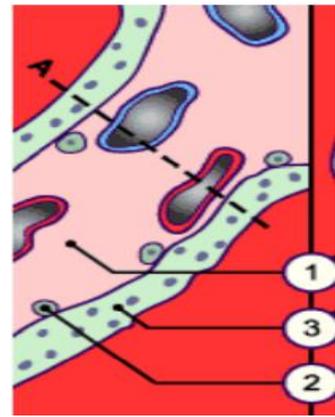
- провизорный, временный орган, который формируется у женщин в ходе беременности и существует ограниченный срок (9 месяцев);

- динамический орган, который постоянно растет и развивается, в нем протекают процессы дифференцировки и созревания. На протяжении беременности его строение претерпевает существенные изменения;

- пограничный орган; он расположен между двух генетически чужеродных организмов матери и плода. Более того, в образовании данного органа принимают участие два генетически разных организма, т. е., плацента – гетерогенный орган. Другого такого органа в природе нет. Именно эта особенность привлекает иммунологов, изучающих вопросы трансплантационного иммунитета и иммунологической толерантности;

- это деиннервированный орган. Кроме того, помимо нервов, в нем также отсутствуют лимфатические сосуды. Отсутствие иннервации делает плаценту уникальной в плане механизмов регуляции и интеграции выполняемых ею функций;

- двутканевый орган, так как состоит по сути всего из двух тканей: эпителиальной и соединительной. Между тем обе эти ткани имеют свои особенности, являются эмбриональными и провизорными. Синцитиотрофобласт представляет собой симпластическое образование, имеющее гигантскую поверхность, равной которой не имеет ни одна аналогичная структура в организме;



A – ворсина хориона  
1 – соединительная ткань и сосуды  
2 – остатки цитотрофобласта  
3 – синцитиотрофобласт

- имеет две системы кровообращения, и в этом состоит особенность организации ее кровотока. Материнская и плодная кровь пространственно располагаются достаточно близко между собой;

толщина фетоплацентарного барьера, особенно на поздних сроках беременности, очень мала, однако прямого контакта крови матери и плода не происходит;

- чрезвычайно гетероморфный орган. Гетероморфность плаценты наблюдается и в горизонтальном, и в вертикальном направлении;

- имеет дольчатое строение. Каждая долька (плацентон) состоит из плодовой части – котиледона (разветвления ворсин, производные от одной стволовой ворсины, крепящейся к хориальной пластинке) и участка материнской части с питающими данный котиледон утероплацентарными сосудами;

- единственный орган человека, который можно изолировать от организма и изучать, не нанося вреда бывшему хозяину. Более того, плацента способна проявлять жизнеспособность вне организма в условиях так называемой двойной перфузии;

- является полифункциональным органом. Она выполняет транспортную, эндокринную, иммунологическую, защитную и многие другие функции, которые делают ее ключевым элементом в системе мать-плацента-плод. По мнению А.И. Брусиловского, «...мы все больше приближаемся к прочтению плаценты как визитной карточки плода».

## **1.2. Структура плаценты и маточно-плацентарного кровообращения**

Плацента представляет собой образование, ограниченное двумя пластинами (хориальная и базальная), между которыми находятся ворсины хориона и межворсинчатое пространство (рисунок 1). Основной структурно-функциональной единицей сформировавшейся плаценты является котиледон,

образованный стволовой ворсиной и ее разветвлениями, несущими сосуды плода.

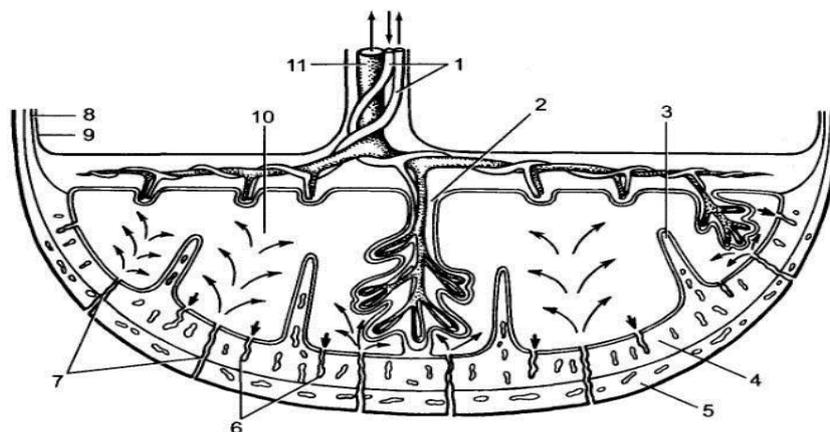


Рисунок 1 – Структура плаценты и маточно-плацентарного кровообращения: 1 – артерии пуповины; 2 – стволовая ворсина; 3 – децидуальная перегородка (септа); 4 – децидуальный слой (decidua basalis); 5 – миометрий; 6 – вены; 7 – спиральные артерии; 8 – хорион; 9 – амнион; 10 – межворсинчатое пространство; 11 – вена пуповины.

Котиледоны отделены друг от друга неполными перегородками (септы), отходящими от базальной пластины. Основу перегородок составляют децидуальные клетки, покрытые снаружи цитотрофобластом. К концу беременности децидуальных клеток в перегородках становится меньше, и они в основном состоят из элементов цитотрофобласта и фибриноида. Фибриноидные массы достигают хориальной пластины. Основание котиледона закреплено на хориальной пластине, а его дистальный отдел, обращенный к эндометрию, якорными ворсинами соединяется с базальной децидуальной оболочкой. Со стороны межворсинчатого пространства децидуальная оболочка покрыта цитотрофобластом, между ними находится слой коагуляционного фибриноидного некроза (полоса Нитабуха). Эти три образования и составляют базальную пластину. На протяжении III триместра беременности на поверхности базальной пластины, обращенной в межворсинчатое пространство, вследствие частичной гибели цитотрофобласта откладывается фибриноид Рора. Основу хориальной пластины составляет соединительная ткань, в которой разветвляются крупные сосуды пуповины (артерии и вены). С наружной стороны, обращенной в полость плодного пузыря, она покрыта амнионом, с внутренней стороны выстлана трофобластом, клетки которого с развитием беременности частично погибают и заменяются фибриноидом (полоса Лангханса). Фибриноид разграничивает хориальную пластину и межворсинчатое пространство (рисунок 2).

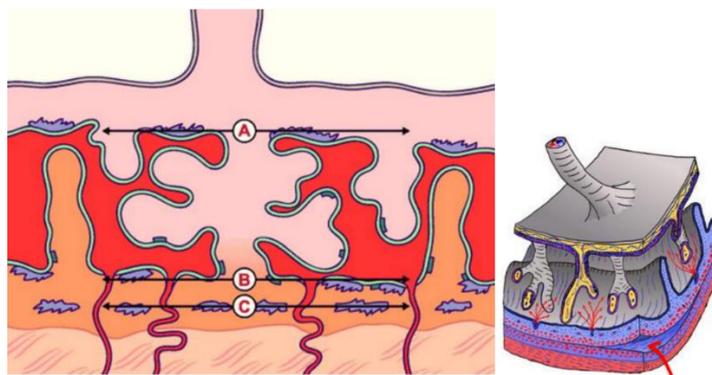


Рисунок 2 – Отложения фибриноида (фибрин, плацентарный секрет, погибшие клетки трофобласта) в плаценте в конце беременности:

А – фибриноид Лангханса (на поверхности хориальной пластинки и ворсинок);

В – фибриноид Рора (на поверхности базальной пластинки); С – фибриноид Нитабуха (формирует границу отторжения плаценты)

От хориальной пластины в межворсинчатое пространство отходят крупные стволовые ворсины, которые многократно делятся с образованием ворсин среднего (первого порядка) и малого (второго порядка) калибра, которые заканчиваются концевыми (терминальными) ворсинами. Часть из них закреплена на базальной мембране или поверхности септ. Эти ворсины носят название якорных. Центральная часть котиледона представляет собой полость, окруженную ворсинами второго и третьего порядка: концевых ворсин здесь немного, они крупные, с рыхлой стромой. По периферии котиледона располагаются более крупные стволы, которые образуют многочисленные мелкие разветвления, благодаря чему в этой части котиледона находится много мелких концевых ворсин, тесно прилежащих друг к другу.

В сформировавшейся к 140-му дню беременности плаценте имеется 10-12 больших, 40-50 мелких и 140-150 рудиментарных котиледонов. К этому сроку толщина плаценты достигает 1,5-2 см вследствие гиперплазии клеточных элементов. Дальнейшее увеличение ее массы происходит главным образом за счет гипертрофии.

Важной структурной единицей плаценты является межворсинчатое пространство (рисунок 3). Оно заполнено кровью, поступающей из спиральных артерий, в которых на протяжении беременности происходят выраженные физиологические изменения. Концевые участки этих артерий уже на 13-14-й неделе характеризуются гипертрофией эндотелиальных клеток, дегенерацией мышечного слоя и фибриноидным некрозом. В результате этого стенка сосудов полностью лишается гладкомышечных

элементов и теряет способность сокращаться и расширяться. В конце беременности концевые участки спиральных артерий децидуальной оболочки в зоне плацентарного ложа становятся короткими, более прямыми и расширенными (свыше 2 мм в диаметре). Спиральные артерии идут параллельно базальной мембране, которую они перфорируют под прямым углом, открываясь в просвет межворсинчатого пространства одним или несколькими отверстиями.

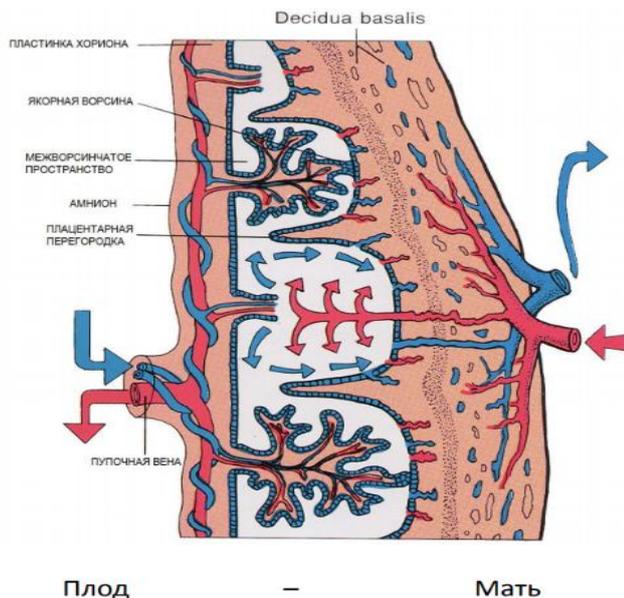


Рисунок 3 - Материнская и плодная системы кровообращения плаценты

Спиральные артерии, расположенные в ложе плаценты, развиваются так интенсивно, что могут обеспечить кровоснабжение плода и плаценты, в 10 раз больше необходимого. Устья материнских спиральных артерий в количестве 150-200 открываются в межворсинчатое пространство через перфорационные отверстия базальной пластины. Материнская кровь выбрасывается в центральной части котиледона сильной струей по направлению к хориальной пластине. Около нее струя поворачивает обратно, и кровь возвращается в кровоток матери через венозные отверстия (их около 185), находящиеся в периферической части котиледона. Таким образом, в межворсинчатом пространстве различают три отдела: артериальный, соответствующий центральной части котиледона, капиллярный, расположенный в плотной части котиледона, и венозный, соответствующий субхориальным междолевым областям.

На протяжении беременности объем межворсинчатого пространства увеличивается соответственно росту ветвистого хориона. Помимо этого, межворсинчатое пространство изменяется под действием изменений

артериального давления в материнских и плодовых сосудах, давления в амниотической жидкости и сократительной деятельности матки. В зрелой плаценте меняются условия для циркуляции крови, что связано с отложением фибриноида вокруг ворсин, лишенных эпителия, и образованием различных по протяженности фибриноидных полей в межворсинчатом пространстве. Все описанные выше структурные элементы плаценты определяют ее функцию, направленную на обеспечение роста и развития плода.

На сегодняшний день хорошо 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.

В репродуктивном возрасте в матке спиральные артерии являются концевыми ветвями лучевых артерий, берущими свое начало проксимально от места соединения миометрия и эндометрия (рисунок 4). Радиальные артерии являются ветвями круговых дугообразных артерий. Спиральные артерии извилистые, как следует из их названия, и эта существенная особенность позволяет сосудам адаптироваться к изменениям, происходящим во время менструального цикла и во время беременности. Они представляют собой мышечные артерии, диаметром от 200 до 300 мкм, с тонким эндотелием, хорошо выраженной внутренней эластичной оболочкой, которая постепенно исчезает, когда спиральная артерия проникает в эндометрий. Радиальные артерии также создают более мелкие ветви диаметром 100 мкм или менее, известные как базальные или прямые артерии, которые снабжают внутренний слой миометрия и базальный эндометрий. Установлено, что базальные артерии слабо подвержены гормональному влиянию, как в течение менструального цикла, так и в течение беременности.



Рисунок 4 – Артериальные сосуды миометрия

Во время беременности плацента снабжается материнской кровью через спиральные артерии, которые составляют одну из наиболее адаптируемых сосудистых систем в организме: не существует подобных физиологических изменений ни в каких других сосудистых системах организма человека, которые сопровождались бы настолько выраженными структурными изменениями.

В первом триместре вневорсинчатый трофобласт прорастает стенку децидуальных сосудов, и эндотелий выстилается слоем эндovasкулярного трофобласта (рисунок 5). На данном этапе материнские спиральные артерии децидуальной оболочки проходят процесс ремоделирования, при котором они превращаются из высокорезистентных сосудов с узким просветом в низкорезистентные сосуды с широким просветом, а также лишаются автономной иннервации. Этот процесс также сопровождается замещением гладкомышечных волокон и эластичной ткани на соединительную.

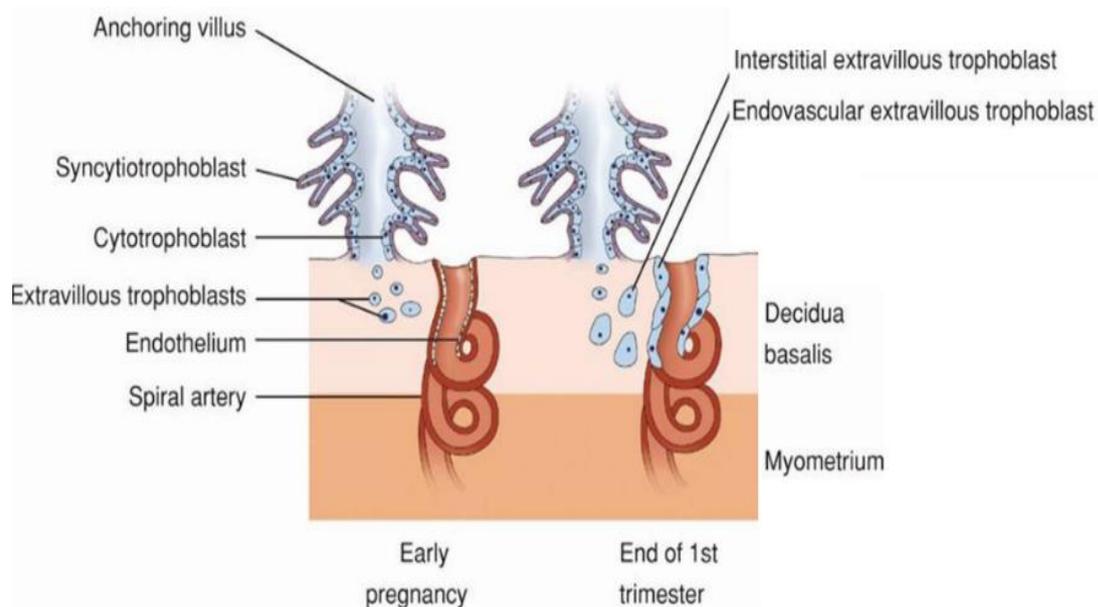


Рисунок 5 – Первая волна инвазии трофобласта

Трофобластозависимая стадия ремоделирования спиральных артерий, так называемая «вторая волна» инвазии трофобласта, происходит за счет продвижения клеток трофобласта в просвете спиральных артерий в миометральные сегменты. Второй триместр беременности является периодом фетализации плаценты и охватывает раннефетальный период (с 13-й по 19-ю неделю) и среднефетальный период (с 20-й по 27-ю неделю). Именно в этот период реализуется вторая волна инвазии цитотрофобласта, за счет которой происходит прирост маточно-плацентарного кровообращения, что объясняет интенсивное прибавление массы плода и основных органов (рисунок 6).

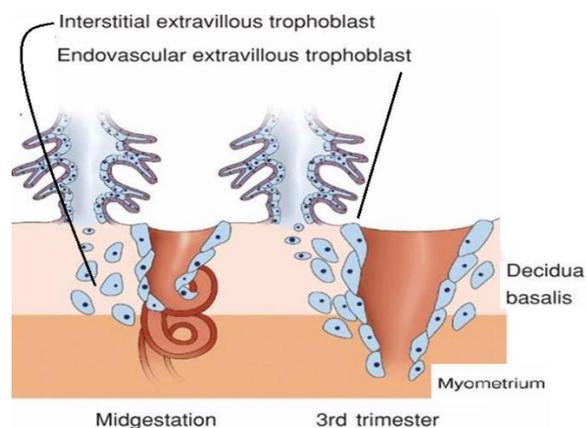


Рисунок 6 – Вторая волна инвазии трофобласта

В результате полноценной инвазии клеток трофобласта происходят морфологические изменения сосудов, которые проявляются увеличением диаметра сосудов и возникновением автономности (отсутствием реакции на влияние вазопрессорных медиаторов).

Гестационная трансформация спиральных артерий обеспечивает увеличение маточного кровотока в межворсинчатом пространстве, тем самым, способствует удовлетворению потребностей развивающегося эмбриона. За счет полноценного ремоделирования спиральных артерий при одноплодной беременности маточно-плацентарный кровоток возрастает от исходного значения 20-50 мл/мин до 450-800 мл/мин, что обеспечивает его 10-кратное увеличение в третьем триместре беременности по сравнению с небеременной маткой.

По мнению патогистологов, недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта, сопровождающаяся нарушением лизиса гладкомышечных элементов спиральных артерий, недостаточным внутрисосудистым проникновением, возникновением неполноценных маточно-плацентарных артерий и, соответственно, неадекватным приростом объема притока материнской крови к плаценте, является основным звеном в нарушении маточно-плацентарного кровотока.

### **1.3. Неполноценная глубокая плацентация – этиологический фактор «больших акушерских синдромов»**

Термин «плацентарное ложе» был предложен для описания места материнско-плодового взаимодействия (т.е. области, в которой плацента прикрепляется к матке). Адекватная васкуляризация этой области имеет жизненно важное значение для развития плода; поэтому в настоящее время проводятся многочисленные исследования по ее изучению. В последние десятилетия было установлено, что нарушение глубокой плацентации,

названное «дефектной/неполноценной глубокой плацентацией», наблюдается при многих акушерских осложнениях, таких как преэклампсия, ЗРП, преждевременные роды (ПР), преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), поздний самопроизвольный аборт и преждевременная отслойка плаценты.

В настоящее время в научной литературе широко применяется термин «большие акушерские синдромы», хотя более верный их перевод – «Великие акушерские синдромы» («Great obstetrics syndromes»), что лучше отражает их значение. Эти синдромы объединяют акушерские осложнения беременности, обуславливающие высокую материнскую и перинатальную заболеваемость/смертность. К большим акушерским синдромам относят преэклампсию, ЗРП, ПР и ПРПО, преждевременную отслойку плаценты и поздние самопроизвольные выкидыши.

Основоположниками концепции «больших акушерских синдромов» стали в 2009 году G. C. Di Renzo и R. Romero. В заметке редактора в журнале «The Journal of Maternal and Fetal Medicine» Di Renzo указал, что следует переосмыслить концепцию акушерских состояний, являющихся частой причиной материнской и перинатальной заболеваемости, и относиться к ним не как к самостоятельным заболеваниям, а как к синдромам. Согласно определению, Оксфордского толкового медицинского словаря (Oxford Concise Medical Dictionary), синдромы представляют собой «комбинацию симптомов и/или признаков, которые формируют четкую клиническую картину, указывающую на конкретное нарушение».

По мнению авторов идеи «больших акушерских синдромов», объединить их в одну группу позволяет общность этиопатогенеза. Так, в частности, было показано, что в основе больших акушерских синдромов лежит нарушение глубокой плацентации. С позиции единого этиопатогенеза, детерминированного морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарном комплексе, рассматривают акушерские осложнения и ряд российских авторов. При этом каждый большой акушерский синдром имеет собственную клиническую картину. Предполагается, что развитие определенного варианта синдрома зависит от взаимодействия генов и окружающей среды, а также, вероятно, от взаимодействия материнского и фетального генотипов.

Основными характеристиками больших акушерских синдромов являются: 1) множественная этиология; 2) длительная доклиническая стадия; 3) частые 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. Собственно, концепция «больших акушерских синдромов» заключается в том, что патогенез у этих синдромов общий, а вот причины, запускающие его, могут быть совершенно различны. К основным этиологическим факторам больших акушерских синдромов относятся дефектная глубокая плацентация, оксидативный и нитрозативный стресс, воспаление специфической и неспецифической этиологии, иммунологическая дизреактивность, гормональные отклонения, генетические и эпигенетические факторы.

Установлено, что дефектная глубокая плацентация характеризуется значительным увеличением числа спиральных артерий в переходной соединительной зоне (ПСЗ) миометрия с отсутствием или частичной трансформацией. ПСЗ – внутренняя часть миометрия (переходная зона), которая имеет функциональные различия с внешним миометрием и функциональные сходства с эндометрием. В частности, при тяжелой преэклампсии, только некоторые из спиральных артерий в центре плацентарного ложа подвергаются полной трансформации миометрального сегмента в ПСЗ. Было показано, что ремоделирование артерий при нормальной беременности в среднем составляет 88%, в то время как при преэклампсии всего лишь 27%. Было также установлено, что обструктивные повреждения артерий (например, тромбозы или острые атерозы) могут приводить или способствовать неполноценной плацентации. Таким образом, плацентарное ложе пациентов с преэклампсией характеризуется уменьшением числа спиральных артерий с трансформированным миометральным сегментом. «Нетрансформированный» миометральный сегмент сохраняет гипертрофированную структуру гладкомышечного слоя, несмотря на присутствие интерстициальных трофобластов, иногда даже в избыточном количестве. Недостаточная трансформация более выражена в миометральных, чем в децидуальных сегментах.

Плацентарная площадка у пациентов с преэклампсией и задержкой роста плода подобна описанной при преэклампсии: большое количество нетрансформированных миометральных спиральных артерий, часто имеющих обструктивные повреждения, такие как острый атероз и тромбоз.

У пациентов с преждевременными родами при целых плодных оболочках в сравнении с родами при доношенной беременности чаще отмечается недостаточная гестационная трансформация как миометриальных, так и децидуальных сегментов спиральных артерий плацентарного ложа. При этом отмечается, что у пациентов с преэклампсией частота дефектной глубокой плацентации намного больше, чем у женщин с

преждевременными родами и интактными плодными оболочками. Интересным также представляется тот факт, что не было установлено различий в частоте отсутствия физиологической перестройки спиральных артерий между пациентами с гистологическим хориоамнионитом и без него. Причины, по которым у некоторых женщин с недостаточной физиологической трансформацией развиваются преждевременные роды или другие акушерские синдромы, в настоящее время неизвестны. Однако не исключено, что степень выраженности сосудистой патологии может быть частично ответственна за развитие определенного акушерского синдрома.

ПРПО составляет одну треть всех преждевременных родов и часто является основной причиной спонтанных преждевременных родов. В результате проведенных исследований было установлено, что полностью трансформированные спиральные артерии наблюдались у 59% женщин с физиологическими родами при неосложненной беременности, у 29% женщин с ПРПО при недоношенной беременности и у 4,3% пациентов с преэклампсией. Отсутствие трансформации всех сосудов в образцах биопсии наблюдалось в 6,8% случаев при доношенной неосложненной беременности, у 52% пациентов с преэклампсией и в 19,4% случаев преждевременных родов с ПРПО.

Преждевременная отслойка плаценты является грозным осложнением беременности, отражающим нарушение целостности стромально-сосудистого компонента плаценты вследствие неполноценного ремоделирования спиральных артерий и характеризующимся ее отделением до рождения плода.

Отсутствие физиологической трансформации спиральных артерий было отмечено у 58% пациентов с преждевременной отслойкой плаценты. Интимальное или субинтимальное утолщение спиральных артерий наблюдалось в 42% случаев, и в каждом случае оно происходило в нетрансформированном сосуде. Таким образом, нарушение физиологической трансформации наблюдалось у большого числа пациентов с преждевременной отслойкой плаценты.

#### **1.4. Недостаточный рост плода: основные фенотипы, критерии диагноза (с результатами собственных исследований)**

Как уже указывалось, задержка роста плода (ЗРП), являясь одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности, выступает клиническим проявлением и исходом хронической плацентарной недостаточности. Кроме того, крайне малая масса тела при рождении довольно часто выступает в качестве основного заболевания при

мертворождении. Интерес представляют также данные, что ЗРП проявляет себя как патофизиологическое состояние, значительно увеличивающее риски перинатальной смертности не только при данной, но даже и при последующих беременностях у матери.

Задержка роста плода в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) относится к классу О00-О99 «Беременность, роды и послеродовой период», блоку О30-О48 «Медицинская помощь матери в связи с состоянием плода, амниотической полости и возможными трудностями родоразрешения», рубрике О36 «Медицинская помощь матери при других установленных или предполагаемых патологических состояниях плода», подрубрике О36.5 «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери».

Рост плода (физическое развитие плода) — это динамический процесс, и его оценка требует многократных наблюдений за размерами плода на протяжении беременности. Размер плода определяется при измерении в ходе УЗИ окружности головы (ОГ), бипариетального размера головы (БПР), ОЖ, длины бедренной кости (ДБ) и/или предполагаемой массы плода (ПМП), вычисляемой по различным формулам. На современном этапе используется следующая терминология для описания отклонений роста/развития плода.

**Малый/маловесный для гестационного возраста (МГВ):** плод со значения ПМП/ОЖ в интервале от 3-го до 9-го перцентиля в сочетании нормальными показателями кровотока по данным ультразвуковой доплерографии и нормальной динамикой прироста ПМП и/или ОЖ.

**Задержка роста плода (ЗРП):** замедление прироста показателей предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) либо значения ПМП и/или ОЖ < 10-го перцентиля в сочетании с патологическими показателями кровотока по данным ультразвуковой доплерографии; или значения ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля.

**Выраженная ЗРП:** ПМП < 3-го перцентиля.

Основное различие между МГВ и ЗРП заключается в том, что МГВ плод может быть маленьким, но не подвержен повышенному риску неблагоприятного перинатального исхода, в то время как плод с размером выше 10-го перцентиля может иметь ЗРП и иметь повышенный риск неблагоприятного перинатального и отдаленного исхода.

Выявление ЗРП часто бывает затруднительным, поскольку рост плода не может быть оценен при однократном измерении его размеров, а потенциал роста является понятием гипотетическим.

Наиболее распространенная классификация ЗРП основана на пропорциональности соответствия нескольких антропометрических параметров плода сроку гестации, и в соответствии с этим чаще всего выделяют: асимметричный (тип I) и симметричный (тип II).

Асимметричный (тип I): на него приходится около 70-80% случаев ЗРП. Данное состояние наиболее часто реализуется в третьем триместре. Самой распространенной причиной является маточно-плацентарная недостаточность. Плоды с асимметричным типом ЗРП имеют нормальную динамику роста до третьего триместра, после чего происходит ее замедление. К ультразвуковым критериям асимметричной ЗРП относят: уменьшенную окружность брюшной полости и соответствующие сроку гестации БПР, окружность головы и длину бедренной кости.

Симметричный (тип II): составляет около 20-30% от общего числа случаев ЗРП. Симметричный тип ЗРП манифестирует на ранних этапах беременности за счет уменьшения абсолютного количества клеток плода. Наиболее частой причиной является генетическое расстройство, внутриутробная инфекция, преэклампсия. Ультразвуковое исследование этих плодов позволяет выявить пропорциональное снижение БПР, окружностей головы и брюшной полости, длины бедренной кости. Прогноз в отношении смертности и заболеваемости существенно хуже для тех новорожденных, кто родился с симметричной формой ЗРП по сравнению с аналогичными показателями для ее асимметричной формы.

Вместе с тем, термины «симметричная форма», «асимметричная форма» ЗРП в настоящее время не рекомендуются к использованию, так как считается, что они не предоставляют дополнительной информации относительно этиологии или прогноза состояния плода.

В клинической практике рекомендуется выделять **два основных фенотипа ЗРП: ранний и поздний**, границей манифестации которых является гестационный срок 32 недели (таблица 1).

В основе патогенеза ранней ЗРП лежат серьезные и массивные повреждения плаценты или же ее дисфункция, возникающая в первом или втором триместрах беременности, как следствие дефекта инвазии трофобласта и отсутствия/частичного ремоделирования спиральных артерий. Таким образом, с позиций этиологии раннюю ЗРП можно рассматривать как сосудистую аномалию третичных котиледонов. Данное состояние наиболее часто ассоциировано с беременностью, осложненной преэклампсией (поздняя форма ЗРП напрямую с ней не связана), или же протекающей на фоне исходных аутоиммунных расстройств и иных заболеваний, основой

патогенеза которых является эндотелиальная дисфункция, в частности, эндотелия плацентарных сосудов.

Таблица 1 – Основные характеристики ранней и поздней задержки роста плода.

<b>Характеристика</b>	<b>Раннее начало ЗРП</b>	<b>Позднее начало ЗРП</b>
<b>Гестационный возраст на момент манифестации</b>	<32 недель	≥ 32 недель
<b>Распространенность</b>	0,5-1,0%	5,0-10,0%
<b>Доля среди всех случаев ЗРП</b>	30%	70%
<b>Основная клиническая проблема</b>	Менеджмент	Диагностика
<b>Фетометрия</b>	Плод чаще всего малый для гестационного возраста (<10-го перцентиля)	Плод не обязательно малый для гестационного возраста (может быть >10-го перцентиля, но имеет место выраженная динамика замедления роста в серии измерений)
<b>Ультразвуковая доплерография</b>	Спектр доплеровских изменений, затрагивающих артерию пуповины, среднюю мозговую артерию и венозный проток	Перераспределение церебрального кровотока, кровотоков в пупочной артерии может быть нормальным
<b>Ассоциация с гипертензивными расстройствами во время беременности</b>	Часто, сильная ассоциация с преэклампсией	Не часто, слабая ассоциация с преэклампсией
<b>Плацентарная гистопатология</b>	Неполноценная инвазия плаценты, неполная трансформация спиральных артерий, нарушение маточно-плацентарного кровотока	Менее специфические изменения
<b>Перинатальные исходы</b>	Высокая смертность и заболеваемость, недоношенность	Более низкая смертность и заболеваемость
<b>Состояние сердечно-сосудистой гемодинамики матери</b>	Низкий сердечный выброс, высокое периферическое сосудистое сопротивление	Менее выраженные сердечно-сосудистые нарушения у матери

При раннем типе ЗРП эволюция изменений достаточно растянута по времени, что становится возможным благодаря сочетанию невысоких потребностей головного мозга плода на ранних сроках гестации с высокой пластичностью компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы плода, позволяющих долгое время существовать плоду в неблагоприятных условиях.

Основными патогенетическими звеньями поздней ЗРП являются фетальная гипоксемия/гипоксия и вторичная плацентарная недостаточность. При поздней ЗРП объем повреждений плаценты, как правило, не достигает критических значений, в связи с чем плацентарные нарушения менее выражены и развиваются на более поздних сроках беременности. С позиций

распространенности в популяции, поздняя ЗРП гораздо более распространена, чем ранняя.

Ранняя диагностика поздней формы ЗРП сильно затруднена из-за высокой вариабельности росто-весовых параметров плода на диаграммах роста в третьем триместре. Ввиду высокой чувствительности фетального мозга к снижению парциального давления кислорода в крови, первым и закономерным гемодинамическим изменением, являющимся индикатором гипоксии, служит расширение сосудов головного мозга плода. При этом несмотря на то, что сам процесс вазодилатации является методом нейрозащиты, он не может в полной мере компенсировать повреждающие эффекты гипоксии. В такой ситуации для развития сердечной недостаточности недостаточно времени, однако серьезные церебральные повреждения наступают намного раньше и, тем самым, обуславливают крайне неблагоприятные акушерские исходы у данных плодов. Несмотря на то, что плоды с поздней ЗРП не подвержены влиянию недоношенности (по сравнению с досрочно родоразрешенными плодами с ранней формой ЗРП), они более уязвимы из-за исходных высоких требований их мозга к кислороду. Это объясняет низкую устойчивость их головного мозга к гипоксии. Этим же объясняется и тот факт, что вовремя нераспознанная поздняя ЗРП в третьем триместре беременности является основной причиной необъяснимых мертворождений при беременности с исходно низким перинатальным риском. Так, к примеру, ЗРП была идентифицирована в 43% необъяснимых мертворождений; следовательно, поздний тип ЗРП представляет собой самый значимый фактор риска необъяснимой антенатальной гибели плодов. Более того, ряд идиопатических случаев церебрального неонатального паралича (где острое внутрисосудистое гипоксическое страдание плодов не было установлено), с большой долей вероятности, вызван скрытно текущей и не распознанной поздней ЗРП.

Таким образом, причинами ЗРП могут выступать самые разнообразные факторы, но их всех объединяет одно – на одном из этапов внутриутробного развития они вызывают «страдание» плода (одномоментное или длительное), что, в конечном счете, и приводит к потере темпов набора массы.

Критерии различия *ранней и поздней форм ЗРП* (клинические, эхографические и патологические УЗ-доплерографические характеристики) были разработаны международным консенсусом, достигнутым в рамках протокола Delphi (таблица 2).

Таблица 2 – Критерии диагностики задержки роста плода с ранним и поздним началом на основе критериев международного консенсуса Delphi

<b>Фенотип</b>	
<b>Ранняя ЗРП</b>	<b>Поздняя ЗРП</b>
диагноз установлен впервые до 32 недель беременности при отсутствии врожденных аномалий	диагноз впервые установлен в сроке >32 нед беременности при отсутствии врожденных аномалий
<b>Абсолютные критерии</b>	<b>Абсолютные критерии</b>
окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 3-го перцентиля <i>или</i> нулевой диастолический кровоток в артериях пуповины	окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 3-го перцентиля
<b>Относительные критерии</b>	<b>Относительные критерии</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• окружность живота и/или предполагаемая масса плода &lt; 10-го перцентиля <i>в сочетании с</i></li> <li>• пульсационный индекс в маточных артериях &gt;95-го перцентиля <i>и/или</i></li> <li>• пульсационный индекс в артериях пуповины &gt;95-го перцентиля</li> </ul>	<p><i>необходимо как минимум два из трех следующих критериев:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. окружность живота и/или предполагаемая масса плода &lt; 10-го перцентиля</li> <li>2. замедление динамики прироста окружности живота <i>и/или</i> предполагаемой массы плода, пересекающие более двух квартилей на перцентильных графиках роста</li> <li>3. церебрально-плацентарное отношение &lt; 5-го перцентиля <i>или</i> пульсационный индекс в артериях пуповины &gt;95-го перцентиля</li> </ol>

### ***Результаты собственных исследований***

В УЗ «Клинический родильный дом Минской области» было проведено однолетнее исследование методом поперечного среза (cross-sectional study) по изучению анамнестических данных, коморбидной заболеваемости и особенностей течения беременности у женщин с ранней и поздней формами ЗРП. Критерием включения в исследование было 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. В исследование не включались женщины с заболеваниями и состояниями, относящимися к известным факторам риска ЗРП (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, I группу составили беременные с ЗРП, развившейся до 32 недель беременности, а II группу – пациенты с ЗРП, манифестировавшей после 32 недель гестации. Женщины, вошедшие в исследование, были сопоставимы по возрасту, паритету беременности и родов.

При анализе особенностей акушерско-гинекологического анамнеза оказалось, что беременные с ранней ЗРП в прошлом чаще имели самопроизвольные и искусственные аборт. Вполне вероятно, что связанные с ними более частые внутриматочные вмешательства у женщин I группы могли привести к изменению/повреждению ПСЗ, что, в свою очередь, способствовало неполноценной эндovasкулярной инвазии, развитию дефектных маточно-плацентарных артерий, неадекватному приросту объема маточно-плацентарного кровотока, формированию плацентарной недостаточности и развитию ЗРП – одного из больших акушерских синдромов.

Кроме этого, оказалось, что беременные с ранней ЗРП достоверно чаще указывали на наличие в анамнезе воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей (кольпит, цервицит). Поскольку воспаление специфической и неспецифической этиологии является одним из основных этиологических факторов больших акушерских синдромов, можно предположить, что более высокое наличие в анамнезе воспалительных заболеваний половых путей у женщин первой группы являются факторами риска развития у них ранней ЗРП.

По данным ряда авторов коморбидность во время беременности часто обусловлена наличием диспластического синдрома, приводящего к возникновению хронической патологии у молодых женщин. Как известно, основной характеристикой дисплазии соединительной ткани (ДСТ) является широкий спектр клинических проявлений без определенной четкой клинической картины. Кроме того, установлено, что ДСТ в настоящее время выступает в качестве основной причины многих экстрагенитальных заболеваний: миопии, малых аномалий развития сердца, варикозного расширения вен, дискинезии желчевыводящих путей с развитием желчнокаменной болезни, птозов внутренних органов, геморроя и т.д. Поскольку наличие значимой экстрагенитальной патологии являлось критерием исключения из нашего исследования, интерес представляют данные о частоте встречаемости патологии, ассоциирующейся ДСТ, у беременных с ранней и поздней ЗРП, учитывая, что системность поражения соединительной ткани не может не отразиться на течении беременности. По

результатам нашего исследования патология, ассоциирующаяся с ДСТ, одинаково часто выявлялась у женщин с ранней и поздней ЗРП (таблица 3).

Таблица 3 – 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

Также не было отмечено существенных различий в течении беременности (таблица 4) у женщин обеих групп за исключением преэклампсии, которая чаще регистрировалась у беременных с ЗРП, развившейся до 32 недель беременности, что объяснимо с современных позиций о нарушениях инвазии цитотрофобласта и ремоделирования спиральных артерий, являющихся патологической основой и раннего начала ЗРП, и преэклампсии, и ряда других больших акушерских синдромов с высокой материнской и перинатальной заболеваемостью/смертностью.

Таблица 4 – 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 х2 Пирсона)
Рвота беременных	0	1 (7,1%)	p>0,05 (критерий Фишера)
Анемия беременных	6 (30%)	5 (35,7%)	p>0,05 (критерий х2 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)

Как правило, в классификации синдрома ЗРП выделяют 3 степени:

- I степень. Плод по показателям фетометрии не успевает в развитии за гестационным возрастом на 1-2 недели. Это состояние можно скорректировать вовремя назначенной терапией – соблюдением режима питания и отдыха. Этих методов достаточно, чтобы минимизировать или даже свести к нулю вероятность отрицательных последствий.

- II степень. Отставание показателей фетометрии от гестационного возраста на 3-4 недели. Требуется серьезная терапия.

- III степень. Диагностируется, когда врач фиксирует отставание показателей фетометрии от гестационного возраста сроком более, чем на 1 месяц.

В нашем исследовании среди женщин с ЗРП II и III степени преобладали беременные из первой группы – группы ранней ЗРП, а ЗРП I степени чаще диагностировалась у женщин после 32 недель беременности. 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 благоприятным течением.

Патологические показатели кровотока по данным ультразвуковой доплерографии отмечались у 8 из 10 беременных, вошедших в исследование. При этом нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока II степени регистрировались у каждой второй женщины из обеих групп, в то время как нарушения III степени регистрировались только у беременных с ранней ЗРП.

Интересные результаты были получены при изучении сочетания нескольких больших акушерских синдромов у одного пациента: так, в частности, оказалось, что несколько больших акушерских синдромов, а именно, ЗРП и преэклампсия, ЗРП и преждевременный разрыв плодных оболочек, были зарегистрированы у каждой второй женщины с ранней ЗРП и только у одной беременной с поздней ЗРП. Полученные результаты в полной мере подтверждают данными, что в патогенезе подавляющего большинства осложнений беременности, сегодня относящихся к большим акушерским синдромам, именно функциональное состояние плаценты играет ключевую роль. Нарушение формирования и развития фетоплацентарного комплекса является ранним и общим этапом формирования указанных осложнений гестации.

Интерес для последующего изучения представляют также полученные данные, что у женщин с ранней ЗРП, имевших несколько больших акушерских синдромов, чаще регистрировалась сопутствующая патология,

ассоциированная с дисплазией соединительной ткани, чем у женщин, имевших только изолированную ЗРП. Указанные результаты позволяют предположить, что изменения функционирования и метаболизма соединительной ткани, обусловленные её «слабостью», могут приводить к нарушениям инвазии цитотрофобласта и сосудистого ремоделирования и являться одним из патогенетических моментов формирования ранней ЗРП и других больших акушерских синдромов у пациентов с ДСТ. Известно, что основу миометрия составляют гладкомышечные клетки. Но вместе с тем, большим количеством соединительнотканых перегородок между мышечными пучками и сосудами обеспечивается высокое представительство в матке и соединительной ткани. Кроме того, как уже указывалось, плацента – двутканевый орган, состоящий в основном из эмбриональных и провизорных соединительной и эпителиальной тканей, поэтому и формирование плаценты, и её функционирование будут зависеть от состоятельности соединительной ткани.

## **2. Замедленный рост и нарушение питания плода (неонатальные аспекты)**

### **2.1. Определение понятия и классификация ЗВУР**

Термин ограничение внутриутробного роста указывает на наличие патологического процесса, происходящего внутриутробно, который тормозит рост плода, что подтверждено по меньшей мере двумя оценками внутриутробного роста плода, это неспособность плода реализовать свой потенциал роста. Последствия перенесенного длительного внутриутробного страдания плода обуславливают в постнатальном периоде нарушение адаптации, снижение сопротивляемости организма ребенка внешним факторам, что в совокупности может привести к отклонению физического, нервно-психического развития и формированию хронической соматической патологии.

Под задержкой внутриутробного развития (патология известна в акушерстве под аббревиатурой СЗРП (синдром задержки развития плода), а в педиатрии — ЗВУР) понимают хроническое расстройство питания плода/ребенка, приводящее к замедлению его роста и развития, проявляющееся снижением антропометрических показателей (массы тела, длины тела и др. параметров) по сравнению с долженствующими для данного гестационного возраста плода/ребенка на два стандартных отклонения. В медицинской литературе встречаются различные термины, которые обозначают данную патологию, это: гипотрофия и дистрофия плода;

тардация плода; маловесные дети, несоответствующие гестационному сроку и другие. В зарубежных источниках для обозначения задержки внутриутробного развития часто используют определения: «внутриутробная задержка роста» (intrauterine growth retardation, IUGR), «замедление внутриутробного роста» (intrauterine growth restriction), «синдром задержки роста» (growth delay syndrome).

Существуют разные подходы к классификации ЗВУР, в зависимости от сроков диагностирования отставания в развитии, степени выраженности нарушения. ЗВУР можно классифицировать как ранний или поздний, в зависимости от срока гестации, когда диагностировано ограничение роста. Раннее начало внутриутробной задержки роста (<32 недель беременности) является более тяжелым фенотипом, связанным со значительным нарушением перфузии плаценты, приводящим к хронической гипоксии плода, и с последующей адаптацией сердечно-сосудистой системы плода внутриутробно. Плоды с ранней плацентарной недостаточностью чаще рождаются недоношенными, ухудшаются в течение нескольких недель и имеют высокий риск заболеваемости или смертности.

Позднее начало ЗВУР ( $\geq 32$  недель беременности) является более распространенным проявлением ограничения роста (до 80% случаев ЗВУР) и, как правило, связано с более мягким дефицитом плаценты вместе с меньшей степенью адаптации гемодинамики плода. Хотя плацентарная дисфункция протекает в легкой форме, эта группа имеет высокий риск быстрого ухудшения, так что у них повышен риск мертворождения. Это широкое различие между ранним и поздним началом ЗВУР демонстрирует, что время, когда функция плаценты становится лимитирующей для плода, является основным фактором, влияющим на исход.

В практической медицине на сегодняшний день диагнозы формируются в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): раздел P05-P08 расстройства связанные с продолжительностью беременности и ростом плода. Подраздел P05 – «Замедленный рост и недостаточность питания плода», который включает рубрики: P05.0 – «Маловесный для гестационного возраста плод»; P05.1 – «Малый размер плода для гестационного возраста»; P05.2 – Недостаточность питания плода без упоминания о "маловесном" или маленьком для гестационного возраста; P05.9 – Замедленный рост плода неуточненный.

К категории маловесных новорожденных относятся:

- новорожденные с малой массой тела – менее 2500 г (2499–1500 г);
- новорожденные с очень малой массой тела – менее 1500 г (1499–1000 г);

- младенцы с чрезвычайно (экстремально) малой массой тела при рождении – менее 1000 г (999–500г).

С учетом гестационного возраста – доношенные и недоношенные маловесные новорожденные.

Впервые термин «малая масса тела при рождении» был введен ВОЗ в 1961 году для детей с массой тела ниже 2500г при рождении. Среди них выделяют недоношенных с массой тела, соответствующей их гестационному возрасту, недоношенных родившиеся с массой тела ниже 10-го перцентиля для данного гестационного возраста и доношенных или переношенных с ЗВУР.

Сочетание низкого веса при рождении, замедленного роста и нарушения питания и недоношенности является более сложной ситуацией с клинической и прогностической точки зрения.

Кроме того, в современном акушерстве и неонатологии выделяют две формы этой патологии: симметричную и асимметричную, которые различаются по этиологическому фактору, времени возникновения, степени нарушения состояния плода и прогнозу его жизнеспособности. В основе классификации лежат соотношения размеров окружности головы, длины/роста и массы тела плода и новорожденного.

а) Симметричная ЗВУР. ( $< 10$  перцентилей, или  $> 2 \sigma$ ). Окружность головы, длина тела и масса тела пропорционально снижены по сравнению с нормальными показателями для данного гестационного возраста более чем на 2 стандартных отклонения ( $\sigma$ ) и ниже, или менее 10 перцентилей среднего значения для данного гестационного возраста. Симметричная форма ЗВУР обусловлена либо снижением потенциальных возможностей плода к росту (генетические нарушения, внутриутробная инфекция), либо экзогенными факторами, действующими в ранние сроки беременности (неправильное питание матери, курение, употребление алкоголя, наркотиков). Этот вариант ЗВУР развивается с ранних сроков беременности, большинство детей с этим типом ЗВУР имеют малые анатомические аномалии.

б) Асимметричная ЗВУР (МТ $<10$  перцентилей ). Эта форма возникает чаще в III триместре беременности на фоне плацентарной недостаточности, вызванной различными экстрагенитальными заболеваниями и осложнениями беременности. Асимметричная форма ЗВУР характеризуется неравномерным развитием различных органов и систем. Масса тела плода уменьшена непропорционально по отношению к длине и окружности головы. Окружность головы и длина ближе к ожидаемым перцентильям для данного гестационного возраста, чем масса тела. В меньшей степени отстает в

развитие головной мозг и скелет плода, в большей — страдает органы брюшной полости (прежде всего печень) и грудной клетки.

С учетом клинической характеристики, симметричной и асимметричной формам ЗВУР, соответствуют три клинических варианта:

- 1) Гипотрофический (асимметричный) – отставание массы от длины тела;
- 2) Гипопластический (симметричный) – пропорциональное снижение массы и длины тела; новорожденные имеют вид пропорционально маленьких детей;
- 3) Диспластический (симметричный) – диспропорции телосложения при значительном снижении массы тела; типичные проявления – пороки развития, стигмы дизэмбриогенеза.

В отечественной научной литературе встречается классификация ЗВУР по степени тяжести, на основании оценки снижения основных параметров физического развития выделяют степени ЗВУР:

- I степень (легкая) -дефицит массы тела по отношению к длине тела более 1,5 сигм (ниже 10% перцентиля)
- II степень (средней тяжести) дефицит массы тела по отношению к длине тела более 2 сигм (ниже 5% перцентиля)
- III степень (тяжелая) дефицит массы тела по отношению к длине тела более 3 сигм (ниже 1% перцентиля)

Следует отметить из всех плодов, имеющих массу и/или длину тела на уровне или ниже 10-го процентиля, 40% являются конституционально маленькими. Это может означать, что низкие параметры физического развития внутриутробного плода необязательно являются результатом воздействия патологического процесса во время беременности, а лишь реализация генетического потенциала. Эти дети, как правило, здоровы и не требуют назначения коррекции и/или лечения, а нуждаются только в контроле темпов роста.

Оценка физического развития новорожденных детей проводится по разработанным и признанным международным медицинским сообществом шкалам, которых с 1990 года уже опубликовано более 100. Шкалы обладают разной чувствительностью и специфичностью. В 2003 г. Tanis R. Fenton разработали таблицы соответствия антропометрических показателей недоношенных новорожденных, начиная с 22-й недели гестации. В 2013 г. был проведен пересмотр этих данных и их обновление согласно новым антропометрическим нормативам, принятым ВОЗ, также проведено разделение массо-ростовых показателей в зависимости от половой принадлежности. С 2006 г. доступны к применению для оценки физического развития детей таблицы ВОЗ, которые рекомендованы в качестве стандарта оценки большинством стран. К сожалению, для оценки детей с ЗВУР они

оказались неудобны, так как в таблицах измерения представлены 5-м и 15-м перцентилем, но отсутствует 10-й перцентиль, который является диагностическим критерием для ЗВУР. Также по данным таблиц невозможно оценить дальнейшее развитие детей с ЗВУР и нет данных для оценки недоношенных новорожденных. С 2008 г. запущен проект «Международный консорциум развития плода и новорожденных в XXI веке» (INTERGROWTH-21st). Основной вывод проекта состоит в том, что показатели продольного роста скелета плода и роста новорожденного при рождении очень сходны во всем мире при условии, что здоровье матери, социальные условия и питание являются оптимальными и женщины имеют доступ к научно обоснованной медицинской помощи в ходе беременности и при родах. По результатам исследования были разработаны шкалы, которые в отличие от стандартов ВОЗ, учитывают не только пол ребенка, но и его гестационный возраст (24–42 недели). Если масса и/или длина тела ниже 10-го перцентиля, у ребенка диагностируется ЗВУР. Показатели менее 3-го перцентиля свидетельствуют об умеренной или тяжелой ЗВУР. Шкалы INTERGROWTH-21<sup>st</sup> позволяют своевременно выявлять проблему задержки развития, но в проект были отобраны беременные с низким риском фетальных проблем роста, соответственно, категория пациентов с ЗВУР осталась наименее изученной.

Применение шкал Fenton и INTERGROWTH-21<sup>st</sup> рекомендовано в перинатальный период, в дальнейшем по достижении постконцептуального возраста 40-42 (50 недель для недоношенных) недели, рекомендуется переход на стандарты ВОЗ. Для установления степени недостаточности питания у детей необходимо рассчитывать сигмальные отклонения.

## **2.2. Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития**

Задержка внутриутробного развития отражает патологию как со стороны самого плода, так и результат влияния на его развитие повреждающих факторов во время беременности. ЗВУР является общим конечным результатом материнских, плацентарных, фетальных или генетических факторов, и ЗВУР также может быть результатом сочетания любого из этих факторов.

Материнские факторы ЗВУР, такие как возраст матери, интервал между беременностями (менее 6 месяцев или 120 месяцев и более), здоровье матери, поведенческие привычки и материнская инфекция, влияют на рост плода и являются причиной ЗВУР. Любые заболевания матери, осложнения беременности, сопровождающиеся изменениями гемодинамики, системы

гемостаза и реологии крови приводят к снижению маточно-плацентарного кровотока и, как следствие, могут быть связаны с задержкой внутриутробного развития плода. Недостаточное поступление кислорода и необходимых питательных веществ ограничивает рост внутренних органов и созревание скелета и мускулатуры плода. Следующим фактором по степени значимости является недостаточное питание матери, которое ведет к дефициту питательных веществ, поступающих к плоду. Недостаточное питание матери является ведущей причиной задержки роста плода в странах третьего мира. Задержка роста плода может быть результатом невозможности обеспечить оптимальное питание более чем одного плода. При многоплодной беременности риск рождения ребенка с ЗВУР увеличивается в 5 и более раз. При этом отмечается прогрессивное снижение массы тела детей из двойни, тройни. Любое несоответствие между поступлением питательных веществ через плаценту и потребностями плода также приводит к ЗВУР.

Плацентарные или пуповинно-плацентарные факторы/причины ограничения внутриутробного роста:

1. аномальная маточно-плацентарная сосудистая сеть;
2. маточно-плацентарная патология, связанная с тромбофилией;
3. частичная преждевременная отслойка плаценты;
4. гемангиома плаценты;
5. единственная пупочная артерия;
6. инфаркты плаценты;
7. аномальное впадение пуповины;
8. тромбоз пупочных сосудов;
9. хронические воспалительные поражения плаценты и другие.

На сегодняшний день неоспоримым фактом является лидирующая роль плацентарного фактора в патогенезе развития внутриутробной задержки роста плода. В 1-м и 2-м триместрах беременности рост плода определяется, главным образом, наследственной детерминированностью. В 3-м триместре ведущее значение начинают приобретать плацентарные факторы, так как плацента обеспечивает плод адекватным количеством питательных веществ. Когда превышаются возможности плаценты в обеспечении плода питательными веществами, развивается задержка развития плода. Выявление причин и сроков появления нарушения роста плода более значимо для прогнозирования ближайших и отдаленных последствий, чем пропорции ребенка при рождении.

Таким образом, плацентарная недостаточность — патофизиологический феномен, состоящий из комплекса нарушений

трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, ведущих к неспособности поддерживать ее адекватный и достаточный обмен между организмами матери и плода, и приводящий к развитию внутриутробной гипоксии, а впоследствии и к задержке роста плода.

Плодовые и генетические факторы задержки роста плода:

1. Генетические факторы (около 20% среди причин ЗРП): синдром Блума, синдром Рассела-Сильвера, синдром Корнелии де Ланге, делеция короткого плеча хромосомы 4, длинного плеча хромосомы 13, трисомия 13/18/21, врожденных нарушений обмена веществ (галактоземии, фенилкетонурии и др.); вообще, чем больше вероятность генетического тяжелого синдрома тем выше вероятность сочетания с ЗВУР

2. Внутриутробные инфекции (TORCH, врожденная ВИЧ-инфекция, сифилис, малярия). ЗВУР, как результат, «симптом болезни». Эти причины порой трудно контролировать, и, соответственно, прогноз для плода и ребенка тесно связан с основным заболеванием.

3. Основные врожденные аномалии, сочетающиеся с ЗВУР (трахеопищеводный свищ, врожденный порок сердца, врожденная диафрагмальная грыжа, дефекты передней брюшной стенки, такие как омфалоцеле и гастрошизис, дефект нервной трубки, такой как анэнцефалия и аноректальная мальформация)

4. Многоплодная беременность

5. Врожденные дефекты метаболизма (агенезия поджелудочной железы, врожденное отсутствие островков Лангерганса, врожденная липодистрофия, транзиторный неонатальный сахарный диабет и другие).

В настоящее время достижения в области молекулярной биологии и генетики демонстрируют роль различных полиморфизмов материнских, фетальных и плацентарных генов в качестве возможной немаловажной причины развития внутриутробной задержки роста плода.

Матери с высокими факторами риска развития ЗРП должны находиться под пристальным наблюдением на предмет любых осложнений. ЗРП нуждается в ранней диагностике и лечении, чтобы можно было свести к минимуму неонатальную и перинатальную смертность.

### **2.3. Замедленный рост и нарушение питания в структуре заболеваемости новорожденных в Республике Беларусь за период 2010–2020 гг.**

Проанализированы основные тенденции и структура заболеваемости новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода в Республике Беларусь за период 2010 – 2020 гг.

Анализ показателей уровня и динамики заболеваемости новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода в Республике Беларусь был проведен на основании данных государственной статистической отчетности: формы 1-помощь беременным «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» за 2010-2020 годы.

Статистический анализ полученных материалов проводился с использованием методов описательной статистики. Анализ динамики и частоты регистрации новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода осуществлялся с использованием показателей динамического ряда. Оценка тенденции развития данных показателей осуществлялась с применением коэффициента аппроксимации ( $R^2$ ), рассчитанного на основе модифицированной формулы Чеддока, в соответствии с которой при  $R^2 = 0,1-0,29$  – нет динамики;  $R^2 = 0,3-0,69$  – умеренная динамика;  $R^2 = 0,7-0,99$  – выраженная динамика. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета анализа данных Excel и программы «Statistica 10».

На протяжении последних пяти лет в нашей стране ежегодно снижается рождаемость. В 2016 году этот показатель составлял 12,4 родившихся на 1000 населения, в 2019 году 9,3‰, а в 2020 -8,8 родившихся на 1000 населения, и «борьба» за каждого нового жителя нашей страны — его здоровье, качество и продолжительность жизни входят в круг приоритетных задач, стоящих перед работниками системы здравоохранения нашей страны.

На фоне снижающейся рождаемости сохраняется на достаточно высоком уровне удельный вес новорожденных с задержкой внутриутробного развития среди всех новорожденных РБ. Динамика заболеваемости новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода Республике Беларусь с 2010 по 2020 гг. представлена на рисунке 7.



Рисунок 7 - Динамика заболеваемости новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода Республике Беларусь с 2010 по 2020 гг. (на 1000 живорожденных детей)

Значения данного показателя колебались от 34,2% в 2010 году, 31,4% в 2015 году и 28,4, % в 2020 году. На графике хорошо заметно, что тренд данного показателя в Республике Беларусь имеет выраженную динамику к снижению ( $R=0,8088$ ). По данным Государственной статистической отчетности Республики Беларусь - замедленный рост и нарушение питания на протяжении анализируемого периода является одной из приоритетных причин, формирующих заболеваемость в течение неонатального периода у новорожденных.

Был проведен анализ весовой структуры новорожденных из группы замедленного роста и нарушения питания за период 2010–2020 гг. Установлена выраженная тенденция к изменению весовой структуры новорожденных, входящих в группу с замедленным ростом и нарушением питания, в сторону снижения доли новорожденных с массой тела при рождении более 2500 граммов ( $R^2 = 0,8583$ ). На графике, где представлена весовая структура новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода за период 2010-2020 гг. (рисунок 8) видна выраженная динамика ( $R^2 = 0,8628$ ) увеличения доли детей с низким весом при рождении (менее 2500 граммов).

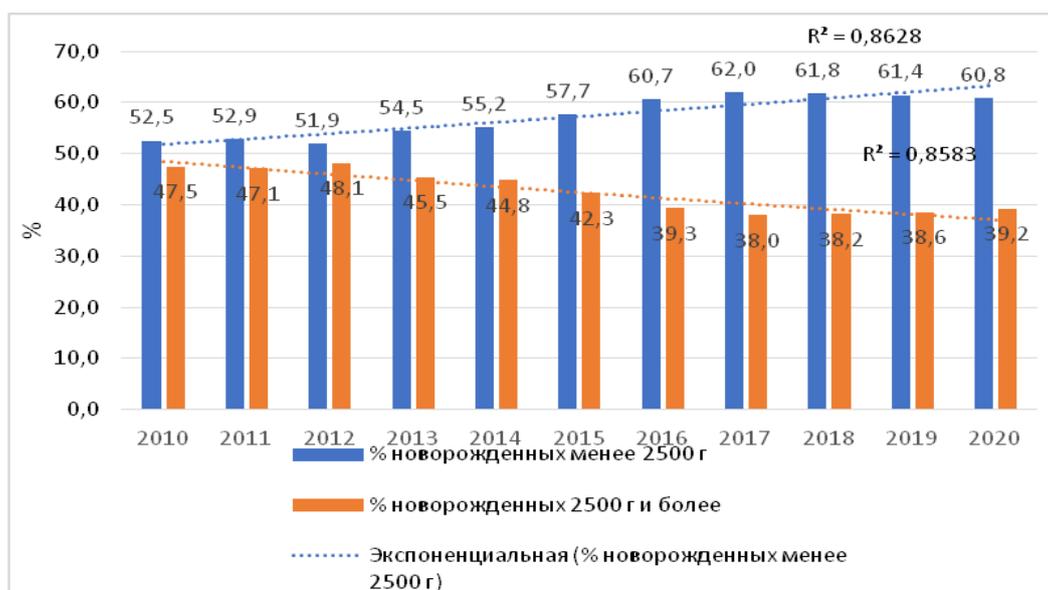


Рисунок 8 - Весовая структура новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода за период 2010-2020 гг.

Исходя из представленных данных, можно было бы предположить, что увеличивается удельный вес недоношенных детей в структуре ЗВУР, однако в результате проведенной работы, данная гипотеза не подтвердилась.

Проведен анализ удельного веса недоношенных детей среди новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода в Республике Беларусь с 2010 по 2020 гг. Соотношение доношенных и недоношенных новорожденных в структуре ЗВУР остается практически неизменным на протяжении анализируемого периода и составляет: четыре доношенных с ЗВУР и один недоношенный с ЗВУР. Данные приведены на рисунке 9.

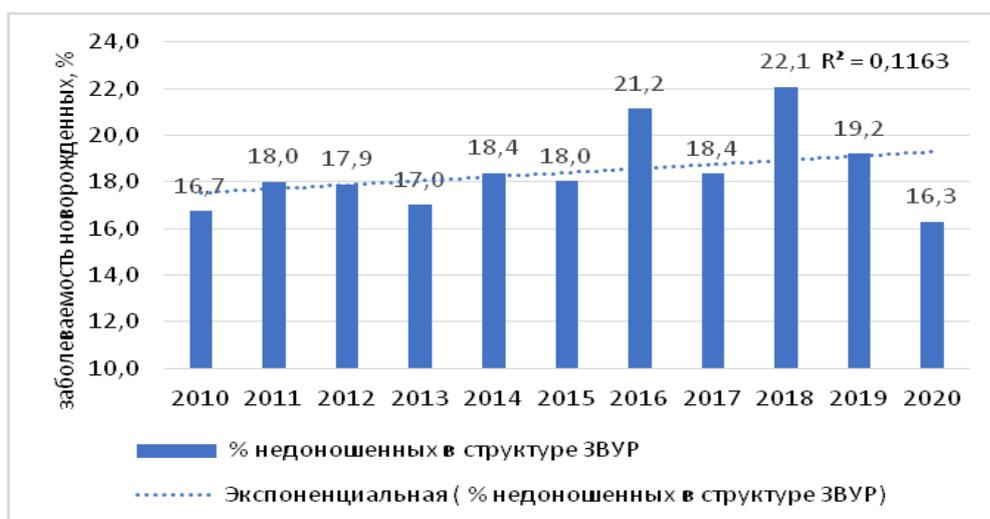


Рисунок 9 - Удельный вес недоношенных детей в структуре новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода в Республике Беларусь с 2010 по 2020 гг.

Приведенные на рисунке 3 данные демонстрируют, что удельный вес недоношенных в структуре новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода остается приблизительно на одном уровне: в 2010 году-16.7%, в 2020 году -16.3%. Наиболее высокие уровни данного показателя наблюдались 2016 году-21.2% и 2018 году -22.1%. Удельный вес недоношенных в структуре ЗВУР незначительно изменяется на протяжении анализируемого периода. ( $R^2=0,1163$ ).

#### **2.4. Последствия внутриутробной задержки роста и недостаточности питания в возрастном аспекте**

Показатель низкого веса при рождении является одним из важных маркеров неблагоприятного течения внутриутробного периода для плода, а также возможных, как краткосрочных, так и отдаленных последствий для здоровья ребенка.

При отставании в развитии плод не только не соответствует гестационному возрасту, но и наблюдается нарушение гармоничности развития органов и тканей. С. Hales и D. Barker в 1992 г. выдвинули теорию «внутриутробного программирования». Суть теории заключается в следующем: воздействие неблагоприятных факторов во время беременности вызывает реакцию — «адаптивный ответ», как со стороны беременной женщины, так и со стороны плода. В процессе развития «адаптивного ответа» плода на действие неблагоприятных факторов в наибольшей степени сохраняется полноценность развития жизненно важных органов (ЦНС и сердца), адекватное функционирование которых играет первостепенную роль благоприятном протекании родов эффективном приспособлении к условиям среды после рождения.

По мнению большинства авторов, у детей с задержкой развития плода, главным образом, страдают печень, легкие, сердце, кишечник, надпочечники. Мозг отстает в развитии позже других органов, но последствия его недоразвития наиболее тяжелые. Эта категория новорожденных определяет группу высокого риска по формированию перинатальной заболеваемости и смертности, а также стойких нарушений здоровья детей в последующие годы жизни, таким образом, вносит существенный вклад в развитие хронической формы патологии и детской инвалидности. ЗВУР может привести к целому спектру перинатальных осложнений, включая внутриутробную гибель плода, асфиксию, аспирацию околоплодных вод, содержащих меконий, повышение частоты операций кесарева сечения. Основные краткосрочные неонатальные осложнения задержки внутриутробного развития плода включают метаболические, терморегуляционные, гематологические нарушения,

сопутствующие таким осложнениям, как асфиксия и/или гипоксия в родах, необходимость респираторной поддержки, гипогликемия, гипергликемия, гипокальциемия, персистирующая легочная гипертензия, гипотермия, полицитемия, перинатальную энцефалопатия, трудности кормления, непереносимость пищи, некротизирующий энтероколит, сепсис с поздним началом, гипербилирубинемия, длительное пребывание в отделении интенсивной терапии новорожденных. В силу незрелости иммунного статуса эти дети представляют группу высокого риска реализации перинатальных инфекций и их осложнений. Кроме того, дети с малой массой тела при рождении составляют группу высокого риска по развитию геморрагической болезни новорожденных в силу выраженного дефицита витамина К1 и особенностей системы гемостаза в целом. От выраженности – длительности, так называемых краткосрочных осложнений, зависит развитие тех или иных долгосрочных-отдаленных последствий.

Долгое время считалось, что стресс, который переживают плоды с внутриутробной задержкой роста, приводит к более раннему созреванию, что снижает перинатальную заболеваемость у недоношенных с ЗВУР по сравнению с новорожденными с нормальным физическим развитием при рождении, однако это оказалось не так. I. M. Bernstein и др. исследовали этот вопрос, идентифицировав почти 20 000 новорожденных белых или афроамериканцев из 196 центров, которые родились без серьезных аномалий, и выявили повышение рисков у недоношенных с ЗВУР. По данным указанных авторов, относительный риск (ОР) смерти составил 2,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,31–3,33; ОР респираторного дистресс-синдрома — 1,19; 95% ДИ 1,03–1,29; ОР внутрижелудочкового кровоизлияния 1,13; 95% ДИ 0,99–1,29; ОР тяжелого кровотечения 1,27; 95% ДИ 0,98–1,59; ОР некротизирующего энтероколита 1,27; 95% ДИ 1,05–1,53. Дальнейшие исследования, в том числе и отечественные, подтвердили ранее представленные данные.

### ***Последствия для нервной системы***

Учитывая, что ограничение внутриутробного роста чаще всего вызвано плацентарной недостаточностью, в ответ на это плод адаптирует свое кровообращение, чтобы сохранить поступление кислорода и питательных веществ в мозг (бережное отношение к мозгу «brain-sparing»). В настоящее время мало что известно о послеродовом течении и последствиях этой антенатальной адаптации мозгового кровообращения. Измененная церебральная гемодинамика может сохраняться после рождения. Сохранение мозга (brain-sparing), по сути, является защитным механизмом при хронической гипоксемии; однако длительная потребность в данном

механизме защиты мозга, может привести к изменению структуры и функции сосудистой системы головного мозга. Таким образом, мозговое кровообращение новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания отличается от новорожденных, соответствующих сроку гестации, по крайней мере, в течение первых нескольких дней жизни. Однако литературы по этой теме крайне мало, и в существующей литературе много противоречий. Поэтому клинические последствия этих изменений церебральной гемодинамики плохо изучены. Имеются данные об увеличении частоты инсульта у взрослых, родившихся с низкой массой тела при рождении. Хотя низкий вес при рождении связан и с другими факторами риска инсульта, такими как гипертония, связь между низкой массой тела при рождении и инсультом была наиболее выражена у лиц с низкой массой тела при рождении и низкой массой плаценты по отношению к размеру головы.

По мнению большинства исследователей, внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени и перивентрикулярная лейкомаляция имеют наибольшее клиническое и прогностическое значение у данной группы новорожденных, при этом, отмечается зависимость частоты развития и тяжести неврологических нарушений от гестационного возраста. Однако, в исследовании D.V. Bartels et al. доказано, что ЗВУР у недоношенных детей не оказывает влияния на риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции.

В случае перераспределения кровотока улучшенная перфузия головного мозга неравномерна, преимущественно направлена в пользу базальной глии. Поэтому другие области мозга, включая лобную долю, могут быть серьезно изменены, что приведет к нейроповеденческим нарушениям в будущем.

Последствия ЗВУР для развития нервной системы связаны с тяжестью ЗВУР. Недоношенность в сочетании с ЗВУР является отягощающим фактором. Это подтверждается французским когортным исследованием EPIPAGE, показывающим, что нейрокогнитивный дефицит и расстройства поведения у детей, родившихся в сроке от 29 до 32 недель гестации, значительно выше у младенцев с ЗВУР, даже легкой степени, по сравнению с младенцами, родившимися с нормальной массой тела при рождении. Низкая масса тела при рождении идентифицирована в качестве фактора риска по возникновению церебрального паралича у недоношенных от 32 до 36 недель гестации. Кроме того, и для новорожденных, родившихся на 32-42 неделе беременности с массой тела при рождении для гестационного возраста ниже 10-го перцентиля, вероятность развития детского церебрального паралича в 4-6 раз выше, чем у детей с массой тела при рождении в контрольном

диапазоне между 25-м и 75-м процентилями. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между ЗВУР и развитием ДЦП у доношенных детей. У детей, родившихся в сроке менее 32 недель гестации связь между весом при рождении и риском развития детского церебрального паралича менее ясна. В целом >40 % детей, страдающих детским церебральным параличом, имели низкий вес при рождении; то есть они были ограничены в росте, родились недоношенными или и то, и другое. Это важно, так как ЗВУР и преждевременные роды являются частыми сопутствующими заболеваниями. В дополнение к двигательному дефициту, у недоношенных детей с ЗВУР, наблюдавшихся в возрасте 1, 2 и 3 лет, наблюдались нарушения когнитивных функций и поведенческих показателей по сравнению с сверстниками из группы недоношенных детей, родившимися с соответствующими массоростовыми показателями.

Сравнение внутри пар монозиготных близнецов в школьном возрасте показало, что близнец ЗВУР подвержен повышенному риску когнитивных нарушений, со сниженным вербальным IQ по сравнению с другим близнецом.

У каждого пятого ребенка медленно регрессируют последствия перинатальных поражений центральной нервной системы на первом году жизни. Многочисленные последующие исследования детей с ЗВУР в школьном возрасте описывают снижение общей и мелкой моторики, когнитивных способностей, памяти и академических способностей, а также нейропсихологические дисфункции, включающие плохое внимание, гиперактивность и измененное настроение.

### ***ЗВУР и дыхательная система***

Нарушение питания плода и кислородное голодание, могут изменить нормальное развитие легких на любой стадии (от эмбрионального, псевдогландулярного, канальцевого, мешковидного до альвеолярного), делая легкие более уязвимыми к послеродовым повреждениям. В настоящее время отсутствует единая точка зрения по вопросу взаимосвязи между частотой РДС и тяжестью ЗВУР как у доношенных, так и у недоношенных детей. В прошлом считалось, что у младенцев, родившихся с внутриутробной задержкой роста, более зрелые легкие, в результате внутриутробного воздействия более высоких уровней глюкокортикоидов. И наоборот, клинические исследования показали, что недоношенные дети с низкой массой при рождении подвергаются более высокому риску развития как неонатального респираторного дистресс- синдрома, так и бронхолегочной дисплазии (БЛД) по сравнению с недоношенными детьми с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту. В настоящее время

ЗВУР признан фактором риска развития БЛД и его долгосрочных последствий, таких как астма и бронхиолит. По данным различных авторов, частота БЛД у глубоконедоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, достигает 33–45% и существенно превышает показатели детей, соответствующих гестационному возрасту. Также при сочетании недоношенности менее 32 недель гестации с ЗВУР вероятность формирования хронических заболеваний легких возрастает в 1,3–1,9 раз. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных с ЗВУР преимущественно рассматривается как фактор риска младенческой смертности.

Более того, у младенцев, рожденных с ЗВУР или низкой массой тела при рождении, может развиться более низкая функция легких при анализе спирометрии, выполняемом в школьном возрасте ЗВУР также связан с атипичной выработкой эластина и последующим нарушением нормальной архитектуры легкого

### ***ЗВУР: инфекционные осложнения и иммунный ответ***

Высокая частота инфекционно-воспалительных заболеваний в перинатальном периоде у детей с ЗВУР, в том числе и у недоношенных, объясняется незрелостью иммунной системы и вторичной иммунной недостаточностью. Риск инфекционных осложнений высок и во многом связан с объемом необходимой медицинской помощи, т.е. риск ятрогенных осложнений при проведении инвазивных процедур, например катетеризация сосудов, искусственная вентиляция легких и зондовое кормление и другие.

В структуре инфекционных осложнений у новорожденных с ЗВУР преобладают в неонатальном периоде преобладают поздний сепсис, врожденная пневмония и некротический энтероколит. В работе М. Damodaram et al. изучалась зависимость частоты и тяжести инфекционной патологии неонатального периода от гестационного возраста у недоношенных с ЗВУР. Показано, что с уменьшением срока гестации частота инфекционной патологии, включая сепсис, увеличивается.

Недавние исследования показали влияние ЗВУР на развитие и функционирование иммунной системы у новорожденных. Младенцы, родившиеся ЗВУР, демонстрируют повышенный риск развития инфекционного процесса, особенно сепсиса с поздним началом. Кроме того, выявлена связь наличия ЗВУР и количества тромбоцитов (тромбоцитопения) и эритроцитов (увеличение количества эритроцитов с ядрами и полицитемия). Тромбоцитопения в неонатальном периоде у новорожденных с ЗВУР рассматривается в качестве неблагоприятного признака, свидетельствующего о риске развития септических состояний и синдроме дефицита костного мозга. В ряде случаев тромбоцитопения носит

транзиторный характер, что связано с хронической внутриутробной гипоксией плода. ЗВУР связан со значительными изменениями в количестве лейкоцитов и иммунном ответе: количество В- и Т-клеток, нейтрофилов и уровни содержания IgG ниже в пуповинной крови или тимусе у детей с ЗВУР.

Это может иметь последствия для специфических послеродовых осложнений, включая некротизирующий энтероколит. Кроме того, сообщалось об изменении профилей цитокинов в сыворотке крови новорожденных и антенатально в плаценте и плоде. У новорожденных с ЗВУР наблюдается снижение количества и пролиферации Т- и В-лимфоцитов в периферической крови и более низкие концентрации цитокинов (IFN-, IL-4, IL-10, IL-1 и IL-8). В некоторых исследованиях основное внимание уделяется нарушению регуляции реакции иммунных клеток у новорожденных с ЗВУР. В культурах клеток цельной крови у детей с ЗВУР после стимуляции с использованием липополисахарида концентрации IL-6 и IL-10 значительно ниже. Кроме того, сообщалось об изменении профилей цитокинов в сыворотке крови новорожденных и антенатально в плаценте и плоде. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения физиопатологических изменений, связанных с иммунитетом и воспалительной реакцией у детей с ЗВУР. Играет ли количественный дефицит врожденного иммунитета роль в неблагоприятных исходах, необходимо изучить в будущих исследованиях. Кроме того, дети с малой массой тела при рождении составляют группу высокого риска по развитию геморрагической болезни новорожденных в силу выраженного дефицита витамина К1 и особенностей системы гемостаза в целом.

### ***ЗВУР и пищеварительная система***

Около 75% детей с ЗВУР имеют признаки энтеральной недостаточности. Так, панкреатическая недостаточность выявляется у 50% детей, родившихся с ЗВУР, билиарная недостаточность и колидистальный синдром — у 25%.

Нарушения брыжеечного кровотока в кишечной стенке, вследствие гипоксически-ишемического поражения и незрелость барьерной функции кишечника создают предпосылки для развития некротического энтероколита. Также обсуждается роль незрелости ферментных систем и изменения микробиоты кишечника в патогенезе некротизирующего энтероколита. К нарушению формирования нормальной микробиоты у детей с ЗВУР приводят такие причины, как высокая частота оперативных родов (кесарева сечения), отсроченное прикладывание к груди, нахождение ребенка в палате интенсивной терапии или отделении реанимации, низкий процент

использования грудного молока при энтеральном вскармливании. Манифестация НЭК подразумевает необходимость проведения энтеральной паузы, длительную антибактериальную терапию, замедление темпов наращивания объема энтерального кормления. Формируется порочный круг — нутритивная недостаточность влияет на развитие дисбиоза, который, в свою очередь, способствует нарушениям усвоения компонентов питания. Кроме того у детей, родившихся с ЗВУР в раннем возрасте отмечена высокая частота кишечных инфекций.

На протяжении ряда лет в литературе дискутируется вопрос о влиянии ЗВУР на последующее развитие и показатели здоровья детей. Показано, что на первом году жизни в структуре заболеваний у детей с ЗВУР преобладают отставание в физическом развитии, заболевания нервной системы (73,3%), задержка формирования моторных и речевых функций (33,0%), дефицитные анемии (26,7%). В раннем и дошкольном возрасте ведущее место занимают болезни органов дыхания (36,2%), сердечно-сосудистой системы (25,7%), мочеполовой системы (32,4%) .

### ***ЗВУР и рост***

Рост плода зависит от различных гормонов, а именно инсулина, гормонов щитовидной железы, надпочечников и гормонов гипофиза. Эти гормоны способствуют росту и развитию плода, и любое нарушение этих гормональных уровней приводит к ЗВУР. Инсулин контролирует количество клеток, потому что он оказывает прямое митогенное воздействие на развитие клеток. Это приводит к поглощению и потреблению глюкозы тканями организма и уменьшает расщепление белка. Фетальный инсулин действует как сигнал о наличии питательных веществ для роста, и дефицит инсулина приведет к IUGR. При дефиците инсулина ЗВУР возникает из-за снижения усвоения и использования питательных веществ.

Существует много факторов, определяющих постнатальный рост ребенка, перенесшего ЗВУР, таких как сам конкретный вид задержки роста (наиболее важный), послеродовое потребление пищи, экономическое положение родителей и окружающая социальная среда. Младенцы с симметричным типом ЗВУР обладают плохой динамикой постнатального роста и остаются маленькими в течение всей жизни, поскольку на момент рождения общее количество клеток у них уже было снижено. По сравнению с симметричной ЗВУР асимметричный тип ЗВУР имеет лучший прогноз — у них хороший постнатальный рост, так как общее количество клеток не затронуто, и дефект заключается лишь в размере клеток; в такой ситуации рост зависит от оптимальной среды и адекватного постнатального потребления калорий.

Большинство детей, рожденных маленькими для гестационного возраста, демонстрируют спонтанный догоняющий рост в течение первых двух лет жизни, некоторые из них остаются «низкорослыми» в детстве, с высоким риском «низкорослости» во взрослой жизни (т.е. рост ниже детерминированного генетического роста). Установлено, что около 15-20% детей с ЗВУР сохраняют низкие темпы роста и в постнатальном периоде, сохраняется в течение всего детства и подросткового периода, приводя к низкорослости у взрослых. Приводятся данные, что среди низкорослых взрослых 20–25% имели ЗВУР.

Недостаточно изучено сочетанное влияние ЗВУР и недоношенности на показатели постнатального роста в зависимости от срока гестации, однако, по мнению многих исследователей, гестационный возраст считается определяющим фактором в последующем физическом развитии как недоношенных, так и новорожденных с ЗВУР. С точки зрения клинической медицины интерес представляет поиск маркеров неудовлетворительного роста детей, родившихся малыми к сроку гестации. в. Дискутируется прогностическая роль антропометрических показателей при рождении в формировании постнатального профиля роста детей, рожденных недоношенными с ЗВУР.

#### ***Последствия для сердечно-сосудистой системы***

Гипоксия плода и повышенная сопротивляемость в сосудистом русле плаценты вызывают специфические нарушения в сердечно-сосудистой системе, способствуя снижению пролиферации клеток миокарда, что приводит к уменьшению толщины сердечной мышцы, эндотелиальной дисфункции, которая выявляется практически у всех детей со ЗВУР, повышая последующий риск атерогенеза. Установлено также увеличение толщины аорты, что, по некоторым данным, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни .

В неонатальном периоде у новорожденных с ЗВУР может наблюдаться диастолическая дисфункция, ограничивающая наполнение желудочков. Тахикардия в ответ на гипотензию в данной ситуации не будет успешной, так как увеличение частота сердечных сокращений оставляет меньше времени для уже уменьшенного наполнения желудочков, что еще больше ухудшит сердечный выброс.

Таким образом, по результатам большинства исследований ЗВУР ассоциируется с неблагоприятными перинатальными исходами, что касается нарушений постнатальной адаптации, заболеваемости и смертности.

## Заключение

Очевидно, что акушерские осложнения по своей природе принципиально отличаются от других заболеваний. Живорождение бросает вызов функционированию многих систем организма женщины (не только репродуктивной системы), чтобы максимально обеспечить выживаемость как матери, так и плода. В обычных обстоятельствах интересы обоих хозяев (матери и плода) должны совпадать; тем не менее, при патологических обстоятельствах они могут конфликтовать. Так, например, метаболическая система во время беременности претерпевает изменения, чтобы сделать глюкозу, аминокислоты и другие виды топлива доступными для роста и развития плода. Гестационный сахарный диабет можно рассматривать как состояние, при котором нормальная адаптация эндокринной системы доведена до патологического предела, и это изменение приводит не только к последствиям для матери (непереносимость глюкозы), но и для плода (например, макросомия, мертворождение, неонатальная гипогликемия и т.д.). Кроме того, женщины с гестационным сахарным диабетом подвергаются повышенному риску развития диабета II типа в более позднем возрасте. Очевидно, что метаболические потребности во время беременности обнаруживают субклиническое состояние, которое без беременности оставалось бы «безмолвным» до гораздо более позднего возраста. Данный пример иллюстрирует сложность понимания акушерского заболевания/осложнения: хотя гестационный сахарный диабет устанавливается на основании результатов теста на толерантность к глюкозе матери, известно, что плод/плацента управляют метаболической адаптацией матери, а следовательно, и возникновением гестационного сахарного диабета. Таким образом, основной особенностью осложнений в акушерстве является то, что они являются результатом взаимодействия матери и плода.

Еще одна проблема современной таксономии болезней в акушерстве заключается в том, что она основана на клинических проявлениях у матери и/или плода, а не на механизме заболевания, ответственного за клинические проявления. Например, термин «преждевременные роды» не указывает, вызвано ли это состояние инфекцией, патологией сосудов, чрезмерным растяжением матки, стрессом или другими патологическими процессами. То же самое относится и к преэклампсии, ЗРП, ПРПО, антенатальной гибели плода, преждевременной отслойке плаценты, тошноте и рвоте во время беременности, выкидышу, поскольку эти диагнозы также просто описывают клинические проявления без учета специфической этиологии.

Следует учитывать возможность и того, что механизмы заболевания, еще не обнаруженные, могут быть ответственны за осложнения беременности, учитывая уникальную биологию беременности, требующую мирного сосуществования двух хозяев; поэтому проблемы, связанные с этими близкими отношениями, могут создать условия, в которых могут возникнуть новые механизмы заболевания. В этом плане, очевидно, что плацентарное ложе расположено стратегически (анатомически и функционально), чтобы быть местом развития патологических процессов.

На современном этапе подчеркивается, что большие акушерские синдромы, в том числе и ЗРП, – это результат адаптивного ответа материнско-плодового комплекса на патологические импульсы. Говорится о том, что с помощью определенных механизмов организм матери пытается защитить плод от неблагоприятных воздействий (например, с помощью преждевременных родов, вытесняя его из неблагоприятной среды, или с помощью повышения артериального давления, компенсируя нарушенный кровоток в сосудах). В результате, не в полной мере понимая суть патогенетических механизмов, мы фиксируем лишь конечный клинический итог, развившийся вследствие реализации патологического механизма. Таким образом, воздействуя на симптом, а не на изначальную причину патологии, нельзя рассчитывать на искомый эффект, принимая также во внимание тот факт, что без устранения причины сохраняется реальный риск повреждения плода на антенатальном этапе. Вместе с тем, длительная доклиническая фаза развития патологии дает надежду, что удастся разработать методы профилактики ЗРП и других больших акушерских синдромов, предупредить и снизить степень тяжести их последствий для ребенка.

## Список использованных источников

1. Белоусова, Т. В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей / Т. В. Белоусова, И. В. Андриюшина // Лечащий врач № 9, 2018. – С. 50–59.
2. Акушерство / Г. М. Савельева [и др.]. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 479 с.
3. Печкуров, Д. В. Содержание  $\alpha 1$ -антитрипсина и трансферина в сыворотке крови детей раннего возраста с гипотрофией / Д. В. Печкуров, Н. А. Володина, Е. С. Липатова // Педиатрия. 2011; 90: 43–47.
4. Фадеева, Т. Ю. Клинико-функциональные особенности развития плода и новорожденного с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... к.м.н. : 14.01.08 / Т. Ю. Фадеева. - Владивосток, 2012. - 23 с.
5. Кириллова, Е. А. Особенности раннего физического и стато-моторного развития недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития : дисс. к. м.н. : 14.01.08 / Е. А. Кириллова. - 2017. - 146 с.
6. Близнецова, Е. А. Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / Е. А. Близнецова, Л. К. Антонова, Н. И. Кулакова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017, № 3. - С. 83–88.
7. Нетребенко, О. К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде / О. К. Нетребенко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012, № 11 (6). – С. 58–64.
8. Ни, А. Н. Нутритивный статус детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития / А. Н. Ни, Т. Ю. Фадеева, О. Г. Быкова // Вопросы детской диетологии. – 2011, № 4. – С. 9–13.
9. Ковтун, О.П. Преждевременное рождение и программирование заболеваний. Вклад интенсивной терапии / О.П. Ковтун, П.Б. Цывьян // Вопросы современной педиатрии. – 2014, № 13 (5). – С. 26–30.
10. Платовская, Д. В. Дети с задержкой внутриутробного развития: ранняя гормональная адаптация и клинико-психологические особенности : автореф. дис. к.м.н. : 14.01.08 / Д. В. Платовская. - Воронеж, 2011. - 24 с
11. Смирнова, М.В. Прогноз развития и диспансерное наблюдение за доношенными детьми, рожденными с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.08 / М.В. Смирнова. – Ижевск, 2013. – 25 с.
12. Being born stunted and/or wasted need not be inevitable / J. Hirst. [et al] // Pediatric pharmacology. – 2015. – Vol. 12, iss1. – P. 112–114.
13. Blencowe, H. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. / H. Blencowe // Lancet

Glob Health. –2019.– Vol. 7.– P. 849–60. - [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30565-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30565-5)

14. Intrauterine growth restriction: antenatal and Postnatal aspects. *Clinical Medicine Insights // Sharma [et al.] // Pediatrics* – 2016. - Vol. 10. - P. 67–83. - doi: 10.4137/CMPed.s40070.
15. Ross, M. G. Fetal Growth Restriction [Electronic resource] / M. G. Ross, C. V. Smith // *Medscape*. - Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/261226-overview>. - Date of access: 01.12.2022.
16. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review / T. A. Levine [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. - Vol. 135, № 1. - P. 126–141. - DOI: 10.1542/peds.2014–1143.
17. Tanis, R. Fenton. A new fetal-infant growth chart for preterm infants developed through a meta-analysis of published reference studies / Tanis R. Fenton // *BMC Pediatrics*. – 2003. - p. 5–10.
18. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study / K. Flood [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. - 2014. - Vol. 211, № 3. - 288.e1-5.
19. Anthropometric characterization of impaired fetal growth: risk factors for and prognosis of newborns with stunting or wasting / C. G. Victora [et al.] // *JAMA Pediatr*. – 2015. – Vol. 169, № 7. - e151431. - DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.1431.
20. Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist / Cohen [et al.] // *Neonatology*. – 2015. –Vol.108. - P.269–276.
21. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network / I. M. Bernstein [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2000. – P. 198–206. - DOI: 10.1016/S0002–9378 (00)70513–8.
22. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns / D.B. Bartels [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. – 2005. – Vol. 90, № 1. – P. 53-59.
23. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia / L. Eriksson [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2015. Vol. 104, № 3. – P. 259–263. - DOI: 10.1111/apa.12888.
24. Perinatal outcome of monozygotic twins with selective IUGR compared with uncomplicated monozygotic twins. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud*. – 2011, № 14. – P. 457–462. - DOI: 10.1375/twin.14.5.457.

- 25.Bozzetti, V. Enteral feeding of intrauterine growth restriction preterm infants: theoretical risks and practical implications / V. Bozzetti, P. E. Tagliabue // *Pediatr Med Chir.* - 2017, Vol. 39, № 2. – 160 p. - DOI: 10.4081/pmc.2017.160.
- 26.Cardoso-Demartini, A.A. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age / A.A. Cardoso-Demartini, M.C. Boguszewski, C.A. Alves // *J Pediatr (Rio J).* – 2019, Vol. 95. - P.23-29.
- 27.Heart disease link to fetal hypoxia and oxidative stress / D. A. Giussani [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014, № 814. – P. 77–87. - DOI: 10.1007/978–1-4939–1031–1\_7.

Учебное издание

**Небышинец** Лариса Михайловна  
**Тесакова** Марина Леонидовна  
**Шишко** Георгий Александрович  
**Гомолко** Ксения Александровна  
**Артюшевская** Марина Владимировна  
**Устинович** Юрий Анатольевич  
**Мосько** Петр Леонидович  
**Крастелева** Ирина Михайловна  
**Лемешко** Юлия Ивановна  
**Зеленко** Илья Владимирович

## **ЗАМЕДЛЕННЫЙ РОСТ И НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ ПЛОДА В АКУШЕРСКОЙ И НЕОНАТАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 01.12.2022. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,0. Уч.- изд. л. 2,39. Тираж 120 экз. Заказ 32.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3.