

УДК 618.36-008.64-07:616-053.1:504.3.054

**Ю.В. Давидова, І.С. Лук'янова, А.Ю. Лиманська,
О.М. Дзюба, Л.П. Бутенко, О.М. Кравець**

Сучасні підходи до проблеми затримки внутрішньоутробного росту плода: від причин до віддалених наслідків

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 45-53; doi 10.15574/PP.2020.81.45

For citation: Davydova YuV, Lukyanova IS, Limanskaya AYU, Butenko LP et al. (2020). Modern approaches to the problem of intrauterine growth restriction: from causes to long-term consequences. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 45-53. doi 10.15574/PP.2020.81.45

Внутрішньоутробне обмеження росту плода (IUGR, FGR) означає стан, при якому плід не в змозі досягти генетично визначеного потенційного розміру за різних умов. Таке функціональне визначення має на меті відокремити популяцію плодів, перинатальні наслідки яких можна модифікувати (запобігти антенатальній загибелі або народженню дитини з тяжкою інвалідністю).

Таким чином, завданням клініциста та експерта з ультразвукової діагностики (плодово-материнської медицини) є виявлення плодів з обмеженням росту плода (ОРП), які мають найвищий ризик антенатальної загибелі внаслідок «несприятливого внутрішньоутробного середовища» та потребують окремого алгоритму контролю й ятрогенного втручання для дострокового розродження. Також необхідно чітко виокремити плоди з малою гестаційною вагою (МГВ) для зниження ятрогенних ризиків.

Найактуальнішою є розробка такого діагностично-клінічного алгоритму в клініці екстрагенітальної патології, оскільки ризик ОРП значно зростає в жінок із тяжкою патологією, насамперед із системним червоним вовчаком, артеріальною гіпертензією, «ціанотичними» вадами серця матері (неперованими), хворобою Аерзі, онкологічною патологією, виявленою під час вагітності, та в разі проведення поліхіміотерапії.

У статті проаналізовано дані світових та власних досліджень із вищезазначеного питання. Систематизовано дані про види, причини, терміни виникнення та особливості показників залежно від форм ОРП.

Основною причиною ОРП є недостатнє забезпечення плода киснем і поживними речовинами, порушення системи доставки кисню або пошкодження структур плацентарного бар'єру внаслідок захворювань матері.

При ОРП виникає багато ускладнень, що потребують вчасної діагностики та проведення адекватних втручань для запобігання перинатальної захворюваності та смертності.

Розроблено алгоритм діагностики ОРП на підставі клінічного перебігу вагітності, даних лабораторного, ультразвукового, доплерометричного досліджень та створено акушерську стратегію при ОРП. У разі виявлення цієї патології мультидисциплінарна команда має скласти індивідуальний план спостереження за станом плода, оцінити ефективність терапії основного захворювання вагітної з екстрагенітальною патологією. Як програма максимум розглядається збільшення терміну гестації при розродженні, мінімізація ризиків захворюваності та смертності новонароджених.

Короткотривала мета — виявити плід із підозрою на ОРП/МГВ і підтвердити або виключити ОРП. Середньотривала мета — створити алгоритм частоти та набору спостережень з урахуванням екстрагенітальної патології та акушерських ускладнень вагітної. Довготривала мета — оптимізувати термін пологів, щоб мінімізувати гіпоксемію і забезпечити максимально досяжний термін гестації для розродження й поліпшення результату для матері.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: обмеження росту плода, малий для гестаційного віку плід, екстрагенітальна патологія, доплерометрія, фетометрія, динамічне спостереження.

Modern approaches to the problem of intrauterine growth restriction: from causes to long-term consequences

Yu.V. Davydova, I.S. Lukyanova, A.Yu. Limanskaya, L.P. Butenko, E.N. Dzyuba, O.M. Kravets

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

Intrauterine growth restriction of the fetus (IUGR, FGR) denotes a condition in which the fetus is not able to reach its genetically determined potential dimensions under various conditions (external, congenital, etc.). This functional definition aims to isolate the fetal population whose perinatal consequences can be modified (to prevent antenatal death or the birth of a child with severe disability).

Thus, the task of a clinician and an expert in ultrasound diagnostics (maternal-fetal medicine) is to identify precisely fetuses with fetal growth restriction (FGR), which have the highest risk of antenatal death due to a «hostile intrauterine environment» and which require a separate control algorithm and iatrogenic intervention for the purpose of early delivery. Also, it is necessary to clearly isolate fetuses with low gestational weight (LGW) in order to reduce iatrogenic risks for them. The most urgent is the development of such a diagnostic and clinical algorithm in the clinic of extragenital pathology, since the risk of FGR is significantly increased in women with severe pathology, primarily with systemic lupus erythematosus, arterial hypertension, Aertz's disease, and oncological pathology detected during pregnancy and required polychemotherapy.

The aim of our work was to analyze the data of world and our own research on this issue. Systematized data on the types, causes, timing of occurrence and characteristics of indicators, depending on the forms of FGR, are represented.

The main cause of FGR is the insufficient supply of oxygen and nutrients to the fetus, a violation of the oxygen delivery system or damage to the structures of the placental barrier due to maternal diseases.

In FGR, a chain of complications arises that must be promptly diagnosed and adequate interventions are performed to prevent perinatal morbidity and mortality. An algorithm for diagnosing ARI has been developed on the basis of the clinical course of pregnancy, data from laboratory, ultrasound, Dopplerometric studies, and an obstetric strategy for FGR has been created. If this pathology occurs, a multidisciplinary team must create an individual plan for monitoring the condition of the fetus, assessing the effectiveness of therapy for the underlying disease of a pregnant woman with EHP. As a maximum program, an increase in gestational age during delivery, minimization of the risks of morbidity and mortality in newborns is considered.

The short-term goal is to identify the fetus with suspected ARI/MGV, with further confirmation or exclusion of ARI. The medium-term goal is to create an algorithm for the frequency and set of observations taking into account EGP and obstetric complications of a pregnant woman; the long-term goal is to optimize the term of delivery to minimize hypoxemia and maximize the gestational age and improve the outcome for the mother.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: fetal growth restriction, fetus small for gestational age, extragenital pathology, dopplerometry, fetometry, dynamic observation.

Современные подходы к проблеме задержки внутриутробного роста плода: от причин к отдаленным последствиям

Ю.В. Давыдова, И.С. Лукьянова, А.Ю. Лиманская, Л.П. Бутенко, Е.Н. Дзюба, О.М. Кравец

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Внутриутробное ограничение роста плода (IUGR, FGR) обозначает состояние, при котором плод не в состоянии достичь генетически определенного потенциального размера в различных условиях. Цель данного функционального определения — обособить популяцию плодов, перинатальные последствия которых можно модифицировать (предотвратить антенатальную гибель или рождение ребенка с тяжелой инвалидностью).

Таким образом, задачей клинициста и эксперта по ультразвуковой диагностике (плодово-материнской медицины) является выявление плодов с ограничением роста плода (ОРП), которые имеют наиболее высокий риск антенатальной гибели вследствие «враждебной внутриутробной среды» и требуют отдельного алгоритма контроля и ятрогенного вмешательства с целью досрочного родоразрешения. Также необходимо четко обособить плоды с малым гестационным весом (МГВ) для снижения у них ятрогенных рисков.

Наиболее актуальной является разработка такого диагностически-клинического алгоритма в клинике экстрагенитальной патологии, так как риск ОРП значительно повышается у женщин с тяжелой патологией, в первую очередь с системной красной волчанкой, артериальной гипертензией, болезнью Аэрза, онкологической патологией, выявленной во время беременности, и при проведении полихимиотерапии.

В статье проанализированы данные мировых и собственных исследований по указанному вопросу. Систематизированы данные о видах, причинах, сроках возникновения и особенностях показателей в зависимости от форм ОРП.

Основной причиной ОРП является недостаточное обеспечение плода кислородом и питательными веществами, нарушение системы доставки кислорода или повреждение структур плацентарного барьера вследствие заболеваний матери.

При ОРП возникает много осложнений, требующих своевременной диагностики и проведения адекватных вмешательств для предотвращения перинатальной заболеваемости и смертности.

Разработан алгоритм диагностики ОРП на основании клинического течения беременности, данных лабораторных, ультразвуковых, доплерометрических исследований; создана акушерская стратегия при ОРП. При возникновении данной патологии мультидисциплинарная команда должна создать индивидуальный план наблюдения за состоянием плода, оценить эффективность терапии основного заболевания беременной с экстрагенитальной патологией. В качестве программы максимум рассматривается увеличение срока гестации при родоразрешении, минимизация рисков заболеваемости и смертности новорожденных.

Краткосрочная цель — выявить плод с подозрением на ОРП/МГВ с дальнейшим подтверждением или исключением ОРП. Среднесрочная цель — разработать алгоритм частоты и набора наблюдений с учетом экстрагенитальной патологии и акушерских осложнений беременной. Долгосрочная цель — оптимизировать срок родов, чтобы минимизировать гипоксемию и обеспечить максимально возможный срок гестации для родоразрешения и улучшения результата для матери.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ограничение роста плода, малый для гестационного возраста плод, экстрагенитальная патология, доплерометрия, фетометрия, динамическое наблюдение.

Актуальність

Внутрішньоутробне обмеження росту плода (IUGR, FGR) означає стан, при якому плід не в змозі досягти свого генетично визначеного потенційного розміру за різних умов. Таке функціональне визначення має на меті виокремити популяцію плодів, перинатальні наслідки яких можна модифікувати (запобігти антенатальній загибелі або народженню дитини з тяжкою інвалідністю). До цієї групи не входять плоди з малою масою для конкретного гестаційного віку (МГВ), але зменшення розмірів яких не має патологічних основ. З усієї когорти плодів на рівні 10-го перцентилію лише для 40% є шанс запобігти перинатальній смертності. У 40% є усі ознаки МГВ, а у решти 20% плодів із МГВ є хромосомна патологія (трисомія 18) або інфекція (цитомегаловірусна інфекція) або інша етіологія (алкогольний синдром) [1, 2, 13].

У дослідженні за участю 23 немовлят, народжених у доношеному терміні з вагою <2000 г, Warkany et al. запропонували таке визначення «внутрішньоутробної затримки росту» (intrau-

terine growth retardation, IUGR): це — «всі умови, що призводять до помітного зменшення розмірів протягом внутрішньоутробного життя» і переважно спричиняють зниження ваги при народженні. На той час ще не були вивчені інші віддалені наслідки несприятливого перебігу вагітності, впливу внутрішньоутробного «несприятливого середовища» [17].

Згодом, незважаючи на те, що в багатьох дослідженнях вивчено перебіг вагітності та стан плода і новонародженого з великою різницею фенотипу, наприклад, із гіпертензивними синдромами або без морфологічних аномалій, зроблено поворотний момент, в якому враховано середовище розвитку плода і роль плаценти в цьому процесі. Крім того, розвиток людини виходить далеко за рамки впливу виключно генетичного успадкування. З вивченням впливу куріння або періодичного голодування на вагітність доведено багато механізмів регулювання такого впливу на внутрішньоутробний розвиток плода (експресія ростових факторів, їх взаємодія, гормональний вплив, формування та становлення взаємозв'язків

Таблиця 1

Показники симетричної та асиметричної форми обмеження росту плода

Характеристика	Симетрична форма	Асиметрична форма
Період призупинення росту	До 20 тижнів	Після 20 тижнів
Частота серед усіх випадків ОРП	20–30%	70–80%
Етіологія	Генетичні порушення, інфекційний вплив на плід	Матково-плацентарна недостатність
УЗД Окружність головки, окружність живота, біпаріетальний розмір, довжина стегна	Усі пропорційно зменшені	Окружність живота — знижена, біпаріетальний розмір, окружність голови, довжина стегна — норма
Число клітин (гістологічно)	Знижене	Норма
Розмір клітин (гістологічно)	Норма	Знижений
Пондеральний індекс	Норма (>2)	Низький (<2)
Постнатальна антропометрія (вага, зріст, окружність головки)	Зниження всіх параметрів	Зниження ваги Зріст, окружність головки норма
Різниця окружності головки та окружності грудної клітки при визначенні ОРП	<3 см	>3 см
Ознаки порушення харчування	Менш виражені	Більш виражені
Прогноз	Сумнівний	Хороший

органів внутрішньої секреції плода). Вивчено посттрансляційні зміни в дітей раннього віку, що доводить вірогідність гіпотези «ощадливого фенотипу». Так, дефіцит поживних речовин, зокрема щодо забезпечення амінокислотами, зменшує функцію бета-клітин підшлункової залози та індукує зміни функціонування м'язової, печінкової й жирової тканин. У цих новонароджених виявлено вищий ризик захворюваності та смертності. Тому наразі існує термін «обмеження росту плода» (fetal growth restriction, FGR, ОРП), що уособлює досягнення останніх років у фундаментальних і клінічних дослідженнях, а також пояснює філософію й клінічний менеджмент цієї патології [4, 6, 9, 11, 13, 16].

Таким чином, завдання клініциста й експерта з ультразвукової діагностики (плодово-материнської медицини) полягають у виявленні плодів з ОРП, які мають найвищий ризик антенатальної загибелі внаслідок «ворожого внутрішньоутробного середовища» і потребують окремого алгоритму контролю й ятрогенного втручання для дострокового розродження. Також необхідно чітко виокремити плоди із МГВ для зниження в них ятрогенних ризиків. Найактуальнішою є розробка такого діагностично-клінічного алгоритму в клініці екстрагенітальної патології, оскільки ризик ОРП значно зростає в жінок із тяжкою патологією, насамперед із системним червоним вовчком, артеріальною гіпертензією, «ціанотичними» вадами серця матері (неоперованими), хворобою Аерзи, онкологічною патологією, виявленою під час вагітності, а також при проведеному поліхіміотерапії.

Термінологія:

— малий для гестаційного віку (small for gestational age) — новонароджений з вагою при народженні <10-го центилію;

— обмеження росту плода (fetal growth restriction) — плід, який не досягнув біологічного потенціалу росту через дисфункцію плаценти.

У дослідженні Delphi вивчено думки 45 експертів стосовно консенсусного виявлення раннього і пізнього початку ОРП, діагностованого до розродження [5].

Ранній початок ОРП (<32 тижні) — три основні параметри (зміна <3-го центилію, очікувана маса плода (ОМП) <3-го центилію і нульовий діастолічний кровотік у матковій артерії) та чотири допоміжні параметри (окружність живота (ОЖ) або ОМП <10-го центилію з PI >95-го центилію або в пупковій артерії, або в матковій артерії).

Пізній початок ОРП (≥32 тижні) — два основні параметри (ОЖ або ОМП

<3-го центилію) і чотири допоміжні параметри (ОМП або ОЖ <10-го центилію, ОЖ або ОМП, що перетинають центилі на >2 чверті на графіках росту, цереброплацентарне співвідношення <5-го центилію або пульсаційний індекс на пуповинній артерії (PI) >95-го центилію) [3, 5, 9, 12, 15].

Відрізняють симетричну та асиметричну форму ОРП (табл. 1) [14, 15].

Причини обмеження росту плода

Серед причин ОРП слід виокремити материнські, плацентарні й плодові, пов'язані з патологією пуповини (табл. 2).

Основною причиною ОРП є недостатнє забезпечення плода киснем і поживними речо-

Причини обмеження росту плода

Материнські	Плацентарні	Патологія пуповини	Плодові причини
<p>Вік матері (до 16 років і від 35 років). Проживання у високогір'ї (гіпоксія матері). Низький соціально-економічний статус. Етнічна або расова приналежність. Зловживання шкідливими речовинами (куріння як активне, так і пасивне, алкоголізм, наркоманія). Застосування певних ліків (варфарин, стероїди, протисудомні засоби, антинеопластичні, антиметаболіти та антагоністи фолієвої кислоти). Помірна і тяжка фізична робота. Зріст та вага перед вагітністю для матері (ІМТ до 20 кг/м²≥3, вага до 45 кг і понад 75 кг). Паритет (першороділля і понад 5 народжень). Інтервал між вагітностями (до 6 місяців або 120 місяців чи більше). Попередні пологи новонародженим з ОРП. Допоміжні репродуктивні технології. Відсутність адекватного спостереження під час вагітності. Сильне голодування матері. Повільний набір ваги. Бронхіальна астма, цjanотичні вроджені вади серця. Гематологічні та імунологічні порушення (вроджені та набуті тромбофілії). Медичні розлади в матері (гіпертонічні розлади (гестаційні та негестаційні), цукровий діабет і діабетична ангіопатія, хронічні захворювання нирок, системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром, серпоподібноклітинна анемія). Патологічні стани при вагітності, такі як преєклампсія і гестаційний цукровий діабет із васкулопатією. Материнська інфекція та інвазії паразитами (TORCH, малярія, туберкульоз, інфекції сечовивідних шляхів і бактеріальний вагіноз). Мальформації матки</p>	<p>Вага плаценти (до 350 г). Порушення внутрішньо-плацентарної судинної системи. Плацентарна дисфункція (преєклампсія). Матково-плацентарна патологія, пов'язана з тромбофілією. Обмежений плацентарний мозаїзм. Авакулярні ворсинки. Артеріїт децидуальних або спіральних артерій. Множинні інфаркти. Частковий міхуровий занос. Синцитіальні вузли. Хронічні запальні ураження. Одинарна пупкова артерія. Гемангіома плаценти. Зниження експресії ферментів для окислювально-відновної регуляції (тиоредоксин, глутаредоксин). Трансфузійний синдром плід—плід. Передлежання плаценти. Багатоплідна вагітність</p>	<p>Патологія судин пуповини. Аномальне входження пуповини (оболонкове прикріплення). Патологія пуповини</p>	<p>Конституційно малий плід. Хромосомні аномалії [(трисомії 13, 18, 21), аутомсомні делеції, кільцеві хромосоми]. Генетичні синдроми (синдром Блума, синдром Рассела—Сільвера, синдром Корнелії де Ланге, синдром Брахмана — де Ланге, синдром Налісса Мулібрея, синдром Рубенштейна—Тайбі, синдром Дюбовіца, синдром Секеля, синдром Йохансона—Блізарда, синдром Фанконі, синдром Робертса та ін. Синдром Де Санктис—Какхіоне). Основні вроджені аномалії (трахео-страховідна норія, вроджена хвороба серця, вроджена діафрагмальна грижа, дефекти черевної стінки, такі як омфалоцеле та гастрошизис, дефект нервової трубки, аненцефалія та аноректальна вада). Багатоплідна гестація. Вроджені інфекції (TORCH, малярія, вроджена ВІЛ-інфекція, сифіліс). Метаболічні порушення (агенез підшлункової залози, вроджена відсутність острівців Лангерганса, вроджена ліподистрофія, галактоземія, генералізований гангліозидоз I типу, гіпосфатазія, І-клітинна хвороба, лепреханізм, фенілкетонурія плода, транзиторний неонатальний цукровий діабет</p>

винам, найчастіше через захворювання матері (cjанотична хвороба серця, куріння, гемоглобінопатія), порушення системи доставки кисню, через патологію судин матері (діабет із судинними ускладненнями, гіпертонія, аутоімунна хвороба, що впливає на судини, які ведуть до плаценти) або пошкодження структур плацентарного бар'єру внаслідок захворювання матері (куріння, тромбофілія, різні аутоімунні захворювання) [1, 2, 3, 5].

Перинатальні наслідки обмеження росту плода

При ОРП виникає багато ускладнень, що потребують вчасної діагностики та адекватних втручань для запобігання перинатальній захворюваності й смертності, адже слід зважати на високу частоту ятрогенної недоношеності, дистресу плода в пологах, необхідність проводити пологовикликання та абдомінальне розродження. Слід зазначити, що у плодів із низкою масою тіла у 10 разів збільшується кількість випадків пізньої смерті плода, а серед мертвонароджених без тяжких вроджених вад розвитку у 40% реєструється низька маса тіла [3, 6, 9].

Серед новонароджених з ОРП значно підвищується частота некротичного ентероколіту, тромбоцитопенії, нестабільної температури та ниркової недостатності. Такі ускладнення виникають унаслідок зміни нормальної внутрішньоутробної фізіології плода. Через обмеження запасу кисню та поживних речовин плід перерозподіляє кровообіг для підтримки функціонування життєвоважливих органів (мозку, серця, надниркових залоз). Унаслідок такого енергозберігаючого ефекту зменшується кровотік до кісткового мозку, м'язів, легень, шлунково-кишкового тракту і нирок, що спричиняє структурні й функціональні порушення в цих органах [1, 2].

Віддалені перинатальні наслідки обмеження росту плода

З 90-х років ХХ ст. підтримується ідея так званого «ощадливого фенотипу» — недостатність кисню і поживних речовин призводить до внутрішньоутробного недоїдання, а в подальшому — до інсулінорезистентності втрати бета-клітинної маси підшлункової залози та високого ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу в дорослому віці. За деякими

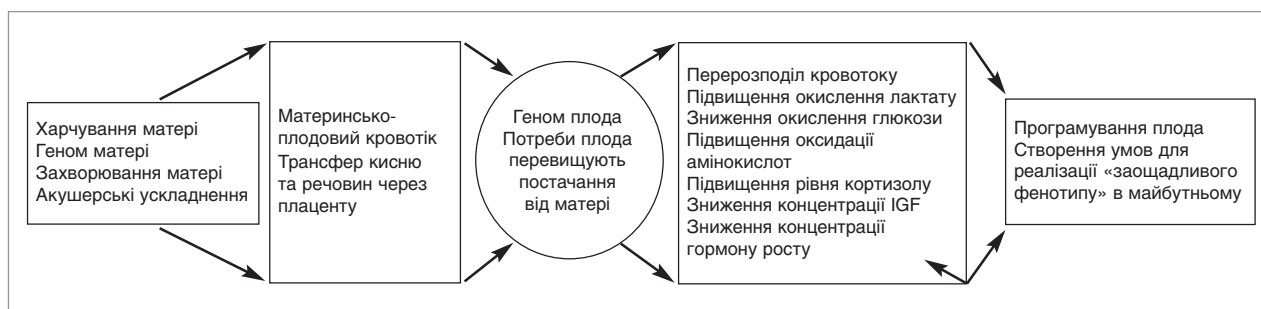


Рис. 1. Формування заощадливого фенотипу плода

даними, особи з таким фенотипом більш схильні до розвитку метаболічного синдрому в подальшому житті (ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, серцево-судинні захворювання тощо). Підвищення периферичної інсулінорезистентності дає змогу зберегти адекватне функціонування головного мозку, але це відбувається при постійному зниженні транспорту глюкози до скелетних м'язів. Також доведений зв'язок між низькою вагою при народженні і значним підвищенням ризику розвитку ішемічної хвороби в дорослому віці [7, 8, 10, 16].

Плід адаптується до нестачі кисню та поживних речовин від матері через зміни в синтезі плодових і плацентарних гормонів, що регулюють обмін речовин, перерозподіляють кровотік і контролюють ріст. Безпосередня метаболічна реакція плода на недостатнє харчування полягає в споживанні власного субстрату для виробництва енергії через катаболізм. Недоїдання плода викликає метаболічну залежність від глюкози як для зниження, так і для збільшення окислення інших субстратів, таких як амінокислоти та молочна кислота. Постійне й прогресуюче недоїдання призводить до обмеження росту, зменшення вживання субстратів і зниження швидкості метаболізму для підвищення життєздатності плода. Тому можна припустити, що метаболічний процес зберігання глюкози триває і в зрілому віці, а інсулінорезистентність є наслідком аналогічного процесу, при якому зниження швидкості окислення в периферичних тканинах, нечутливих до інсуліну, створює підвищену інсулінорезистентність. Наприкінці вагітності, коли тканини та органи швидко розвиваються, будь-які обмеження розвитку значно впливають на органи і приводять до диспропорцій. Під час уповільнення росту плід намагається захистити тканини, особливо мозку, які мають вирішальне значення для негайного виживання через перерозподіл кровотоку, унаслідок чого спосте-

рігається дисбаланс розвитку печінки та інших тканин черевної порожнини [18]. З точки зору ендокринних змін, вважається, що внутрішньоутробний інсулін та інсуліноподібний фактор росту (IGF), що відіграють ключову роль у контролі росту, швидко реагують на зміни харчування плода. Коли плід має обмежену кількість поживних речовин, концентрації анаболічних гормонів контролю росту, таких як IGF-1 та інсулін, знижуються, тоді як рівні концентрації катаболічних гормонів (глюкокортикоїдів), які є основним фактором диференціації клітин, збільшуються (рис. 1.) [17, 18].

Крім підвищеного ризику розладів фізичного розвитку, у дітей з ОРП частіше зустрічаються проблеми з психічним здоров'ям у подальшому житті, зокрема, погіршення когнітивної функції в зрілому віці, порушення в процесі навчання, зниження пам'яті та частіша реалізація розладів аутентичної сфери (РАС) [11, 12].

Алгоритм діагностики

Першим критерієм для визначення плода з групи ризику є вирахована маса плода (ВМП) на рівні 10-го перцентилю або нижче. На цьому етапі виокремлюють плодів з ОРП від плодів МГВ. Для плодів із МГВ зважають на:

- низький зріст матері або батька;
- здатність плода підтримувати зріст за стандартизованою кривою;
- відсутність інших ознак плацентарної недостатності (маловоддя, відхилення від норми показників доплерометрії).

На сьогодні для поліпшення чутливості й специфічності діагностики ОРП розроблено індивідуальні криві зросту за етнічною приналежністю, ростовими параметрами батьків, статтю.

Важливою є розробка критеріїв частоти відвідувань для проведення УЗД. Також проводиться друга оцінка зростання через 2–4-тижневий інтервал, якщо виявлені фактори ризику, клінічна ситуація не потребує негайної зміни акушерської тактики. Слід наголосити,

що жодне біометричне або доплерографічне вимірювання не є абсолютно точним для встановлення/виключення діагнозу обмеження росту, але важливим є обстеження на ОРП для виявлення плодів у групі ризику [13, 14].

У клініці вагітних з екстрагенітальною патологією при підозрі на ОРП проводиться динамічна сонографія. У таких пацієнок для виявлення ОРП стартове сканування проводиться на 19–21-му тижні для підтвердження терміну гестації, виявлення вроджених аномалій плода та оцінки розвитку багатоплідної вагітності. Залежно від стану матері повторне сканування призначається на 26–28-й тиждень вагітності для оцінки динаміки росту плода й стану системи «мати—плацента—плід» (особлива увага приділяється плацентографії з оцінкою васкуляризації, кількості навколоплідної рідини, а також гемодинамічним показникам).

Під час рутинного акушерського огляду скринінг на ОРП у популяції проводиться шляхом вимірювання висоти дна матки від симфізу, обов'язкової частини антенатального догляду в терміні після 20 тижнів. У ряді випадків має місце непридатність оцінки висоти дна матки (зокрема, у пацієнок з ожирінням, множинною лейоміомою матки). Однак розбіжність понад 3 см між визначеними й очікуваними вимірюваннями може бути причиною направлення вагітної на УЗД.

Вимірювання амніотичного об'єму та біометрія

За нормальних показників розмірів голівки й стегнової кістки вимірювання ОЖ <2 стандартних відхилень нижче за середній показник є розумним відсіканням, щоб вважати плід асиметричним, причому саме низький перцентиль ОЖ має найвищу чутливість (98,1%) для діагностики ВМП (вага при народженні <10-го перцентилу). Чутливість ВМП (вага при народженні <10-го перцентилу) становить 85,7%; однак показник ОЖ <2,5-го перцентилу має найнижчу позитивну прогнозну величину (36,3%), тоді як низький показник ВМП має 50% позитивного прогнозного значення [6, 13].

За показниками кількості амніотичної рідини можна підтвердити наявність «ворожого внутрішньоутробного середовища». У жінок із нормальним перебігом вагітності в терміні >24 тижні при амніотичному індексі <5–9% показник ОРП становить 19% [9, 10, 14].

У разі зменшення показника максимальної вертикальної кишені (МВК) ризик ОРП знач-

но зростає. Так, при МВК >20 мм частота ОРП становить 5%, а при МВК <20 мм – 20%, при МВК <1 см – 39%. Так, величина зниження амніотичного індексу може використовуватися як початковий маркер зниження функції плаценти [1, 2, 10, 15].

Показник кровообігу при доплерометрії в матковій артерії

Показники кровотоку в матковій артерії (МА) використовуються для прийняття рішення щодо зміни частоти УЗД, терміна і варіанта розродження. Так, у дослідженні за участю 1751 жінки, яких обстежували в терміні гестації 23 тижні з будь-якої причини, при виявленні аномальних результатів дослідження МА (двосторонні вирізки або якщо середній показник пульсового індексу (ПІ) перевищує 1,45 в обох артеріях) визначено, що у 90% вагітних згодом спостерігалася тяжка прееклампсія, яка потребувала дострокового розродження до 34 тижнів вагітності, у 70% жінок плоди були <10-го перцентилу, які потребували дострокових пологів у терміні гестації <34 тижня, а у 80% – перинатальні втрати. Негативна прогностична цінність для результатів вагітності до 34-го тижня становила 99% [1, 2, 10, 14].

Вимірювання кровотоку в пуповинній артерії

Під час нормальної вагітності резистентність пуповинної артерії (ПА) демонструє постійне зниження, а у плодів при плацентарній недостатності цього не спостерігається. Слід визначати систоло-діастолічне співвідношення, оскільки з прогресуванням плацентарної дисфункції кінцева діастолічна швидкість втрачається і, нарешті, стає зворотною [10, 14].

Вимірювання кровотоку в середній мозковій артерії

Звичайний доплерівський аналіз кровотоку в середній мозковій артерії (СМА) застосовується для виявлення плодів МГВ, у яких, імовірно, не буде серйозного несприятливого результату, негативне прогнозне значення становить 86%. У плодів з аномальними результатами дослідження СМА спостерігається менший термін гестації під час розродження, менша вага при народженні, менша частота вагінальних пологів і підвищення частоти перебування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. На окрему увагу заслуговує оцінка пікової систолічної швидкості СМА (PSV), що вважається найкращим прогнозом ризику перинатальної смертності, пов'язаної з ОРП порівняно з іншими показниками [5, 7, 13, 14, 15].

Визначення венозного кровотоку

За показниками кровотоку у венозній протоці (ВП), пуповинній вені (ПВ), нижній порожнистій вені оцінюються серцево-судинні і респіраторні реакції плода на стан внутрішньоутробного середовища. Саме аномальні показники кровотоку в ВП дозволяють послідовно прогнозувати несприятливі перинатальні результати за 0–7 діб до пологів. Показники венозного кровотоку надають додаткову інформацію в прийнятті рішення щодо дострокового розродження, зокрема в термін гестації <32 тижнів [14, 16].

Стадії ОРП наведено в таблиці 3.

Дані критерії в різний спосіб використовуються в регламентуючих документах і рекомендаціях провідних країн світу (табл. 4) [1, 2, 10, 12, 14, 15].

Акушерська стратегія при обмеженні росту плода

Після виявлення ОРП мультидисциплінарна команда складає індивідуальний план спостереження за станом плода, оцінює ефективність терапії основного захворювання вагітної з екстрагенітальною патологією (зокрема, при системному червоному вовчаку, артеріальній гіпертензії). Як програма максимум розглядається збільшення терміну гестації

Таблиця 3

Ознаки стадій обмеження росту плода за даними біометрії, доплерометрії

Стадія	0	I	II	III
ВМП або ОЖ <10-го перцентилію	+	+	+	+
Допплерометрія ПА та СМА	норма	аномальні показники		
Відсутність або зворотний потік у ПА	-	-	+	
Відсутність або зворотний потік у ВП	-	-	-	+

під час розродження, мінімізація ризиків захворюваності й смертності новонароджених.

На окрему увагу заслуговує тактика введення кортикостероїдів, зокрема, якщо дострокове розродження планується в терміні до 33+6 тижнів вагітності. Якщо розглядається висока вірогідність розродження внаслідок ОРП протягом 7 діб, а пацієнтка не отримувала курс антенатальних кортикостероїдів, їх потрібно вводити між 34+7 і 36+6 тижнями. Також слід вводити сульфат магнію при очікуваних пологах до 32-го тижня для нейропротекції [10, 14]. На окрему увагу заслуговує те, що застосування будь-яких доз кортикостероїдів для лікування системного червоного вовчака, системної склеродермії, хвороби Верльгофа не

Таблиця 4

Критерії скринінгового ультразвукового дослідження у III триместрі вагітності

Країна	Велика Британія	Нова Зеландія	Канада	Ірландія	США	Франція
Скринінг, рутинне УЗД у III триместрі в жінок із низьким перинатальним ризиком	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Рекомендовано в 32 тижні
Критерії для серійних скринінгів	≥1 великого фактора ризику, непридатність визначення висоти дна матки для моніторингу, аномальні показники кровотоку на маткових артеріях при доплерометрії, початок сканування з 26–28-го тижня	Великий фактор ризику або непридатність визначення висоти дна матки, початок УЗД сканування залежить від вираженості факторів ризику	Не визначено	Жінкам із факторами ризику з 26-го тижня	МГВ в анамнезі, інші фактори ризику або непридатність для визначення висоти дна матки для моніторингу	Не визначено
Рекомендовані діаграми біометрії	Індивідуальна діаграма ОМП; немає жодних доказів, які б рекомендували 1 конкретний метод вимірювання ОЖ, а також яку центильну діаграму використовувати	Індивідуальна діаграма ОМП; ОЖ за графіками Австралійського товариства ультразвуку в медицині	ОМП або ОЖ за прийнятими графіками	Графік розрахунку ОМП	ОМП та біометрія, графіки не визначені	ОМП за графіками, прийнятими для населення
Показники доплерометрії в пупковій артерії	Так — з 26–28 тижнів при високому ризику	Якщо плід є малим за біометрією або є зменшення швидкості росту	Якщо плід є малим за біометрією	Так — критерії не визначені	Так — критерії не визначені	Так — критерії не визначені
Інтервал УЗД при МГВ/ОРП	3 тижні	2–3 тижні	2 тижні	2–4 тижні	3–4 тижні	3 тижні

Примітки: ОЖ — окружність живота; ОМП — очікувана маса плода; ОРП — обмеження росту плода; МГВ — малий для гестаційного віку. McCowan. Evidence-based national guidelines for management of suspected fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2018.

Таблиця 5

Ведення вагітності при ранньому обмеженні росту плода

Країна	Велика Британія	Нова Зеландія	Канада	Ірландія	США	Франція
Введення кортикостероїдів	До 35+6 тижнів	До 34+0 тижнів	До 34+0 тижнів	До 34+0 тижнів	До 34+0 тижнів	До 34+0 тижнів
Введення сульфату магнію	Не визначено	<30 тижнів	Не визначено	<32 тижнів	<32 тижнів	<32–33 тижнів
Рекомендоване розродження за ВКДО або РКДО	ВКДО до 32 тижнів; РКДО до 32 тижнів	ВКДО до 34 тижнів; РКДО до 32 тижнів	ВКДО або РКДО не визначені «Потребує втручання і, можливо, розродження»	ВКДО <34 тижнів; РКДО <30 тижнів	ВКДО ≥34 тижнів а; РКДО ≥32 тижнів	ВКДО ≥34 тижнів; РКДО ≥34 тижнів
Показання до розродження	Патологічні показники комп'ютерної КТГ або доплерометрії у ВП	Не застосовується для МГВ ≥34 тижнів	Патологічні показники БФП, КТГ або доплерометрії у ВП	Патологічні показники комп'ютерної КТГ	Патологічні показники (КТГ, амніотичний індекс, БФП)	Патологічні показники комп'ютерної КТГ або доплерометрії у ВП
Варіант розродження	КР при ВКДО або РКДО	КР при ВКДО або РКДО	Не визначено	КР при ВКДО або РКДО	ОРП ізольовано не є показанням для КР	КР при ВКДО або РКДО

Примітки: ВКДО – відсутність кінцевого діастолічного об'єму, БФП – біофізичний профіль, КР – кесарів розтин, КТГ – кардіотокограма, ВП – венозна протока, ОРП – обмеження росту плода, РКДО – реверсний кінцевий діастолічний об'єм.
McCoigan. Evidence-based national guidelines for management of suspected fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2018.

замінює планового введення парентеральних кортикостероїдів для профілактики респіраторного дистрес-синдрому плода.

Слід зазначити, що на сьогодні не існує ефективних методів лікування ОРП, окрім розродження найбільш зрілим плодом у задовільному фізіологічному стані (до виникнення ацидозу), при цьому слід мінімізувати ризик для матері. Незважаючи на існування чисельних протоколів для антенатального спостереження за плодом з ОРП, основним вважають нестресовий тест КТГ, який можна доповнити визначенням об'єму навколоплідних вод, оцінкою біофізичного профілю і/або оцінки показників кровотоку за даними доплерографії (табл. 5) [1, 2, 10, 14, 16].

Висновки

Незважаючи на значні досягнення УЗД і доплерометрії, діагностика ОРП залишається досить складною проблемою для клініцистів.

У клініці екстрагенітальної патології необхідно досягти настання вагітності, контролювати активність аутоімунного процесу при системному червоному вовчаку, системній склеродермії, імунній тромбоцитопенії, а також артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії.

Крім того, слід виявляти жінок із неоперованими «ціанотичними» вадами серця, патологією аорти (коарктацією аорти); рекомендувати корекцію вроджених вад серця до настання вагітності. Тому плануванню сім'ї в цій групі жінок надається велике значення. Однак значна кількість випадків ОРП спостерігається при вагітностях без факторів ризику, тому клініцист має пам'ятати про вірогідність порушень росту плода в будь-якої жінки.

У разі патологічних маркерів УЗД мультидисциплінарна команда (акушер-гінеколог, експерт з УЗД і плодово-материнської медицини, акушерський інтерн) має розробити індивідуальний план діагностики, спостереження і розродження.

Короткотривала мета – виявити плід із підозрою на ОРП/МГВ, у подальшому підтвердити або виключити ОРП. Середньотривала мета – створити алгоритм частоти і набору спостережень з урахуванням екстрагенітальної патології та акушерських ускладнень вагітної. Довготривала мета – оптимізувати термін пологів, щоб мінімізувати гіпоксемію і забезпечити максимально досяжний термін гестації для розродження та поліпшення результату для матері.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Anderson N, Sadler L, Stewart A, McCowan L. (2012). Maternal and pathological pregnancy characteristics in customized birthweight centiles and identification of at-risk small-for-gestational-age infants: a retrospective cohort study. *BJOG*. 119: 848–856.
- Anderson NH, Sadler LC, McKinlay CJD, McCowan LME. (2016). INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 214 (4): 509.e1-509.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.931.
- Figueras F, Gratacos E. (2014). Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 34 (7): 655–659.
- Gardosi J. (2011). Clinical strategies for improving the detection of fetal growth restriction. *Clin Perinatol*. 38: 21–31.
- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B et al. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 48: 333–339.
- Graz MB, Tolsa J-F, Fumeaux CJF. (2015). Being small for gestational age: does it matter for the neurodevelopment of premature infants? A cohort study. *PLoS One*. 10 (5). doi: 10.1371/journal.pone.0125769.e0125769.
- Hales CN, Barker DJP. (2001). The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 60 (1): 5–20.
- Heindel JJ, Balbus J, Birnbaum L et al. (2015). Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences. *Endocrinology*. 156 (10): 3416–3421.
- Kabiri D, Romero R, Gudicha DW et al. (2019). Prediction of adverse perinatal outcomes by fetal biometry: a comparison of customized and population-based standards. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. doi: 10.1002/uog.20299.
- McCowan Lesley M, Figueras F, Anderson Ngaire H. (2018 February 01). Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Expert review*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 218 (2): S855–S868.
- Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsal K. (2011). Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics*. 127 (4): e874–882.
- Reeves S, Galan HL. (2012). Fetal growth restriction. In: Berghella V, editor. *Maternal-fetal evidence based guidelines*. 2nd ed. London: Informa Health Care: 329–344.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31).
- Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. (2016). Intrauterine growth restriction-part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 29: 4037–4048.
- Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG et al. (2014). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 384: 857–868.
- Wang N, Wang X, Li Q et al. (2017). The famine exposure in early life and metabolic syndrome in adulthood. *Clinical Nutrition*. 36 (1): 253–259.
- Warkany J, Monroe BB, Sutherland B. (1961). Intrauterine growth retardation. *The American Journal of Diseases of Children*. 102: 249–279.
- Vaughan OR, Forhead AJ, Fowden AL. (2011). Glucocorticoids and placental programming. In: Burton GJ, Barker DJ, Moffett A, Thornburg KL (editors). *The placenta and human developmental programming*. Cambridge: Cambridge University Press: 175–187.

Відомості про авторів:

Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., магістр державного управління, зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-90-69. <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>

Лук'янова Ірина Сергіївна — д.мед.н., проф., керівник відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-14-46.

Лиманська Аліса Юріївна — вед.н.с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>

Бутенко Людмила Петрівна — лікар акушер-гінеколог відділення для вагітних із захворюваннями серця ГУ «ИПАГ імені акад. Лук'янової Е.М. НАМН України». Адреса: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8.

Дзюба Олена Миколаївна — к.мед.н., ст.н.с. відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044)483-14-46.

Кравець О.М. — ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8

Стаття надійшла до редакції 07.11.2019 р.; прийнята до друку 04.03.2020 р.

УВАГА!

Передплату (з кур'єрською доставкою) можна оформити на сайті підписного агентства «АС-Медиа»
web: www.smartpress.com.ua/ або за тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — відділ продажів. Передплатний
індекс «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» — **22811**