

УДК 618.33:618.291-07

Громова А.М., Бережна В.А.

**ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАТРИМКИ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА**

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода на теперішній час є як медичною, так і соціальною проблемою. Ускладнена вагітність створює значне навантаження на систему охорони здоров'я, лікарні, медичний персонал. Здоров'я нації залежить перш за все від здоров'я майбутніх дітей. Дана патологія зустрічається в 7-10% усіх вагітностей та впливає на подальший відсоток перинатальної захворюваності, а також і смертності. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода пов'язана з несприятливими короткостроковими наслідками та довготривалими розладами нервової, ендокринної та серцево-судинної систем. В послідовному дитині, народженій після затримки внутрішньоутробного розвитку, мають високий ризик інвалідизації. Найбільш поширеною причиною затримки внутрішньоутробного розвитку плода вважається плацентарна недостатність. Незважаючи на численні дослідження цієї проблеми, дотепер триває пошук нових методів ранньої діагностики затримки внутрішньоутробного розвитку плода, прогнозування виникнення цього ускладнення, адекватних методів розродження та лікування. Останнім часом поглиблено вивчається імунологія багатьох патологічних станів, стани під час вагітності не виключення. Макрофаги, які присутні на всіх стадіях нормальної вагітності, відіграють важливу роль у формуванні імплантації, плацентзації та прогресування вагітності. Більш поглиблене вивчення активності макрофагів, їх поляризації в подальшому впливає на результат вагітності. Поляризація макрофагів індукується різними сигналами та продукує різноманітні цитокіни, які в свою чергу приймають участь у формуванні патологічної вагітності, а саме ЗВУР. Вважають самим загадковим цитокіном трансформуючий фактор росту бета (TGF- β), який приймає участь в формуванні патологічної вагітності. Розчинний ендоглін (s-Eng) відіграє важливу роль в розвитку дисфункції ендотелію і в патогенезі плацентарної недостатності, а також в формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Тому подальше більш поглиблене вивчення імунологічних аспектів при затримці внутрішньоутробного розвитку плода надає можливість прогнозування, ранньої діагностики та суттєву терапевтичну цінність даної патології вагітності.

Ключові слова: затримка внутрішньоутробного розвитку плода, ЗВУР, макрофаги, трансформуючий фактор росту (TGF- β), розчинний ендоглін (s-Eng).

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри «Акушерства і гінекології №1» Української медичної стоматологічної академії «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях» (номер державної реєстрації 0117U005253).

Вступ

На сьогоднішній день затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) - це актуальна проблема в різних галузях медицини, таких як акушерство, перинатологія, неонатологія, педіатрія, останнім часом і сімейна медицина. Про важливість даної патології свідчить її значна питома вага в неонатальній захворюваності та смертності. За даними багатьох авторів, частота цього синдрому складає від 12% до 36%, а кількість новонароджених зі ЗВУР – 67,4 на 1000 народжених живих дітей в строк та 179,5 на 1000 народжених передчасно [1,2,3]

Термін «ЗВУР» та «мала вага до гестаційного віку» раніше вважалися синонімом в медичній літературі, але на даний час між ними існують деякі відмінності. Т. Levine[4], наводить визначення ЗВУР як внутрішньоутробного зменшення вагово-ростових показників, яке обумовлене різними причинними факторами, в результаті яких вага і зріст у новонароджених нижче 10-ї перцентилі з обов'язковою наявністю патологічних показників доплера пуповини або патологічною доплерометрією маткової артерії в поєднанні з олігогідроамніоном [5]. D. Sharma[6] визначає затримку внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР), як швидкість зростання плода, яка ниж-

че норми з розрахунку росту конкретного новонародженого в залежності від раси, статі плоду та генетичної схильності. Тому ЗВУР являється клінічним визначенням і відноситься до новонароджених, які народились з клінічними ознаками недоїдання та уповільнення внутрішньоутробного зросту, незалежно від їх процентного змісту в масі. Визначення «мала вага до гестаційного віку» взагалі засноване на оцінці вимірювання (як пренатального, так і постнатального) та використовується для тих новонароджених, вага яких при народженні менше 10-ї перцентилі для конкретного гестаційного віку або двох стандартних відхилень нижче норми населення на діаграмах зросту. В цих визначеннях враховується тільки вага при народженні, без ростових та фізичних характеристик. Тому важливо приймати до уваги, якщо немає ознак недоїдання, то новонароджені з вагою при народженні менше 10-ї перцентилі будуть визначені - «мала вага до гестаційного віку». Відповідно новонароджені з присутніми ознаками недоїдання та з вагою при народженні більше 10-ї перцентилі буде ЗВУР, без урахування того, що він підходящого гестаційного віку [7,8].

Адекватне зростання плоду має велике значення для подальшого здоров'я не тільки новонародженої дитини, а й дорослої людини. Тому

новонароджені діти після ЗВУР мають як короткострокову, так і довгострокову захворюваність. В ранньому неонатальному періоді такі діти мають значний ризик виникнення метаболічних, гематологічних, імунологічних і терморегуляційних аномалій [9]. В подальшому підвищується ризик ниркових та серцево-судинних захворювань, метаболічного синдрому, дисліпідемії, ожиріння, розвиток цукрового діабету 2 типу [10]. Ще більш тривожно відзначити велику кількість неврологічних дефіцитів, таких як когнітивні порушення з подальшими труднощами при навчанні, гіперактивність або порушення дефіциту уваги через 5 років, а також через 8 років з мовними труднощами.

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода - це ускладнення вагітності, яке охоплює до 10% новонароджених [11]. Такі порушення розвитку плода є найчастішою причиною, що суттєво знижує адаптацію новонародженого в неонатальному періоді, має високий ризик захворюваності, та в подальшому ускладнюється порушенням нервово - психічного розвитку дитини. Перинатальна смертність при ЗВУР досягає 5-10%.[4] Досягнення сучасної медицини дозволяють своєчасно діагностувати ЗВУР плоду. Але найчастіше дані про перинатальний результат пов'язані з антенатальною діагностикою ЗВУР.[12] Кількість дітей, народжених з низькою вагою, збільшилась, що пов'язано із застосуванням сучасних репродуктивних технологій (ДРТ). Останнім часом частота ДРТ збільшилась, тому потрібно мати на увазі, що несприятливий програмний ефект на плід може виникати під час запліднення, переважно при заплідненні *in vitro*, та продовжуватись у внутрішньоутробному періоді в залежності від стану жінки, власного генома та внутрішнього середовища плода.[1,13]

Епідеміологія ЗВУР

Поширеність на ЗВУР в розвиваючих країнах в 6 раз вища, ніж в розвинутих, але вважається, що ця захворюваність може бути ще більш високою в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, оскільки багато дітей народжуються в домашніх умовах без подальшої реєстрації про народження. Radoń-Pokraska M вважає, що ЗВУР плода охоплює приблизно 3-10% новонароджених, які живуть в розвинутих країнах, а в розвиваючих країнах, цей відсоток зростає до 15-20%.[14] Частота ЗВУР зазвичай різниться між країнами, популяціями, расами і збільшується зі зменшенням гестаційного віку. На азіатському континенті спостерігається більша кількість новонароджених зі ЗВУР, яка складає 75% від усіх дітей, народжених з патологією. За ними йдуть африканські та латиноамериканські континенти.

По даним Groom KM, Elke Winterhager[15,1], ЗВУР ускладнює перебіг 10-15% вагітностей. Як повідомляє G. DeFelice, 3-5 % цієї патології переважає серед здорових вагітних та $\geq 25\%$ в групах високого ризику.[16] Майже ідентичні дані наводить Levine T., що поширеність новонаро-

джених дітей зі ЗВУР складає 5-7% у здорових матерів та до 25% - у пацієнток з ускладненим соматичним і соціальним анамнезом.[4] Sherin U. стверджує, що 40% ваги при народженні відповідає генетичним факторам, а решта 60% обумовлені фетальним впливом навколишнього середовища.[11]

Патогенез ЗВУР

ЗВУР є загальним кінцевим результатом материнського, плацентарного, фетального або генетичного факторів. Також ЗВУР може бути результатом поєднання будь-яких з цих факторів. Різні материнські фактори, такі як вік та здоров'я жінки[17], інтервал між вагітностями, шкідливі звички [18,19,20] і материнські інфекції [21] впливають на ріст плоду та несуть відповідальність за причини ЗВУР.

Багато авторів вважають головною причиною ЗВУР різноманітний плацентарний фактор [22], де за основу йде будь-яка невідповідність між функціональними можливостями плаценти та харчовими потребами плода. До даних причин належить дисфункція плаценти [23], зменшення її ваги, обмежений плацентарний мозаїцизм [24], частіше мозаїчні трисомії [25], обмежені плацентою, аномальні матково-судинні сітки[26], порушення ангиогенезу та ремодулювання спіральних артерій або їх артеріїт [27], єдина пупочна артерія, хронічні запальні ураження плаценти, особливо її ворсинок [28], різної етіології.

Фетальні фактори відповідають за фетальні та вроджені вади розвитку (вроджені вади серця, вроджена діафрагмальна кіла, гастрошизіс, аненцефалія и аноректальна мальформація) [29], хромосомні аномалії (трисомії 13, 18, 21), генетичні синдроми (синдром Блума, синдром Рассела-Сільвера, синдром Фанконі) та вроджені помилки метаболізму (агенезія підшлункової залози, фетальна фенілкетонурія, перехідний неонатальний цукровий діабет).

В теперішній час завдяки досягненням в області генетики і молекулярної біології роль різних поліморфізмів генів матері, плода та плаценти стала важливою причиною ЗВУР. Найпоширенішими виявляються:

- гени плаценти - знижена активність мРНК плаценти, недостатня експресія фактора зросту плаценти (PIGF)[31], над експресія або перехресна експресія miRNAs[32] (мікроРНК) (miRNA-424 і miRNA-141), експресія інсуліно-подібного фактора зросту 1 (IGF1), надлишкова експресія плацентарного інсуліноподібного фактора зросту 2 (IGF2), недостатня експресія епідермального фактора зросту (EGF);

- материнські гени - надмірна експресія ендотеліна-1 (ET-1), гени тромбофілії (фактор V G1691 A або фактор II A), недостатня експресія лептину, більш високий рівень розчинного е-селектину (sE-селектин);

- фетальні гени - генетична делеція IGF1[33] (інсуліноподібного фактора зросту 1) з мутацією рецептора інсуліноподібного фактору зросту 1

(IGF-1R), яка веде до зниження функції IGF-I-рецептора, високомолекулярний білок S100B, низький оксид азоту.

ЗВУР може бути результатом материнської, плацентарної, ембріональної та генетичної причини, а також різноманітною комбінацією будь якого з варіантів.

Імунологічні аспекти при ЗВУР

Імунна система жінки під час вагітності має підвищену толерантність до полу алергенного плода. Імунні клітини, які знаходяться на межі між плацентою і маткою, відіграють важливу роль при розвитку нормальної вагітності. Імунні клітини зазнають значних змін в міру прогресування вагітності. Тому більш поглиблене їх вивчення може дати значну уяву про патогенез багатьох ускладнень вагітностей, включаючи ЗВУР плода.[34] Під час формування вагітності ремоделювання імунної системи включає в себе природні клітини – кіллери(NK), макрофаги, Т-клітини та дендритні клітини, які змінюють мікрооточення в децидуах. Унікальна популяція NK клітин CD56 та CD16 фенотипу в децидуальній оболонці відіграють ключову роль в материнській адаптації к вагітності. Тому при формуванні імунної відповіді, в децидуах спостерігається зв'язок між материнськими NK- клітинами та зростом плода. [35] Під час вагітності розвиток плаценти та плацентарного слою також дуже важливі для розвитку плода. Здоровий розвиток плацентарного слою залежить не тільки від інвазії ембріонального трофобласта, але і від наявності імунних клітин, не тільки NK- клітин матки, а й макрофагів. [36]

Макрофаги являються підмножиною мононуклеарних фагоцитів вродженої імунної системи з високою пластичністю та неоднорідністю.[37] При вагітності макрофаги присутні на всіх її стадіях, таких як регуляція активності імунних клітин, децидуалізація, вторгнення плацентарних клітин, ангиогенез, родорозршення і інволюція післяпологової матки. Макрофаги являються гетерогенними, а їх фенотип і функції регулюються оточуючим мікросередовищем.[37] Тому порушення мікрооточення матки може глибоко вплинути на активність макрофагів і в пізніше вплинути на результат вагітності. Таким чином, адекватна та своєчасна регуляція поляризації макрофагів вважається ключовим фактором успішної вагітності.[38] Під час періоду імплантації макрофаги індукуються к активації M1 макрофагів. Однак, коли трофобласти прикріплюються до ендометрія та відбувається вторгнення в матку, макрофаги переключаються на змішаний профіль M1/M2.[39] Змінена картина поляризації проходить через весь перший триместр в ранню фазу другого триместра вагітності, тоді судинна сітка матки піддається ремоделюванню, щоб встановити адекватний плацентарно-ембріональний кровообіг. Після завершення плацентарної макрофаги зсуваються до поляризації M2, що попереджує відторгнення плода і

дозволяє плоду рости до самих пологів. Прозапальна подія передуює накопиченню M1 макрофагів в матці. Цей запальний процес сприяє скороченню матки, пологам, народженню плаценти та інволюції матки. Однак порушення поляризації макрофагів, незалежно від того, коли воно виникає, зазвичай пов'язане з аномальною вагітністю, такою як спонтанний аборт, передчасні пологи, прееклампсія, затримка внутрішньо-утробного розвитку плода і внутрішньоматковій інфекції. [40,41,42]

Поляризація макрофагів ініціюється різними сигналами.[43] Інтерферон-гама (IFN- γ), фактор некрозу пухлин альфа (TNF - α) та колонієстимулюючий фактор гранулоцитарного макрофага (GM – CSF) індукують поляризацію макрофагів M1.[44] Поляризація M1 відбувається з утворенням оксиду азоту (NO) та секрецією прозапальних цитокінів, таких як IL-1, IL- 6, IL- 12,IL- 23, TNF - α . [23] Поляризація макрофагів M2 може бути досягнута макрофагальним колонієстимулюючим фактором (M-CSF), IL- 4, IL- 10, IL- 13, IL- 33 і/або трансформуючим фактором росту бета (TGF - β) [38]. В макрофагах M2 продукується NO і утворюються протизапальні цитокіни, такі як TGF та IL- 10. Дія IL на макрофаги вивчена достатньо, TGF залишається самим загадковим цитокіном у відношенні до його дії на макрофаги [41]. Передбачають, що прозапальні цитокіни та їх різноманітний поліморфізм відіграють важливу роль в патології, такий як затримка внутрішньоутробного розвитку плода.

TGF - β багатфункціональний цитокін, який регулює різні клітинні функції, включаючи проліферацію клітин, диференціацію, апоптоз, міграцію, матричний синтез, імунні та останнім часом встановили його причетність до вторгнення трофобласта в децидулу материнського міометрія.[45] TGF- β відіграє важливу роль в запальних захворюваннях та фіброзних процесах. А також доведено, що TGF- β фактор, який потенційно має відношення до виникнення прееклампсії.[46] Проведені дослідження, що TGF- β зменшується та призводить до пошкодження, яке перешкоджає нормальному розвитку плода.[47]

Розчинний ендоглін (s-Eng) являється ізоформою корецептора трансформуючого фактора росту бета (TGF - β). s-Eng відноситься до групи антиангіогенних факторів, тому що має сильну антиангіогенну активність. Оскільки розчинна ізоформа ендогліна містить TGF β -зв'язуючий домен, він може зв'язати циркулюючий TGF β , відповідно, зменшити його рівень в плазмі крові. TGF β являється проангіогенною молекулою, але при високому рівні s-Eng утворює антиангіогенний ефект, він втрачає свої властивості та інактивується. Таким чином, s-Eng відіграє важливу роль в розвитку дисфункції ендотелію і в патогенезі плацентарної недостатності, а також в формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода.[31] Для діагностики і вивчення ефективності ангіогенних факторів були проведені до-

слідження та виявлена їх ефективність та прогностична роль. [48,31,49]

Класифікація ЗВУР

За ступенями

– Малий (1ст.): відставання всіх показників фетометрії на 2 тижні від гестаційного терміну; вага нижче 10-ї перцентилі для гестаційного віку згідно нормальної діаграми росту населення. Усі діти народжуються з клінічними проявами гіпотрофії, але у 80% таких дітей розміри окружності голови не виходять за межі норми.

– Помірний (2ст.): відставання показників на 3-4 тижні від гестаційного терміну; вага при народженні коливається від 3-го до 10-го перцентилю – при цьому знижується як вага, так і довжина на 2-3 стандартних відхилення. Усі діти виглядають пропорційно маленькі. У 75% визначається зменшення окружності голови, але немає ознак гіпотрофії та іноді спостерігаються стигми дисембріогенезу.

– Тяжкий (3ст.): відставання від гестаційного терміну більш ніж на 4 тижні; вага при народженні менше 3-го перцентилю – зниження всіх параметрів на 3 і більше стандартних відхилень. Діти диспропорційної статури, мають трофічні порушення шкірних покривів та стигми дисембріогенезу.[6,50]

У міжнародній статистичній класифікації хвороб X перегляду (1997) наводиться така рубрикація ЗВУР:

P05.0. Плід з «малою масою» за гестаційним віком (маса нижче, а довжина тіла вище 10-го перцентилю за гестаційним віком).

P05.1. Малий розмір плода за гестаційним віком (маса і довжина тіла нижче 10-го перцентилю).

P05.2. Недостатність живлення плода без згадування про «малу масу» або маленького за гестаційним віком (немає зниження маси тіла, але відзначаються сухість, лущення шкіри та неповноцінність підшкірної клітковини).

P05.9. Сповільнений ріст плода та неуточнений.

Клінічні форми:

Здебільшого останнім часом переважають три типи ЗВУР: асиметричні ЗВУР (недогодовані діти), симетричні ЗВУР (гіпопластично малі) та змішані ЗВУР. Всі ці висновки засновані на різних клінічних і антропометричних ознаках, з урахуванням співвідношення маси і довжини тіла.[51] Третій вид ЗВУР або його можна назвати змішаний, зазвичай виявляється в розвиваючих країнах. Новонароджені діти з цим типом мають клінічні ознаки, як симетричного, так і асиметричного ЗВУР. Цей тип ЗВУР виникає здебільшого при плацентарній недостатності розвинутій під час вагітності.[6]

Діагностика

Діагностика ЗВУР є однією з найбільш складних в акушерстві. Отже, усі вагітні повинні проходити ретельне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження. Ці методи вирішують різні завдання, але в комплексі надають максимальну інформацію про стан плода. Ультразву-

кове дослідження являється важливим та доступним методом, що дозволяє діагностувати і оцінювати внутрішньоутробну затримку розвитку плода. Ехографічне дослідження дозволяє не тільки виключити більшість структурних аномалій, а й судити про характер росту плода щодо відповідності фетометричних даних терміну гестації. Зазвичай вимірюють біпаріетальний розмір, окружність голови і живота та довжину стегна та трубчатих кісток.[52] Для уточнення невізначеного терміну вагітності може бути корисним вимірювання діаметра мозочка, оскільки він практично не змінюється під впливом факторів, які призводять до зменшення других розмірів.

Важливе значення для діагностики ЗВУР є оцінювання фетоплацентарної системи. Вивчають структуру й ступінь зрілості плаценти, а також кількість навколоплідних вод. Ретельна діагностика повинна проводитись тим плодам, які мають передбачувану вагу менше 10-го перцентилю, мають патологічну доплерометрією пуповинної і/або маточної артерії, та/або наявністю олігогідрамніона.[5] Доплерографія дозволяє оцінити матково-плацентарний і плодовий кровотік, ступінь тяжкості його порушення й у разі розвитку ЗВУР прогнозувати наслідки вагітності.

По опублікованим даним німецького товариства акушерів – гінекологів ЗВУР повинно включати доплерівську сонографію для оцінки кровоплину в основних судинах, включаючи пуповинну артерію, венозний проток та середню мозкову артерію, як для діагностичного, так і для прогностичного скрінінга ЗВУР. Пуповинна артерія є найбільш часто вивчаємою судиною через її доступність та прямий зв'язок з плодом. Діастолічний нульовий плин і зворотній діастолічний кровоплин, особливо в пуповинній артерії, зазвичай пов'язані з негативним перинатальним результатом при наявності ЗВУР.[53] Аномалії у вигляді венозного протоку можуть вказувати на підвищену резистентність в правому передсерді із-за аномалій плаценти.[54] Доплерометрію середньої мозкової артерії слід проводити в доповненні до сонографії пуповинної артерії при визначенні ЗВУР. Середня мозкова артерія є вивченою ембріональною церебральною артерією та може визначати мозковий кровоплин і направлення.[5] Коефіцієнт церебро-плацентарного відношення (ЦПВ), який розраховується шляхом ділення пульсового індексу (PI) середньої мозкової артерії на пульсовий індекс (PI) пуповинної артерії, може бути корисним для моніторингу ЗВУР. Оскільки низький ЦПВ стає важливим предиктором для несприятливого перинатального результату та вагітності, незалежно від розмірів плода.[55]

Новітня технологія магнітно-резонансної томографії (МРТ) – неінвазивний метод оцінювання гемодінамики плода, який може надати додаткову інформацію до звичайного метода Доплера. МРТ може виявити очікуване поширення кровообігу у відповідь на гіпоксію у плодів зі

ЗВУР. При зменшеному поступленні кисню до плода зі ЗВУР показувало порушення транспорту плацентарного кисню. Тоді як відбувалось зниження потреби в кисні, імовірно відображало метаболічну адаптацію до зменшеної доставки поживних речовин, що призводило до більш уповільненого росту плода. Кровоплин у пуповинній артерії та вені за допомогою МРТ можуть бути новими корисними маркерами ЗВУР з пізнім початком. [55].

Незважаючи на численні дослідження цієї проблеми, дотепер триває пошук нових методів ранньої діагностики затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Поглиблене вивчення імунології багатьох патологічних станів настановує на вивчення імунологічних аспектів вагітності.

References

- Winterhager E, Gellhaus A. Transplacental nutrient transport mechanisms of intrauterine growth restriction in rodent models and humans. *Frontiers in Physiology*. 2017; nov 8: 1–13.
- Veropotvelyan N P, Veropotvelyan P M, Zhuravieva S A, Glamazda A I. Zaderzhka vnutritrobnogo rosta ploda, psikhicheskoye i fizicheskoye razvitiye detey [Intrauterine growth retardation, mental and physical development of children]. *Zdorov'ye zhenshchiny*. 2016; 3: 141–148. (Russian).
- Yegorova Y A, Zabolotnov V A, Rybalka A N. Zaderzhka vnutritrobnogo razvitiya ploda v perinatal'noy meditsine (obzor) [Delay in intrauterine fetal development in perinatal medicine (review)]. *Zdorov'ye zhenshchiny*. 2015; 4: 48–51. (Russian).
- Levine TA, Grunau R E, McAuliffe F M [et al.] Early childhood neuro development after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics*. 2015; 135(1): 126–141.
- Kehl S, Dötsch J, Hecher K, Schlembach D, Schmitz D, Stepan H, Gembruch U. Intrauterine growth restriction. Guideline of the german society of gynecology and obstetrics. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017; 015: 1157–1173.
- Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. [internet] 2016; P. 67–83.
- Easter S R, Eckert L O, Boghossian N [et al.]. Fetal growth restriction: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2017; 35(48): 6546–6554.
- Unterscheider J, O'Donoghue K. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications. *Am J Perinatol*. 2015; 32(04): 307–316.
- Flamant G G. Short-term outcome and small for gestational age newborn management. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2013; 42 (8): 985–995.
- Gascoin F C. Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris)*. 2013; 42(8): 911–920.
- Sherin U. Devaskar and Alison Chu Intrauterine growth restriction: hungry for an answer. *American Physiological Society*. 2016; 31(2): 131–146.
- Garite TJ, Clark R T. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(2): 481–487.
- Sichinava L G. Mnogoplodiye. sovremennyye podkhody k taktike vedeniya beremennosti [Multiparity. Modern approaches to the tactics of pregnancy management]. *Obstetrics. gynecology. reproduction*. 2014; 14(2):131–138. (Russian).
- Radoń-Pokracka M, Huras H. Intrauterine growth restriction-diagnosis and treatment. *Przegl Lek*. 2015; 72(7): 376–382.
- Groom K M, McCowan L M, Mackay L K. [et al.] Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017; 216 (3): 296.e1–296.e14.
- DeFelice C, Tassi R, De Capua B. [et al.] A new phenotypical variant of intrauterine growth restriction? *Pediatrics*. 2007; 119(4): 983–990.
- Vomhof-DeKrey E, Darland D, Ghribi O, Bundy A, Roemmich J. Maternal low protein diet leads to placental angiogenic compensation via dysregulated m1/m2 macrophages and tnfa expression in sprague-dawley rats. *Journal of Reproductive Immunology*. 2016; 118: 9–17.
- Reddy U M, Davis J M, Ren Z, Greene M F. Opioid use in pregnancy, neonatal abstinence syndrome, and childhood outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 130 (1): 10–28.
- Zedler B K, Mann A L, Kim M M. [et al.] Buprenorphine compared with methadone to treat pregnant women with opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis of safety in the mother, fetus and child. *Addiction*. 2016; 111 (12): 2115–2128.
- Carter R C, Jacobson J L, Molteno C D. [et al.] Fetal alcohol growth restriction and cognitive impairment. *Pediatrics*. 2016; 138 (2): e20160775–e20160775.
- Huang Q-T, Hang L-L, Zhong M. [et al.] Maternal hcv infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: a meta-analysis of observational studies. *Medicine*. 2016; 95 (35): e4777.
- Hayward C E, Lean S, Sibley C P. [et al.] Placental adaptation: what can we learn from birth weight: placental weight ratio? *Frontiers in Physiology*. 2016 feb; 7: P. 1–13.
- Likhachov V K, Taranovska O O, Semenyuk L M. Dynamika zmin oksydu azotu ta rozvytku hestatsynoyi endotelopatyi pry preeklampsii [Dynamics Nitric Oxide Changes and Development Gestational Endothelial Dysfunction in Preeclampsia]. *Klinichna ta eksperymentalna medytsyna*. 2014; 3(112): 146–149. (Ukrainian).
- Grati F. Chromosomal mosaicism in human fetoplacental development: implications for prenatal diagnosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2014; 3 (3): 809–837.
- Eggermann T, Oehl-Jaschkwitz B, Dicks S. [et al.] The maternal uniparental disomy of chromosome 6 (upd(6)mat) "phenotype": result of placental trisomy 6 mosaicism? *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2017; 5 (6): 668–677.
- Pijnenborg R, Vercruysse L. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. 2006; 27 (9–10): 939–958.
- Ball E, Bulmer JN, Ayis S, Lyall F. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *The Journal of Pathology*. 2006; 208 (4): 535–542.
- Chen A. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk - what not to miss! *Journal of pathology, microbiology and immunology*. 2017.
- Slyepov O K, Hrasnyukova N I, Veselsky V L. [ta dr.] Rozvytku ploda ta yiyi vplyv na perebih i prohnoz pry hastroshyzysi [The frequency of intrauterine growth retardation and its impact on the course and prognosis of gastroschisis]. Actual problems of perinatology and neonatology. 2014; 17(58): 16–20. (Ukrainian).
- Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski S J. [et al.] Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2014; 27 (2): 132–144.
- Hromadnikova I, Kotlabova K, Ondrackova M. [et al.] Expression profile of c19mc micrnas in placental tissue in pregnancy-related complications. *DNA and Cell Biology*. 2015; 34 (6): 437–457.
- Álvarez-Nava F, Lanes R. GH/igf-1 signaling and current knowledge of epigenetics; a review and considerations on possible therapeutic options. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(10): 1–13.
- PrabhuDas M, Bonney E, Caron K. [et al.] Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nature Immunology*. 2002; 16 (4): 237–243.
- Fu B, Wei H. Decidual natural killer cells and the immune microenvironment at the maternal-fetal interface. *Science China Life Sciences*. 2016; 59 (12): 1224–1231.
- Faas M M, de Vos P. Uterine nk cells and macrophages in pregnancy. *Placenta*. 2017; 56: P. 44–52.
- Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, Seifi B, Mohammadi A, Afshari J. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2018.
- Ning F, Liu H, Lash G E. The role of decidual macrophages during normal and pathological pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016; 75 (3): 298–309.
- Vesnina L E, Shlykova O A, Kaydashev I P, Izmaylova O V, Mykytyuk M V, Mamontova T V. Eksperymentalna model doslidzhennya polyaryzatsiyi makrofahiv [Experimental model of the polarization of macrophages]. *Imunohiyya ta alerholiyya: nauka i praktyka*. 2017; 1: 8–9. (Ukrainian).
- Brown M B, von Chamier M, Allam A B, Reyes L. M1/m2 macrophage polarity in normal and complicated pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2014 nov; 5: 1–10.
- Zhang Y H, He M, Wang Y, Liao A H. Modulators of the balance between m1 and m2 macrophages during pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2017 feb; 8: 1–12.
- Hromova A M, Hromova O L, Mityunina N I, Talash V V, Nesterenko L A. Patomorfologichni osoblyvosti platsenty ta obolonok pry peredchasnomu vylytti navkoloplidnykh vod [Pathomorphological peculiarities of placenta and membranes during early discharge of amniotic fluid]. *Morfologiya*. 2016; 2(129): 78–81. (Ukrainian).
- Kaydashev I P. Rol' NFkB v funktsionirovaniy otel'nykh tkaney, razvitiy i sintropii zabolevaniy osnovnykh sistem organizma [The role of NFkB in the function of various tissues, development and syntropy of diseases of organism's main systems]. *Klinichna Meditsina*. 2012; 18(2): 186–198. (Russian).

43. Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Frontiers in Immunology*. 2014 nov; 5: 1–9.
44. Huang Z, Li S, Fan W. [et al.]. Transforming growth factor β amp; x3b2;1 promotes invasion of human jeg-3 trophoblast cells via tgfbamp; x3b2;/smad3 signaling pathway. *Oncotarget*. 2017; 8 (20): 33560–33570.
45. Li X, Shen L, Tan H. Polymorphisms and plasma level of transforming growth factor-beta 1 and risk for preeclampsia: a systematic review. *PLoS ONE*. 2014; 9 (5).
46. Romero-Valdovinos M, Galván-Montaño A, Olivo-Díaz A. [et al.]. The amniotic band syndrome in the rat is associated with the activation of transforming growth factor- β . *American Journal of Pathology*. 2015; 185 (8): 2076–2082.
47. Ilekis J, Tsilou E, Fisher S. [et al.] V HHS public access. 2017; 215: 1–93.
48. Kienast C, Moya W, Rodriguez O, Jijón A. Predictive value of angiogenic factors, clinical risk factors and uterine artery doppler for preeclampsia and fetal growth restriction in second and third trimester pregnancies in an ecuadorian population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29 (4): 537–543.
49. Tuchkina I O. Zatrymka rostu vnutrishnoutrobnogo ploda [Intrauterine growth retardation]. *Metodychni vkazivky*. Kharkiv; 2014; P- 43. (Ukrainian).
50. Makarenko M V. Sravnitel'nyy analiz prichin zaderzhki vnutriutrobnogo razvitiya ploda [Comparative analysis of the causes of intrauterine growth retardation]. *Zdorov'ye zhenshchiny*. 2014; 6(92): 103–105. (Russian).
51. Stirnemann J, Villar J, Salomon L J. [et al.]. International estimated fetal weight standards of the intergrowth-21 st project . *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017; 49 (4): 478–486.
52. DeVore G R. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in sga and aga fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015; 213 (1): 5–15.
53. Aditya I, Tat V, Sawana A, Mohamed A, Tuffner R. Use of doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (iugr): a review. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2016; 9(2): 117–126.
54. Khalil A, Morales-Rosello J, Khan N. [et al.]. Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017; 216(6): 606.e1-606.e10.
55. Zhu M Y, Milligan N, Keating S. [et al.]. The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by mri. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; 214(3): 367.e1-367.e17.

Резерват

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Громова А.Н., Бережная В.А.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития плода, ЗВУР, макрофаги, трансформирующий фактор роста (TGF- β), растворимый эндоглин (s-Eng).

Задержка внутриутробного развития плода в настоящее время является как медицинской, так и социальной проблемой. Осложненная беременность создает значительную нагрузку на систему здравоохранения, больницы, медицинский персонал. Здоровье нации зависит, прежде всего, от здоровья будущих детей. Данная патология встречается в 7-10% всех беременностей и влияет на дальнейший процент перинатальной заболеваемости, а также и смертности. Задержка внутриутробного развития плода связана с неблагоприятными краткосрочными последствиями и долговременными расстройствами нервной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем. В последующем дети, рожденные после задержки внутриутробного развития, имеют высокий риск инвалидизации. Наиболее распространенной причиной задержки внутриутробного развития плода считается плацентарная недостаточность. Несмотря на многочисленные исследования этой проблемы, до сих пор продолжается поиск новых методов ранней диагностики задержки внутриутробного развития плода, прогнозирования возникновения этого осложнения, адекватных методов родоразрешения и лечения. В последнее время углубленно изучается иммунология многих патологических состояний, состояния во время беременности не исключение. Макрофаги, которые присутствуют на всех стадиях нормальной беременности, играют важную роль в формировании имплантации, плацентации и прогрессировании беременности. Более углубленное изучение активности макрофагов, их поляризации в дальнейшем влияет на исход беременности. Поляризация макрофагов индуцируется различными сигналами и производит различные цитокины, которые в свою очередь принимают участие в формировании патологической беременности, а именно ЗВУР. Самым загадочным цитокином считают трансформирующий фактор роста бета (TGF - β), который принимает участие в формировании патологической беременности. Растворимый эндоглин (s-Eng) играет важную роль в развитии дисфункции эндотелия и в патогенезе плацентарной недостаточности, а также в формировании задержки внутриутробного развития плода. Поэтому дальнейшее более углубленное изучение иммунологических аспектов при задержке внутриутробного развития плода дает возможность прогнозирования, ранней диагностики и существенную терапевтическую ценность данной патологии беременности.

Summary

ETIOLOGICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

Gromova A. M., Berezhna V. A.

Key words: foetus, intrauterine growth retardation, macrophages, transforming growth factor (TGF- β), soluble endoglin (s-Eng).

Nowadays intrauterine growth retardation is considered as both a medical and a social problem. Complicated pregnancy increases the overall health care costs and hospital burden due to high risks of neonatal complications. The health of the nation depends first and foremost on the health of future generations. IUGR occurs in 7-10% of all pregnancies and affects the further percentage of perinatal morbidity and mortality. The delay in foetal development of the foetus is associated with a number of adverse short-term effects and long-term disorders of the nervous, endocrine and cardiovascular systems. Thus, from now on, IUGR children born are at high risk to have to develop disability. Placental insufficiency is the most common IUGR cause. Despite numerous reports on this problem, searching for new approaches in early diagnosis of foetal delayed growth, the prediction of the occurrence of this complication, adequate methods of delivery and treatment is still continuing. Recently, the in-depth investigation of immunological processes of many patho-

logical conditions has being carried and conditions, which might occur during pregnancy, are not an exception. Macrophages that are present at all the stages of normal gestation play an important role in the implantation, placentation and the progression of pregnancy. Scrutinizing study of the functioning macrophages and their polarization can contribute in prognosis of pregnancy outcomes. Macrophage polarization is induced by various signals and produces various cytokines, which, in turn, participate in the formation of pathological pregnancy, and, namely, IUGR. Cytokine transforming growth factor beta (TGF - β), which participates in the formation of pathological pregnancy, is little known and considered as the most enigmatic. Soluble endoglin (s-Eng) plays an important role in the development of endothelial dysfunction and in the pathogenesis of placental insufficiency, as well as in the IUGR development. Therefore, further detailed study of immunological aspects in the delayed foetal growth provides the possibility to predict and diagnose this of this pathology of pregnancy and therefore is of significant therapeutic value.

УДК 616.89–058

Гусейнова З. С.

НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПАТОЛОГИЯХ МАТКИ

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Доброкачественные патологии эндо- и миометрия матки у женщин репродуктивного периода относятся к числу наиболее распространённых патологических процессов в гинекологической практике. Нарушение репродуктивной функции при доброкачественных патологиях матки (гиперплазия эндометрия, миома и аденомиоз), несмотря на длительную историю изучения, продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что доброкачественные патологии матки являются причиной нарушения репродуктивной функции у женщин. Установленные патогенетические особенности свидетельствуют о необходимости более углубленного изучения данной проблемы для разработки эффективного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: нарушения репродуктивной функции, доброкачественные патологии матки, аденомиоз, миома, гиперплазия эндометрия.

Данная работа является фрагментом выполняемой докторской диссертации по медицине «Клинико-патогенетические особенности нарушения репродуктивной функции при доброкачественных патологиях матки».

Введение

У женщин репродуктивного возраста, с нарушением фертильности, маточный фактор составляет 24-62% [3,36]. Среди маточных факторов важное значение в нарушении репродуктивной функции имеют гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, аденомиоз [2,6,25,33,38,39].

Миома матки (ММ), гиперплазия эндометрия (ГЭ) и аденомиоз (АМ) представляют собой актуальную медико-социальную проблему в виду неуклонного роста заболеваемости, в совокупности конкурируя за первое место в структуре гинекологической патологии с воспалительными процессами гениталий [4,16,22,30].

Многие авторы обращали внимание на сходство факторов риска, патогенеза, подходов к терапии ММ, АМ и ГЭ [3,5,9,29,37]. Однако данные исследования затрагивают лишь один из нескольких возможных механизмов развития и лечения доброкачественной патологии матки. Преобладание пролиферации над апоптозом, усиленный неоангиогенез в патологическом субстрате на фоне измененного рецепторного статуса ткани являются общей особенностью патогенеза миомы матки, эндометриоза и гиперплазии эндометрия [1,4,19,20,23,26]. До сих

пор носит дискуссионный характер попытка объединить указанные нозологии в группу доброкачественных гиперпластических заболеваний матки. Особое место в проблеме занимают вопросы качественной диагностики и разработки тактики ведения больных с доброкачественной патологией матки в репродуктивном возрасте.

Миома матки и нарушения репродуктивной функции

Миома матки относится к наиболее часто встречающейся доброкачественной опухоли половых органов женщины и занимает значительное место среди причин нарушения репродуктивной функции. Отмечается заметный рост частоты заболевания миомой матки, особенно среди женщин репродуктивного возраста [2,14,16,34]. Считают, что миому матки диагностируют у 30-35% женщин репродуктивного возраста [9,17,33,38]. Учитывая то, что в современных условиях женщины зачастую реализуют репродуктивную функцию после 30 лет, актуальны вопросы восстановления фертильности и профилактики рецидивирования миомы матки.

В структуре гинекологических заболеваний миома матки занимает одно из первых мест. Частота ее, по данным разных авторов, колеблется от 24 до 50% [3,7,34]. Самым печальным последствием этого заболевания у женщин ре-