
ФАКТОРЫ РИСКА ПОВТОРНЫХ СЛУЧАЕВ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

М.Г. Николаева

Кафедра акушерства и гинекологии № 2
ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава РФ
Комсомольский просп., 106, Барнаул,
Алтайский край, Россия, 656061

Для установления факторов риска формирования повторных случаев задержки роста плода (ЗРП) проведено исследование «случай-контроль», в которое включено 588 женщин. Суммарное количество изученных факторов — 253. Показано, что факт ЗРП в анамнезе увеличивает риск формирования ЗРП в последующие беременности в 6,1 раз (ОШ 6,1; 95%ДИ 3,7—10,0; $p = 0,006 \cdot 10^{-11}$). Основными факторами риска повторных случаев ЗРП явились ожирение (ОШ 7,6; 95%ДИ 2,0—29,2; $p = 0,019$), наличие в анамнезе более 2 случаев самопроизвольных выкидышей (ОШ 5,4; 95%ДИ 1,4—21,0; $p = 0,037$) или неразвивающихся беременностей (ОШ 3,2; 95%ДИ 1,9—9,2; $p = 0,034$), хронический эндометрит (ОШ 4,1; 95%ДИ 1,6—10,6; $p = 0,006$).

Ключевые слова: задержка роста плода, факторы риска.

На протяжении последних десятилетий среди лидирующих акушерских причин, приводящих к детской заболеваемости и смертности, важное место занимает задержка роста плода, частота которой колеблется от 4,5 до 39% [1, 2, 8, 10—12]. Несмотря на проводимые во время беременности лечебные и профилактические мероприятия, число случаев рождения детей с низкой массой и/или низкой длиной тела относительно своего гестационного возраста (ГВ) не уменьшается [5, 6].

Известно много факторов, которые участвуют в формировании ЗРП [3]. Одни авторы отводят в черед данной патологии первостепенную роль экзогенным факторам: физическим, химическим, алиментарным, социальным; другие — эндогенным: иммунологическим, гормональным, генетическим и др. У 40% детей выявить причину ЗРП не удастся (идиопатическая ЗРП) [2, 7, 12]. В ряде публикаций отмечено, что рождение детей с ЗРП при предыдущих беременностях также является фактором риска формирования данного осложнения [4, 9], однако частота «рецидива» ЗРП и возможные предикторы не обозначены, что и послужило целью нашего исследования.

Цель исследования: установить факторы риска повторных случаев формирования задержки роста плода.

Материалы и методы: для установления факторов риска формирования повторных случаев задержки роста плода (ЗРП) проведено исследование «случай-контроль», в которое включено 588 женщин, средний возраст составил $29,2 \pm 4,7$ лет (от 21 до 41). Выборка не была сплошной. Пациентки наблюдались в Городском центре планирования семьи и репродукции. У 547 (93,0%) пациенток в анамнезе выявлены длительное бесплодие от 3 до 10 лет и синдром привычной потери плода (от 2 до 6 репродуктивных потерь). У 85 женщин данная беременность наступила в программах ВРТ. «Условно» здоровыми определено 41 (7,0%) женщина. Всего проанализировано 1303 беременности и 701 случай репродуктивных потерь.

Основную (первую) группу составили 120 (20,4%) женщин, родившие детей с ЗРП. Критериями ЗРП явилось — недостаточная масса тела и/или длина новорожденного по отношению к их гестационному возрасту (ниже 10% перцентиля при данном сроке беременности) и/или морфологический индекс зрелости отстает на 2 недели и более от истинного гестационного возраста. В группу сравнения (вторая) вошли 468 (79,6%) пациенток, родившие детей с нормальной массой тела. Суммарное количество изученных факторов — 253. Наряду с традиционно выделяемыми предикторами формирования ЗРП (материнские, плацентарные, плодовые и генетические) мы проанализировали результаты тестирования на носительство тромбогенных полиморфизмов генов гемостаза и обмена фолатов: мутация фактор V Лейден — FV[Arg506Gln], мутация протромбина — F II [20210 G/A], полиморфизм генов, кодирующих метилен-тетрагидрофолатредуктазу — MTHFR [Ala222Val] и ингибитор активатора плазминогена I типа (PAI-I) [-675 5G/4G] (тестирование проводилось лабораторией «ДНК-диагностика»).

С целью определения возможных предикторов «рецидива» ЗРП в обеих группах выделены пациенты с ЗРП в предшествующие беременности. Группа 1А — 42 пациентки, повторнородившие маловесных детей и группа 2А — 38 повторнородящих, родивших в первую беременность детей с ЗРП, в настоящую — детей с нормальной массой тела.

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов STATISTICA 6 и SPSS-20. Критическое значение уровня статистической значимости (при проверке нулевых гипотез) принималось равным 0,05. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности и критерия χ^2 . Эффект воздействия каждого конкретного фактора риска развития ЗРП оценивался по величине отношения шансов (ОШ). Для демонстрации силы связи вычисляли 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Если ДИ для ОШ включал 1,0, то анализируемый признак не имел рисковости значимости. Потенциальный предиктор расценивался как фактор риска при ДИ больше 1,0; и как протективный фактор — при ДИ менее 1,0.

Результаты и обсуждение. Анализ соматического статуса в группах сравнения показал, что статистически достоверно шанс развития ЗРП увеличивается при наличии у пациентки гипертонической болезни (ОШ 3,0; 95%ДИ 1,2—7,5; $p = 0,036$) и недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) (ОШ 3,1; 95%ДИ 1,6—6,1; $p = 0,001$). Ожирение, заболевания почек, хронические воспалительные заболевания носоглотки и верхних дыхательных путей в нашем исследовании не явились факторами риска рождения маловесных детей (табл. 1).

Таблица 1

Соматический статус беременных женщин групп сравнения (%)

Клинический фактор	Пациентки 1-й группы, $n = 120$	Пациентки 2-й группы, $n = 468$	P	ОШ	95%ДИ
Ожирение 1—2-й степени	21,67	16,88	0,27	1,4	0,8—2,2
Хронические воспалительные заболевания носоглотки и верхних дыхательных путей	33,33	38,89	0,31	0,8	0,5—1,2
ННСД	13,33	4,70	0,001	3,1	1,6—6,1

Окончание

Клинический фактор	Пациентки 1-й группы, <i>n</i> = 120	Пациентки 2-й группы, <i>n</i> = 468	<i>P</i>	ОШ	95%ДИ
Заболевания почек	18,33	18,80	0,98	1,0	0,6—1,6
Заболевания щитовидной железы	31,67	29,49	0,72	1,1	0,7—1,7
Гипертоническая болезнь	6,67	2,35	0,036	3,0	1,2—7,5

В блоке факторов риска акушерско-гинекологического анамнеза максимально шанс развития задержки плода в настоящую беременность увеличивается при наличии данного осложнения гестации в анамнезе (ОШ 6,1; 95%ДИ 3,7—10,0; $p = 0,006 \cdot 10^{-11}$).

Таблица 2

**Акушерско-гинекологический анамнез
беременных женщин групп сравнения (%)**

Акушерско-гинекологический анамнез	Пациентки 1-й группы, <i>n</i> = 120	Пациентки 2-й группы, <i>n</i> = 468	<i>P</i>	ОШ	95%ДИ
Первобеременные	35,0	34,0	0,91	1	0,7—1,6
Повторнородящие	31,7	37,6	0,27	0,8	0,5—1,2
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	13,3	12,0	0,8	1,1	0,6—2,0
Неразвивающиеся беременности в анамнезе	30,8	18,8	0,0059	1,9	1,2—3,0
Первый аборт в анамнезе (повторно-беременные, первородящие)	10,0	6,8	0,33	1,5	0,8—3,0
ЗРП в анамнезе	35,0	8,12	$0,006 \cdot 10^{-11}$	6,1	3,7—10,0
ВРТ	10,0	10,7	0,96	0,9	0,5—1,8
Эндометрит в анамнезе	40,8	37,0	0,5	1,1	0,8—1,7
Беременность на фоне миомы матки	16,7	6,0	0,00028	3,1	1,7—5,8
Аномалия развития матки	0,0	3,6	0,07	0	0—1,7
Аntenатальная гибель плода в анамнезе	5,0	1,7	0,076	3,0	1,0—8,9

На наш взгляд, интересным оказался факт увеличения в 3 раза шанса формирования ЗРП у женщин, беременность которых наступила на фоне миомы матки (ОШ 3,1; 95%ДИ 1,7—5,8; $p = 0,00028$). Самопроизвольные выкидыши в анамнезе не повлияли на частоту формирования ЗРП в настоящую беременность (ОШ 1,0; 95%ДИ 0,7—1,6; $p = 0,8$), в то время как предшествующие неразвивающиеся беременности увеличили шанс развития внутриутробной задержки роста плода в 1,9 раза (ОШ 1,9; 95%ДИ 1,2—3,0; $p = 0,0059$). Наступление беременности в результате программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в нашем исследовании не явилось фактором риска ЗРП (табл. 2).

Анализ тестирования на тромбогенные полиморфизмы генов гемостаза и обмена фолатов не выявил достоверных различий в носительстве определяемых нами дефектов генов в группах сравнения.

При анализе течения беременности в анализируемых группах выявлено, что наиболее значимым фактором риска формирования ЗРП является наличие ультра-

звуковых маркеров внутриутробного инфицирования (ОШ 8,0; 95%ДИ 3,6—18,0; $p = 0,0000002$). Причем частота определения многоводия в группах сравнения идентична (6,7% и 6,0%, $p = 0,94$), в то время как маловодие в группе с рождением маловесных детей диагностируется в 3 раза чаще (ОШ 2,9; 95%ДИ 1,3—6,8; $p = 0,017$).

Вирусоносительство (токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, вирус простого герпеса) в обеих группах достигало 95,0% и не имело достоверных различий. Однако перенесенные респираторно-вирусные заболевания до 20 недель гестации в первой группе встречались в 2,5 раза чаще, достоверно увеличивая риск формирования ЗРП в 3 раза (ОШ 2,9; 95%ДИ 1,7—5,3; $p = 0,001$). Клинически значимая угроза прерывания беременности и кровомазанье в первом триместре также увеличивали шансы рождения маловесных детей (ОШ 1,8; 95%ДИ 1,2—2,7; $p = 0,009$ и ОШ 1,7; 95%ДИ 1,1—2,9; $p = 0,04$ соответственно) (табл. 3).

Таблица 3

Течение настоящего гестационного процесса в группах сравнения (%)

Течение настоящей беременности	Пациентки 1-й группы, $n = 120$	Пациентки 2-й группы, $n = 468$	P	ОШ	95%ДИ
Кровомазанье в первом триместре	21,7	13,7	0,04	1,7	1,1—2,9
Гематомы	13,3	9,0	0,21	1,5	0,8—2,8
Ультразвуковые маркеры внутри- утробного инфицирования	15,0	2,1	0,0000002	8,0	3,6—18,0
В том числе: маловодие многоводие	8,3	3,0	0,017	2,9	1,3—6,8
	6,7	6,0	0,94	1,1	0,5—2,5
Гестоз 2-й половины беременности	33,3	24,4	0,06	1,5	1,0—2,4
Респираторные вирусные заболе- вания до 20 недель гестации	20,0	7,7	0,001	3,0	1,7—5,3
Вирусоносительство	95,0	95,3	1,0	0,9	0,4—2,4
Бактериальная инфекция гени- тального тракта	23,3	28,9	0,27	0,7	0,5—1,2
Истмико-цервикальная недоста- точность, серкляж	11,7	9,0	0,47	1,3	0,7—2,5
Гестационный сахарный диабет	20,0	14,3	0,16	1,5	0,9—2,5
Угроза прерывания 1-й триместр	63,3	49,6	0,009	1,8	1,2—2,7
Угроза прерывания 2-й триместр	42,5	32,5	0,05	1,5	1,0—2,3
Угроза прерывания 3-й триместр	8,3	8,3	0,96	1,0	0,5—2,0

Проведенный анализ позволил выявить 10 достоверных предикторов разви-
тия ЗРП (рис. 1).

Исследование показало, что факт рождения плода с задержкой развития в анамнезе является значимым фактором риска повтора данного осложнения гес-
тации. Анамнестически, в изучаемой выборке, 13,6% (80/488) пациенток имели эпизод рождения плода с ЗРП. У 52,5% (42) женщин данное осложнение имело место и в течение настоящей беременности.

Анализ изучаемых факторов (253) показал, что достоверными предикторами формирования повторных эпизодов ЗРП являются: ожирение, наличие в анамнезе более 2 случаев самопроизвольных выкидышей или неразвивающихся беременно-
стей, хронический эндометрит и беременность на фоне миомы матки (табл. 4).



Рис. 1. Предикторы формирования ЗРП (ОШ)

Таблица 4

Достоверные факторы риска формирования повторных случаев СЗРП (%)

Фактор риска	Пациентки группы 1А, n = 42	Пациентки группы 2А, n = 38	P	ОШ	95%ДИ
Ожирение 1—2-й ст	35,7	7,9	0,019	7,6	2,0—29,2
Два и больше самопроизвольных выкидышей в анамнезе	28,6	7,9	0,037	5,4	1,4—21,0
Две и больше неразвивающиеся беременности в анамнезе	42,9	18,4	0,034	3,2	1,9—9,2
Эндометрит в анамнезе	59,5	26,3	0,006	4,1	1,6—10,6
Беременность на фоне миомы матки	28,6	2,6	0,001	14,4	1,8—120,4

Проведенное исследование продемонстрировало многофакторность формирования ЗРП, что согласуется с мнением других авторов [5, 6, 8, 9]. У пациенток, имеющих в анамнезе факт ЗРП, риск формирования задержки развития плода в последующие беременности увеличивается в 6,1 раза (ОШ 6,1; 95%ДИ 3,7—10,0; $p = 0,006 \cdot 10^{-11}$). В нашем исследовании частота «рецидива» ЗРП составила 52,5%. Определенный нами набор факторов, приводящих к повторным случаям формирования ЗРП, является индикатором выраженных нарушений в репродуктивной системе и представлен привычным невынашиванием, наличием миомы матки и ожирением. Так как выявленные предикторы являются «относительно» управляемыми на предгравидарном этапе, полноценная этиопатогенетическая преконцепционная подготовка возможно позволит улучшить перинатальные исходы.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Cristiane Ortigosa Rocha, Roberto Eduardo Bittar, Marcelo Zugaib. Neonatal Outcomes of Late-Preterm Birth Associated or Not with Intrauterine Growth Restriction // *Obstet. Gynec. Int.* — 2010. — 2010: 231842.

- [2] *Fomina M.P., Divakova T.S., Hotetovskaia G.V., Leonovich E.G.* Particular cytokine status of amniotic fluid and umbilical blood in fetal growth delay syndrome // Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series "Medicine. Obstetrics and Gynecology". — 2012. — № 5. — P. 69—76.
- [3] *Grinevich V.N.* Gestational restructuring of spiral arteries in the utero-placental region in the first trimester of pregnancy when the placenta immaturity: dissertation of the PhD. — M., 2011. P. 27.
- [4] *Ismailov S.I., Urmanova Yu.M., Mavlanov U.H., Khodjaeva F.S.* To the factors influencing the normal growth of the fetus in the antenatal period // International Journal of Endocrinology. — 2011. — No. 4 (36).
- [5] *Kazantseva E.V., Dokgushina N.V.* Modern aspects of pathogenesis, diagnosis and tactics of pregnant women with fetal growth delay syndrome // ENI Zabaykalsky medical bulletin. — 2012. — № 2. — P. 170—177.
- [6] *Mook-Kanamori D.O.* Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction // JAMA. — 2010. — Feb 10. — № 303(6). — P. 527—34.
- [7] *Nagaeva E.V.* Fetal growth retardation // Pediatrics. — 2009. — T. 88, № 5. — P. 140—146.
- [8] *Obstetrics: national leadership. Quick Start Guide / ed. A.C. Ajlamazian, V.N. Serov, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva.* — M.: GEOTAR-media, 2012.
- [9] *Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, et al.* Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants // Pediatrics. — 2009. — 123 (6). — P. 1072—1077.
- [10] *Radzinskiy V.E., Ordianc I.M., Orazmuradov A.A.* Women's consultation. — 3-ed. — M.: GEOTAR-media, 2009.
- [11] *Reproductive health: Stud. posob.* Ed. V.E. Radzinsky. — M.: RUDN, 2011.
- [12] *Trishkin A.G.* Reserves reducing perinatal mortality in the industrial region (by the example of the Kemerovo region): // dissertation of the MhD. — 2012. — P. 44.

RISK FACTOR OF RECURRENT FETAL GROWTH WITH RESTICTION

M.G. Nikolaeva

Department of obstetrics and gynecology № 2

Altai State Medical University

Komsomolsky avenue, 106, Barnaul, Altai region, Russia, 656061

The case-control study was designed to determine prevalence and risk factors of fetal growth restriction (FGR) in 588 women. Two hundred fifty three factors were analyzed. It's shown, that FGR history 6.1-fold increases the risk of FGR in consecutive pregnancy (OR 6.1; CI 95% 3.7—10.0; $p < 0.001$). Main FGR risk factors are obesity (OR 7.6; CI 95% 2.0—29.2; $p = 0.037$), more than two cases of early pregnancy loss in history (OR 3.2; CI 95% 1.9—9.2; $p = 0.037$), chronic endometritis (OR 4.1; CI 95% 1.6—10.6; $p = 0.006$).

Key words: fetal growth restriction, risk factors.