

© Н. В. Артымук, А. Г. Тришкин,  
Е. С. Бикметова

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА

ГОУ ВПО «Кемеровская  
государственная медицинская академия»  
Минздравсоцразвития

УДК: 618.33-007.21

■ Представлен обзор литературы по вопросу перинатальных исходов и отдаленных последствий у детей и взрослых, рожденных с задержкой роста плода (ЗРП). Детей с ЗРП относят к группе высокого риска по заболеваемости и смертности. Условия антенатальной жизни могут запрограммировать спектр неблагоприятных отдаленных последствий у взрослых. В связи с вышеизложенным, требуется дальнейшее изучение этиологии, патогенеза, диагностики и акушерской тактики при ЗРП.

■ **Ключевые слова:** задержка роста плода; смертность; диабет; сердечно-сосудистые заболевания; метаболический синдром.

Демографические проблемы для России имеют важное геополитическое и социально-экономическое значение. Нарастают процессы старения общества: снижаются доли детского и подросткового населения, возрастают — среднего и пожилого возрастов [6]. В условиях суженного воспроизводства и катастрофической депопуляции населения задачей перво-степенной важности является сохранение каждой потенциальной жизни и качества индивидуального здоровья рожденных детей. Несмотря на проводимые мероприятия, в Российской Федерации сохраняется высокий уровень детской и младенческой смертности, рост заболеваемости и инвалидизации [3]. В настоящее время более 40% новорожденных имеют патологию при рождении или заболевают в постнатальном периоде. В среднем каждый десятый младенец рождается преждевременно и/или с ЗРП [12].

Анализ современной ситуации свидетельствует, что причиной такого положения, безусловно, является социально-экономическая нестабильность: падение уровня жизни населения, сокращение возможностей государства финансировать здравоохранение в должном объеме. Все это обуславливает рождение доношенных детей с малой массой тела (менее 3000 г), у которых, как правило, наблюдается ЗРП [6].

ЗРП — это отставание размеров плода от предполагаемых при данном сроке беременности [1, 7].

ЗРП является современной проблемой акушерства и гинекологии в связи с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, неблагоприятным течением адаптационного периода в первые дни жизни новорожденного [5, 10, 13].

Вес при рождении оказывает значимое влияние на частоту осложнений раннего неонатального периода. Так, у новорожденных с ЗРП чаще диагностируются асфиксия при рождении, мекониальная аспирация, гипотермия, симптоматические гипогликемии, нарушения неврологического статуса (общая вялость новорожденного, нарушения сна, снижение или отсутствие сосательного, реже — глотательного рефлексов, снижение аппетита, упорные срыгивания, снижение тонуса мышц и безусловных врожденных рефлексов). Значимо чаще у новорожденных с ЗРП встречается гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в виде длительно сохраняющегося синдрома церебральной депрессии, повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензионного синдрома [2].

Ослабление неспецифических факторов защиты у детей с малой массой тела обуславливает высокую частоту инфекционно-воспалительных заболеваний, в связи с течением транзитного иммунодефицита. Установлено, что у детей с ЗРП показатели клеточного и гуморального иммунитета ниже, чем у здоровых новорожденных и зависят от степени ЗРП. На первом году жизни у них отмечается склонность к повышенной заболеваемости острыми респираторными

и кишечными инфекциями, чаще встречаются местные гнойно-воспалительные заболевания, пневмонии, экссудативный диатез, анемия, рахит. При этом заболевания у детей с ЗРП протекают более длительно, нередко дают осложнения и усугубляют течение неонатального периода [8]. В исследовании Т. Voutsikou и соавт. (2010) показаны изменения уровней циркулирующих маркеров воспаления. Содержание их у детей с ЗРП не отличалось от таковых у здоровых, что дает возможность утверждать, что у детей с ЗРП, несмотря на более низкий вес при рождении, происходят более интенсивные процессы воспаления. Кроме того, выявлено, что у детей с ЗРП имеется относительное увеличение запасов висцерального жира, а также повышенный уровень адипоцитокинов, таких как лептин и висфатин, которые связаны с резистентностью и чувствительностью к инсулину [11].

Новорожденные с пренатальной гипотрофией рождаются с выраженными нарушениями обменных процессов (гипопротеинемия, гипогликемия, липидемия, гипокальциемия), сниженной функцией ферментных систем, нарушениями водного и билирубинового обмена, изменениями кислотно-основного состояния крови, функции гипофизарнотиреоидной системы, чаще в виде транзиторного гипотиреоза. В исследованиях Л. А. Бахмутовой (2009) установлено, что пролонгированная продукция антенатальных типов гемоглобина — фетального и эмбрионального — характерна для доношенных новорожденных с ЗРП и отражает степень тяжести хронической гипоксемии. Это связано с компенсаторным увеличением концентрации фетального гемоглобина, замедленным темпом замещения фетального гемоглобина гемоглобином взрослого. Выявление у новорожденного с ЗРП в крови эмбрионального гемоглобина предопределяет его «низкий старт» при рождении и осложненное развитие на 1-м году жизни [4]. Количество лейкоцитов у таких детей также несколько снижено и продолжает снижаться вплоть до 7-го дня жизни. При ЗРП имеет место снижение уровня энергетического обмена в лимфоцитах крови, наиболее выраженное в 9–12-месячном возрасте, обусловленное депрессивным функциональным состоянием субпопуляции лимфоцитов с более выраженной активностью сукцинатдегидрогеназы. Кроме того, у новорожденных с ЗРП отмечается умеренно выраженная гипокоагуляция, что создает опасность развития геморрагического синдрома. Однако у детей в возрасте от 0,5 до 2 лет выявлены выраженные расстройства микроциркуляции в виде четкой тенденции к спастическому

состоянию периферических сосудов, склонность к внутрисосудистой агрегации эритроцитов и состояние гиперкоагуляции [8].

В отечественной и зарубежной литературе имеются лишь отдельные исследования, посвященные изучению адаптации и становления сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде у новорожденных с ЗРП. У них довольно часто выявляются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: приглушенные тоны сердца, брадикардия, систолический шум на верхушке сердца. У детей с ЗРП наблюдаются меньшие значения диастолического диаметра полости правого желудочка, полости левого предсердия и толщины межжелудочковой перегородки. Кроме того, у таких детей в раннем неонатальном периоде отмечается напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов сердечно-сосудистой адаптации, что проявляется артериальной гипертензией, лабильностью артериального давления, высокими показателями периферического сопротивления сосудов, недостаточно адекватной реакцией прекапиллярного русла к величине минутного объема кровотока. При исследовании гемодинамики выявлено, что у половины детей с ЗРП был гипокинетический тип гемодинамики, тогда как у большинства здоровых детей — нормокинетический тип. У новорожденных с ЗРП отмечено увеличение удельного периферического сопротивления, уменьшение ударного объема за счет снижения конечного диастолического и конечного систолического объемов. Наряду с этим наблюдалось снижение сократительной способности левого желудочка. У детей с ЗРП имелась тенденция к повышению активности сердечной фракции креатинкиназы. Сопоставление гемодинамических показателей с результатами исследования активности фермента показало, что его активность коррелировала со снижением сократительной способности миокарда левого желудочка, что может быть обусловлено поражением кардиомиоцитов. Выявленные гемодинамические сдвиги направлены на поддержку адекватных для данного возраста показателей сердечного выброса. Но при воздействии дополнительных неблагоприятных факторов указанные сдвиги могут приобрести патологический характер и привести к нарушению адаптации в системе сердца и сосудов. В настоящее время многие исследования выявили наличие атеросклеротических бляшек в стенках артерий у детей с сердечно-сосудистыми факторами риска. R. Michael, B. S. Skilton и их коллеги (2005) сравнили толщину интима-медиа стенки аорты у новорожденных с низким весом при рождении и с нормальными массоростовыми

показателями. У новорожденных с ЗРП показатель толщины интима-медиа был значительно больше, чем в контрольной группе, что является риском раннего возникновения атеросклероза, который, как полагают авторы, начинается в детстве и развивается незаметно до появления клинических симптомов: ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда или инсульта [9]. Повышение толщины артериальной стенки может быть результатом сосудистого ремоделирования, связанного с метаболическим программированием. В исследовании E. Cosmi и соавт. (2011) выявлено, что систолическое артериальное давление у 2-летних детей, рожденных с ЗРП, значительно выше по сравнению с нормальными детьми [13].

При ЗРП нередко наблюдаются нарушения функции желудочно-кишечного тракта (склонность к срыгиваниям, неустойчивый диспепсический характер стула), что связано с централизацией кровообращения. Меконияльный характер стула иногда продлевается до 4–5-х суток жизни. У большинства новорожденных регистрируется выраженное снижение массы тела (более 8% от исходной), потеря массы затягивается до 6–7-го дня жизни, кроме того, более длительно происходит восстановление первоначальной массы тела. Конъюгационная (физиологическая) желтуха появляется на 2–3-й день жизни, носит выраженный и длительный характер из-за снижения конъюгирующей функции печени вследствие недостаточной зрелости ферментных систем [8]. После рождения дети с ЗРП находятся в группе повышенного риска некротического энтероколита. Экспериментальные исследования на модели животных показали, что экзокринная функция поджелудочной железы плода чувствительна к снижению фетоплацентарного кровотока. При ЗРП отмечено снижение веса поджелудочной железы и синтеза амилазы и липаз у новорожденных. Исследования показали сокращение фекального химотрипсина у недоношенных новорожденных с ЗРП по сравнению с недоношенными без ЗРП. Рост детей с более низкими уровнями фекального химотрипсина также имел отставание на 6 месяцев в раннем возрасте. Таким образом, ЗРП вызывает перераспределение кровотока, что в свою очередь влияет на изменение онтогенеза кишечника и экзокринной функции поджелудочной железы [20].

Для детей, рожденных с ЗРП, характерны замедленная адаптация функции внешнего дыхания, связанная как с гипоксическим поражением ЦНС, обменными нарушениями, так и с незрелостью легочной ткани и нарушением становления легочного кровообращения. Дыхание у таких де-

тей поверхностное, частота и ритм дыхательных движений нарушены, нередко возникают явления вторичной асфиксии, синдрома дыхательных расстройств в виде ателектазов в легких, врожденной пневмонии. При ЗРП наблюдается снижение роста терминальных воздухоносных путей, уменьшение выработки сурфактанта и сильная воспалительная реакция [18].

Отдельного обсуждения заслуживает еще один аспект рассматриваемой проблемы — особенности физического развития детей, родившихся с ЗРП. У 1/3 детей, имеющих признаки ЗРП при рождении, в течение года сохраняется отставание физического развития. Дефицит их массы тела колеблется от 500 до 2000 г, а дефицит роста — от 2 до 7 см. У большинства детей, рожденных с ЗРП, в первые 6–24 мес. жизни отмечается период бурного роста. В литературе данный феномен получил название «ранний скачок роста». Тем не менее примерно 15–20% детей с ЗРП сохраняют низкий темп роста в постнатальном периоде. Данный дефицит роста наблюдается на протяжении всего детства и подросткового периода, что в конечном итоге приводит к низкорослости. Скорость роста во многом определяется формой и тяжестью ЗРП. Так, новорожденные с симметричной формой длительное время отстают в развитии, тогда как при асимметричной форме уже в первые 6 месяцев жизни достигают нормальных показателей физического развития [8].

Установлено, что ЗРП грубо нарушает онтогенетическую структурно-функциональную организацию мозга у детей в последующие этапы постнатального развития, что способствует их ранней тяжелой инвалидизации. Выявлено, что свойственный центральной нервной системе плода и новорожденного ребенка запас прочности и резистентности к воздействию анте- и интранатальных патологических факторов, определяющий поиск оптимальных решений для обеспечения жизнедеятельности и стабильности гомеостатических процессов, резко уменьшается при ЗРП. Наблюдение за детьми с ЗРП в течение года показало, что из них 83% состояли на учете у невропатолога. Преобладающими клиническими проявлениями был синдром пирамидальной недостаточности, двигательных расстройств, нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензионный и астено-невротический синдромы. При этом 4 из 10 детей продолжали оставаться под наблюдением невропатолога и на втором году жизни. ЗРП, сопровождающаяся перинатальным гипоксически-ишемическим поражением мозга, способствует последующему постнатальному формированию у детей разно-

образных нервно-психических нарушений, приводящих в разные возрастные периоды развития детского организма к инвалидизации. Структуру таких нарушений составляют нарушения моторного развития с формированием тяжелых форм детского церебрального паралича, грубая задержка психического и речевого развития, судорожный синдром, резидуальная эпилепсия, умственная отсталость различной степени тяжести и гиперкинетические расстройства поведения с выраженными эмоционально-волевыми и интеллектуальными нарушениями, приводящими к социальной дезадаптации, а в 46% случаев — к социально-бытовой депривации (асоциальному поведению, криминализации). Основные ограничения жизнедеятельности у таких детей выражены в ограничении самообслуживания, передвижения, обучения, игровой деятельности, ориентации, общения, контроля над своим поведением, т.е. неспособности в соответствии с возрастной нормой к осознанию себя и адекватному поведению с учетом морально-этических и социально-правовых норм. Последствия перинатального ишемического поражения мозга у детей с ЗРП свидетельствуют о значительных и стойких изменениях дистрофического характера преимущественно в стволовых, мезо-диэнцефальных, лимбических и височно-лобных структурах головного мозга, определяющих уровень функциональной компенсации, а также эффективность лечения и реабилитации. Стойкое повышение уровня IgM и одновременное снижение уровня IgA, IgG, IgE, общего белка, кальция, фосфора и магния в сыворотке крови у детей с ЗРП и перинатальным ишемическим поражением мозга, подтверждают неблагоприятный прогноз психоневрологического развития [2]. У 53% детей, рожденных с ЗРП 2–3-й степени путем кесарева сечения, в возрасте 3–4 лет на первом месте были отмечены неуклюжесть, неловкость, вялость и плохая координация движений или, наоборот, гиперактивность, агрессивность, избыточная двигательная активность, беспокойство, посторонние движения при выполнении заданий, требующих усидчивости. На втором месте находились нарушения поведения. У 6% детей были выявлены эмоционально-волевые нарушения (стеснительность, обидчивость, раздражительность, поведение, не соответствующее возрасту). На третьем месте отмечено нарушение внимания, устной речи, снижение словарного запаса, агрессивность и реакции оппозиции [8].

Особый интерес представляет влияние ЗРП на интеллект ребенка в постнатальном периоде. В работах К. Е. Воерс и соавт. (2007) выявлено,

что масса тела при рождении, значительно связана с IQ в возрасте 11 лет. Поведенческие проблемы, которые могут проявиться только в школьном возрасте, могут иметь большое влияние на успеваемость в школе и социальную адаптированность и негативно влиять на качество жизни. Если отставание у детей в пренатальный период было диагностировано ранее 26 недель беременности, то в возрасте 5–11 лет у них были трудности в усвоении программы школьного образования [15]. Патогенетический механизм развития таких осложнений связан со структурными изменениями, такими как сокращение серого вещества коры головного мозга и объема гиппокампа. Эти макроструктурные изменения связаны с микроструктурными и метаболическими изменениями. Различия в когнитивных функциях сильнее выражены у мальчиков, которые, возможно, были особенно уязвимы к влиянию ЗРП. Интеллектуальное развитие в возрасте 7 лет было существенно ниже у тех детей, у кого антенатально были выявлены нарушения кровотока в аорте. У детей, рожденных с ЗРП, но имевших внутриутробно нормальные показатели кровотока, в большинстве случаев IQ не был изменен [13]. Аналогичные данные получены и в исследовании Tideman E. и соавт. (2007) группы подростков 18 лет, рожденных с ЗРП и имевших нарушения фетоплацентарного кровотока [23].

В последние годы активно обсуждается вопрос об особенностях полового развития детей, родившихся с ЗРП. При комплексном обследовании физического и полового развития подростков, родившихся с признаками ЗРП, в возрасте 7–17 лет выявлено отставание в физическом развитии девочек на 1–1,5 года. Только к 15 годам физическое развитие у них приближается к норме. Нередко выявляются различные скелетные диспропорции, а также значительные отклонения в становлении половой системы. У девочек с выраженной гипотрофией при рождении инфантильный морфотип отмечается в 2 раза чаще, они отличаются меньшими размерами таза (d. cristarum и с. externa), также у них отмечено замедление темпов, последовательности и интенсивности появления вторичных половых признаков и задержка становления менструальной функции и ее нарушения. В исследовании Н. А. Жерновой и соавт. (1990) при изучении девочек, родившихся с ЗРП, обнаружены более высокие концентрации фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола по сравнению со сверстницами контрольной группы, которые, вероятно, обуславливают у них более раннее наступление менархе. В позднем пубертате происходит истощение резервных адаптационных возможно-

стей в становлении гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с последующим развитием гипофункции яичников и нарушением менструальной функции. При ЗРП имеет место недоразвитие внутренних органов. Важным наблюдением В.Д. Петерсон (2004) явилось то, что у девочек-подростков, рожденных с малой массой тела, в 15–17 лет размеры матки и яичников были значимо меньше, чем у сверстниц, родившихся с нормальной массой тела. Было обнаружено существенное снижение числа преантральных фолликулов в яичниках у плодов женского пола с ЗРП, что предполагает преждевременное истощение яичников и различные нарушения репродуктивной функции у них. У мальчиков также установлена задержка становления половой функции [8].

Концепция происхождения взрослых болезней предполагает, что условия антенатальной жизни плода могут запрограммировать спектр неблагоприятных отдаленных последствий у взрослых. Независимо от этиологии низкий вес при рождении увеличивает риск отсроченных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые болезни, нарушение толерантности к глюкозе, нейропсихические отклонения и проблемы поведения, аутизм и астма [21].

В некоторых случаях нарушение поступления питательных веществ программирует зародыш на развитие повышенного аппетита, и как следствие возникновение тучности, гипертонии и диабета у взрослых. Связь неадекватного программирования с болезнями взрослых назвали «гипотезой Баркера». Гипотеза Баркера утверждает, что зародыш с недостатком питания запрограммирован на формирование «запасливого фенотипа». При адекватном поступлении питательных веществ в постнатальном периоде организм запасает их с формированием метаболического синдрома, из-за изменений в механизмах регуляции гомеостаза. Ожирение обусловлено изменениями в регулировании аппетита и увеличением адипогенеза. Лептин — первичный фактор насыщения. У новорожденных с ЗРП отмечено низкое его содержание в плазме пуповинной крови, тогда как в тканях плаценты экспрессия мРНК лептина увеличена [13].

На сегодняшний день выявлены нарушения регуляции экспрессии генов и различные функциональные нарушения в отдельных тканях и органах (в том числе печени, в скелетных мышцах, поджелудочной железе, почках и костях), которые предшествуют и являются потенциально способствующими развитию целого ряда заболеваний у взрослых. Взятые вместе, эти изменения определяют преждевременное старение

фенотипа, что приводит к повышенному риску преждевременной смерти. Дисрегуляция эпигенома может объяснить изменения, которые передаются от родителей к клеткам потомства при ЗРП на протяжении всей жизни. Стволовые клетки выступают в качестве хранителей эпигенома для того, чтобы какие-либо изменения сохранились в большинстве тканей в течение всей жизни организма. Гемопозитические стволовые (CD34+) клетки являются одним из наиболее характерных типов стволовых клеток, кроме того, они доступны для получения из пуповинной крови. Эти стволовые клетки полипотентны для клеток-предшественников клеток иммунной системы, которая сама по себе способствует воспалению, развитию и прогрессированию сахарного диабета (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании Francine Einstein и соавт. (2010) выявлено, что нарушение метилирования цитозина ДНК в полипотентных гемопозитических (CD34+) стволовых клетках и клетках-предшественниках из пуповинной крови новорожденных возникает в ответ на ЗРП умеренной степени и с участием ограниченного числа локусов. Также были определены конкретные локусы, которые предназначены для регуляции метилирования ДНК, в частности, гена ядерного фактора гепатоцитов 4α (HNF4A), известного как ген кандидатов диабета. Таким образом, результаты исследования дают представление о потенциальном вкладе эпигеномной регуляции в возникновение диабета 2-го типа [14].

Гипертония наиболее связана с изменениями в развитии почек и кровеносных сосудов. Связь между ЗРП и повышенным кровяным давлением в детстве и у взрослых была широко продемонстрирована всему миру в 1996 году в обзоре на основе 34 исследований с участием более 66 000 людей всех возрастов, когда была определена обратная взаимосвязь между весом при рождении и систолическим артериальным давлением в детском и взрослом возрасте. Аналогичный обзор в 2001 году на основе 27 независимых наблюдательных исследований свидетельствует также о наличии обратной связи между весом при рождении и диастолическим артериальным давлением [13].

Почки восприимчивы к ЗРП вследствие более короткого периода нефрогенеза, ведущего к развитию почечной недостаточности. Почка с уменьшенным числом нефронов имеет уменьшенный резерв для адаптации к условиям среды и компенсации функций при поражении. Снижение числа нефронов приводит к врожденному снижению клубочковой фильтрации, в то время как

почечный кровоток в клубочках увеличивается. Согласно гипотезе гиперфльтрации, происходит клубочковая гипертония и гипертрофия, что приводит к системной гипертензии вследствие повышения активности ренин-ангиотензиновой системы, что является собой компенсационный механизм при уменьшении числа нефронов для поддержки нормального уровня фильтрации, а также повышению реабсорбции натрия и повреждению клубочков, вызванные альбуминурией и гломерулосклерозом [13]. Исследование Stein Hallan и соавт. (2008) выявило снижение клиренса креатинина у взрослых, рожденных с низкой массой тела, причем у мужчин этот эффект выражен намного сильнее, чем у женщин [16]. Таким образом, ЗРП связана с гипертензией, особенно у мужского потомства.

Вслед за ЗРП обычно следует компенсаторный рост после рождения. Эта модель роста связана с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа, особенно, когда компенсационная фаза начинается примерно от 3 до 4 лет, увеличивая его риск в 2–3 раза. Положительная связь между задержкой роста и возникновением инсулинорезистентности сильнее проявляется у мужчин, чем у женщин. В исследованиях выявлена связь заболеваемости диабетом с постоянными и прогрессирующими изменениями в экспрессии генов. Эпигенетические нарушения происходят преимущественно возле генов, регулирующих такие процессы в поджелудочной железе, как васкуляризация,  $\beta$ -клеточная пролиферация, секреция инсулина и гибель клеток, и связаны с изменениями в экспрессии мРНК. У детей и взрослых, рожденных с ЗРП, снижена способность секретировать инсулин из-за сокращенного количества панкреатических островков. Richard M. Nicholl и соавт. (2008) выявили, что эти изменения опосредованы частично путем регулирования ангиогенеза сосудистым эндотелиальным фактором роста. Сосудистая сеть обеспечивает доставку веществ, которые определяют и поддерживают  $\beta$ -клеточную массу за счет регулирования питательных веществ и субстратов. Между тем нормальное функционирование ангиогенных факторов, необходимых для развития здоровой капиллярной сети, жизненно важно для выработки гормонов и поддержания нормального гомеостаза глюкозы [20]. Снижение способности выделять инсулин может быть связано у людей, рожденных с ЗРП, с увеличением потребности в инсулине, когда последняя превышает способность поджелудочной железы, возникает диабет. Одна из причин увеличения потребности в инсулине при ЗРП связана уве-

личением глюконеогенеза. M. G. Ross и соавт. (2008) было выявлено снижение темпов роста печени, нарушение синтеза печеночных факторов. Изменение экспрессии генов сохраняется и после рождения. ЗРП связана с гипометилированием и гиперацетилизацией ДНК в головном мозге и печени, что может быть связано с дефицитом цинка, который часто сопровождается задержку развития плода. Печеночный глюконеогенез увеличен у взрослых, рожденных с ЗРП, и это увеличение предшествует развитию гипергликемии и является относительно стойким к эффектам инсулина. Также отмечено увеличение ферментов глюконеогенеза, в том числе глюкозо-6-фосфатазы и фосфоенолпируваткарбоксихиназы 2, и значительное снижение печеночной глюкокиназы у потомства с ЗРП. Предполагается, что изменение в печеночном глюконеогенезе может быть результатом изменений во внутриклеточной передаче импульсов. Таким образом, ЗРП связана с анатомическими изменениями в панкреатических островках и с изменениями во внутриклеточной передаче импульсов. Исход этих изменений уменьшает способность человека секретировать инсулин, увеличивая потребность в нем, приводящую к нарушению толерантности к глюкозе [22]. Рост и чувствительность к инсулину модулируются печеночным инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1). Отсутствие или снижение ИФР-1 приводит к снижению антенатального роста. В исследовании A. Malamitsi-Puchner и соавт. (2007) выявлено, что в постнатальном периоде у детей, рожденных с ЗРП, происходит снижение концентрации ИФР-1 в сыворотке крови в течение первых 9 месяцев жизни, а также в подростковом возрасте, что способствует нарушению резистентности к инсулину у взрослых [19]. Таким образом, генетические факторы имеют большое значение для развития СД 2-го типа, но, несмотря на обширные исследования, выявление основных генов не было особенно плодотворным. В исследовании J. G. Eriksson и соавт. (2007) было выявлено, что полиморфизм *Pro12 Ala* (rs1801282) гена транскрипционного фактора гамма-рецептора-2, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR-гамма-2), умеренно снижающий функцию этого рецептора, является показателем снижения риска развития сахарного диабета 2-го типа, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и атеросклероза. А этот ген в свою очередь является основным фактором регуляции дифференцировки адипоцитов, а также способствует экспрессии белка, транспортирующего жирные кислоты, повышает экс-

прессию и активность ацетил-КоА-синтазы, фосфатидилинозитол-3-киназы, увеличивает экспрессию гена адипонектина, транспортера глюкозы, подавляет экспрессию гена лептина, участвует в регуляции белков, разобщающих окислительное фосфорилирование, ингибирует экспрессию в жировой ткани фактора некроза опухоли-альфа, что сопровождается снижением инсулиновой сопротивляемости и улучшением секреции инсулина бета-клетками [17].

В исследованиях M. G. Ross, M. H. Beall (2008) на моделях животных выявлено, что некоторые последствия эмбрионального программирования могут быть полностью изменены постнатально, однако в настоящее время лучшим способом избежать последствий ЗРП является предотвращение ее. Для изменения эффектов неадекватного эмбрионального программирования потребуется наличие возможности перепрограммирования этих изменений, вероятно, эпигенетическим воздействием на хроматин. Два механизма, вызывающие эпигенетические эффекты — это ДНК-метилирование и модификация гистона (ацетилирование и метилирование). Любой из этих механизмов может изменить генную экспрессию. Интересно, что фолиевая кислота, как источник метила, влияла, по крайней мере, на некоторые эпигенетические нарушения, связанные с ЗРП в экспериментальных моделях на крысах, при этом была использована доза фолиевой кислоты — 1 мг/кг, что намного превышает дозу, используемую человеком в клинической практике [22].

Таким образом, очевидно, что задержка роста плода является актуальной проблемой акушерства, неонатологии и перинатологии. Эта патология оказывает влияние на последующее развитие ребенка и становление всех функций его организма. Чем тяжелее степень задержки роста плода и гемодинамические нарушения, тем хуже не только перинатальный прогноз, но и прогноз для здоровья в отдаленном будущем. Для практики важно изыскать возможность коррекции отклонений репродуктивного потенциала подростков, который оценивается по распространенности общесоматической заболеваемости, уровню физического и полового развития, гинекологической заболеваемости, психологической готовности к половому партнерству и материнству. Дети, родившиеся с признаками задержки роста, требуют длительного диспансерного наблюдения и, при необходимости, проведения соответствующей корректирующей терапии. В этой связи требуется дальнейшее изучение вопросов этиологии, патогенеза, диагностики и акушерской тактики при ЗРП.

## Литература

1. Акушерство. Национальное руководство / Айламазян Э. К. и [др.]; ред. Айламазян Э. К. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1218 с.
2. Алиева А. А. Медико-социальные аспекты инвалидности и медицинской реабилитации детей с последствиями перинатальной ишемии мозга и задержкой внутриутробного развития: автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2008. — 17 с.
3. Баева И. Ю., Черепова Г. П., Кундик Т. А. К проблеме маловесных детей // Информационный архив. — 2009. — Т. 3, № 4. — С. 27–30.
4. Бахмутова Л. А. Комплексный подход к диагностике и коррекции задержки внутриутробного развития у новорожденных детей: автореф. дис... д-ра мед. наук. — Астрахань, 2009. — 48 с.
5. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. — М.: Status Praesens, 2011. — 688 с.
6. Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития / Бушуева Э. В. и [др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2010. — Т. 6., № 3. — С. 528–530.
7. Физиология и патология плода / Стрижаков А. Н. [и др.], ред. Стрижаков А. Н. — М.: Медицина, 2004. — 356 с.
8. Хураева А. Б. Современный взгляд на проблему синдрома задержки внутриутробного развития плода // Гинекология. — 2007. — Т. 9, № 5. — С. 40–45.
9. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction / Michael R. Skilton B. S. [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1484–1486.
10. Assessment of fetal autonomic nervous system activity by fetal magnetocardiography: comparison of normal pregnancy and intrauterine growth restriction / Akimune Fukushima [et al.] // J. Pregnancy. — 2011. — Article ID 218162.
11. Circulating levels of inflammatory markers in intrauterine growth restriction / Boutsikou T. [et al.] // Mediators Inflamm. — 2010. — Article ID790605. Epub. Jun 3.
12. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth / Morsing E. [et al.] // Pediatrics. — 2011. — Vol. 127, N 4. — P. e874–882
13. Consequences in infants that were intrauterine growth restricted / Cosmi E. [et al.] // J. Pregnancy. — 2011. — Article ID 364381.
14. Cytosine methylation dysregulation in neonates following intrauterine growth restriction / Einstein F. [et al.] // PLoS One. — 2010. — Vol. 5, N 1. — P. e8887.
15. Disproportionate intrauterine growth intervention trial at term: DIGITAT / Boers K. E. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. — 2007. — Vol. 7. — P. 12.
16. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: The Nord Trøndelag Health (HUNT 2) Study / Stein Hallan [et al.] // Am. J. Kidney Diseases. — 2008. — Vol. 51, N 1. — P. 10–20.
17. Eriksson J. G. Gene polymorphisms, size at birth, and the development of hypertension and type 2 diabetes // HJ Nutr. — 2007. — Vol. 137. — P. 1063–1065.

18. *Gortner L., Reiss I., Hilgendorff A.* Bronchopulmonary dysplasia and intrauterine growth restriction // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368, (9529). — P. 28.
19. Insulin-like growth factor (IGF)-I and insulin in normal and growth-restricted mother/Infant Pairs / Malamitsi-Puchner A. [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2007. — Article ID 42646.
20. *Nicholl R. M., Deenmamode J. M., Gamsu H. R.* Intrauterine growth restriction, visceral blood flow velocity and exocrine pancreatic function // *BMC Res Notes*. — 2008. — Vol. 1. — P. 115.
21. *Ojeda N. B., Grigore D., Alexander B. T.* Intrauterine Growth Restriction: Fetal programming of hypertension and kidney disease // *Adv. Chronic Kidney Dis.* — 2008. — Vol. 15, N 2. — P. 101–106.
22. *Ross M. G., Beall M. H.* Adult Sequelae of Intrauterine Growth Restriction // *Semin Perinatol.* — 2008. — Vol. 32, N 3. — P. 213–218.
23. *Tideman E., Marsál K., Ley D.* Cognitive function in young adults following intrauterine growth restriction with abnormal fetal aortic blood flow // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 29. — P. 614–618.

Статья представлена Н. Г. Павловой  
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

#### PERINATAL OUTCOMES AND LONG-TERM EFFECTS OF FETAL GROWTH RESTRICTION

Artymuk N. V., Trishkin A. G., Bikmetova E. S.

■ **Summary:** The article presents a review of sources concerning perinatal outcomes and long-term effects on children and adults born with intrauterine growth restriction (IUGR). Neonates with IUGR are at high risk for morbidity and mortality. The conditions of antenatal fetal life may program the range of unfavorable long-term effects in adulthood. This requires further study of the etiology, pathogenesis, diagnosis, and management of IUGR.

■ **Key words:** intrauterine growth restriction; mortality; diabetes; cardiovascular disease; metabolic syndrome.

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Артымук Наталья Владимировна* — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2. Кемеровская государственная медицинская академия. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22. **E-mail:** roddom\_kokb@mail.ru.

*Тришкин Алексей Геннадьевич* — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2. Кемеровская государственная медицинская академия. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22. **E-mail:** ale-trishkin@ya.ru.

*Бикметова Екатерина Сергеевна* — аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2. Кемеровская государственная медицинская академия. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22. **E-mail:** karpus1984@mail.ru.

*Artymuk Natalya Vladimirovna* — MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology N 2. Kemerovo State Medical Academy. Voroshilova St., 22, Kemerovo, Russia, 650029.

**E-mail:** roddom\_kokb@mail.ru.

*Trishkin Aleksey Gennadyevich* — MD, assistant. Department of Obstetrics and Gynecology N 2. Kemerovo State Medical Academy. Voroshilova St., 22, Kemerovo, Russia, 650029.

**E-mail:** ale-trishkin@ya.ru.

*Bikmetova Ekaterina Sergeevna* — aspirant. Department of Obstetrics and Gynecology N 2. Kemerovo State Medical Academy. Voroshilova St., 22, Kemerovo, Russia, 650029.

**E-mail:** karpus1984@mail.ru.