

Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України

Міністерство охорони здоров'я України

Сумський державний університет

Медичний інститут

УДК:618.33-007.12-07-084-085:[612.65+616-007.12-053.2](043.3)

Заєць Катерина Володимирівна

**ЗАТРИМКИ РОЗВИТКУ ПЛОДА ПРИ НЕДОНОШЕНІЙ
ВАГІТНОСТІ**

14.01.01 - акушерство і гінекологія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступня магістра

Науковий керівник:

Доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри акушерства та
гінекології

Бойко Володимир Іванович

Суми – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3	
ВСТУП	4	
РОЗДІЛ I - ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ		
1.1 Актуальність	5	
1.2. Етіологія та патогенез ЗВУР плода	6	
1.3 Вплив ЗВУР на адаптацію та захворюваність	12	
РОЗДІЛ II - МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ		
2.1. Клінічний метод	15	
2.2. Статистичні методи	17	
2.3 Метод математичного моделювання та прогнозування розвитку варіанта ЗВУР	18	
РОЗДІЛ III - КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ЇХ МАТЕРІВ		
3.1. Клінічна характеристика здорових новонароджених та їх матерів.....	20	
3.2. Особливості клінічного стану новонароджених дітей зі ЗВУР та їх матерів	21	
РОЗДІЛ IV - МЕТОДИ ПРОГНОЗУВАННЯ ВАРІАНТУ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА		30
ВИСНОВКИ.....	41	
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	42	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

СЗРП – синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода

ВВР – вроджені вади розвитку

ЦНС – центральна нервова система

НС – нервова система

ФПН – фетоплацентарна недостатність

ССС – серцево-судинна система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

СЗП – ступінь зрілості плаценти

ФПК – фетоплацентарний комплекс

J(x) – інформаційна цінність ознаки;

P(xj/A1) – умовна ймовірність інформаційної групи j ознаки x в сукупності новонароджених залежно від варіанту (A1);

P(xj/A2) – умовна ймовірність інформаційної групи j ознаки x в сукупності здорових A2 (групі порівняння).

ПК(xj) – прогностичний коефіцієнт інформаційної групи j ознаки x;

ВСТУП

Проблемі діагностики та прогнозування варіанту розвитку ЗВУР сьогодні приділяється значна увага, оскільки зазначена патологія є однією з основних причин перинатальної й дитячої смертності.

Причинами ЗВУР можуть бути низка патологічних зрушень, обумовлених різними захворюваннями матері, а також ускладненнями вагітності. Багатофакторність етіології та патогенезу цього синдрому визначає частоту й складність цієї патології, а також відсутність методик для прогнозування варіанту ЗВУР.

Дотепер діагностика синдрому викликає певні труднощі. Розробка нових методів ранньої діагностики затримки розвитку плода створює передумови для її профілактики й терапії на ранніх етапах виникнення.

Мета дослідження – удосконалити та доповнити методи профілактики та діагностики ЗВУР плода на основі сучасного медико-статистичного та математичного прогнозування.

Встановлена мета реалізована шляхом вирішення таких *задач*:

1. Провести аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого у разі розвитку ЗВУР.
2. Визначити частоту та основні фактори, які сприяють виникненню ЗВУР плода.
3. Розробити алгоритм індивідуального прогнозування виникнення різних варіантів затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Об'єкт дослідження: стан новонароджених зі ЗВУР, вагітність у матерів цих дітей.

Предмет дослідження: фактори ризику виникнення варіанту ЗВУР плода та його прогнозування.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, медико-статистичного та математичного прогнозування.

РОЗДІЛ I

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Актуальність

Проблема порушення внутрішньоутробного росту і розвитку плода залишається однією з актуальних в сучасному акушерстві та перинатології. Значимість даної патології визначається великою питомою вагою її в структурі перинатальної смертності та неонатальної захворюваності [1, 2], а також несприятливим медико-біологічним і соціальним прогнозом в майбутньому [3]. Наслідки перенесеного тривалого внутрішньоутробного страждання плода обумовлюють в постнатальному періоді порушення адаптації, зниження опірності організму немовляти, можуть привести до відхилення фізичного, соматичного і нервово-психічного розвитку в подальшому [4-10]. Тому профілактика перинатальної патології, турбота про здоров'я майбутнього покоління є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини [2, 3, 10]. У вирішенні даної проблеми важливе значення мають, перш за все, своєчасна діагностика патологічних станів, які виникають у плода до його народження, цілеспрямована і комплексна їх терапія [11].

Останнім часом проблема затримки внутрішньоутробного розвитку та росту (ЗВУР) набуває все більше актуальності. Частота ЗВУР складає від 4-8% у розвинених країнах до 6-30% в країнах, що розвиваються, ЗВУР мають 20% мертвонароджених [2, 12-14]. Перинатальна смертність серед дітей зі ЗВУР в 4-8 разів вища, ніж у дітей з нормальними показниками фізичного розвитку [15]. Ризик перинатальної захворюваності у разі ЗВУР становить 7-36% [12, 15]. У половини новонароджених, що вижили, реєструються тяжкі гострі та хронічні захворювання [15].

В літературі [2, 3, 5, 6, 8, 10-12, 15, 16], зустрічаються різні терміни для визначення зазначеної патології: гіпотрофія і дистрофія плода,

ретардація плода, „затримка утробного розвитку плода (ЗУРП)”, „утробна гіпотрофія”, „плід з низькою масою тіла”, „small for gestational age (SGA)”, „intrauterine growth retardation (IUGR)”, „синдром затримки утробного розвитку плода (СЗУРП)”, „синдром, який представляє собою результат складної полікаузальної реакції плода і плаценти, що виникає при різноманітних патологічних станах материнського організму” [4, 7, 10, 13, 17- 19]. Більшість авторів віддають перевагу терміну „затримка утробного розвитку плода” [1-3, 11,20]. Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР або ЗВРП) відображає патологію з боку самого плоду, а також результат впливу на його розвиток факторів під час вагітності. Термін „ЗВУР” використовують для позначення хронічного розлади харчування плоду, що супроводжується затримкою його внутрішньоутробного розвитку, відставанням фізичних параметрів, клінічної та функціональної незрілості ряду органів і систем, зниженням імунологічної реактивності і метаболічними розладами [17, 18].

Закордонні дослідники, як правило, для встановлення діагнозу ЗВУР плода використовують процентильні криві [21, 22]. Очевидно, що будь-який фетометричний параметр, в тому числі і маса плода, має певні і достатньо широкі нормативні кордони. Коливання значень в межах цих кордонів не може розцінюватися як патологія. У всіх закордонних публікаціях діагноз ЗВУР плода (в залежності від її форми) визначається значенням тих чи інших фетометричних параметрів менше 10-го процентиля [23 - 25].

1.2 Етіологія та патогенез ЗВУР плода

Групу високого ризику по виникненню ЗВУР плода складають юні першороділлі у віці 15-17 років [1, 18, 26]. Це пов'язано з анатомічною і функціональною незрілістю організму.

Більшість закордонних авторів [22, 27-29] відмічають зростання частоти народження дітей з малою масою тіла у жінок з низьким економічним рівнем життя. Правильне харчування вагітної є одним з важливих факторів, які впливають на розвиток плода [17, 30]. Недостатнє або неадекватне харчування (низька енергетична цінність їжі, одноманітність харчування, недостатнє вживання з їжею білків і вітамінів) призводить до виникнення ЗВУР плода [17, 30-32].

Крім того, виявлена чітка залежність між масою тіла жінки до настання вагітності, прибавкою маси тіла під час вагітності і масою тіла новонародженого [14, 31, 33, 34]. Частота ЗВУР плода збільшується в групі жінок із середнім зростом, але низькою початковою масою тіла (менше 50 кг) і прибавкою у масі за час вагітності менше 7 кг [3, 12, 35].

Певний вплив на розвиток вагітності і частоту виникнення ЗВУР мають професія і професійні шкідливості [16, 17, 36]. Патологія частіше виявляється у жінок інтелектуальної праці і студентів вищих навчальних закладів, що пов'язано зі значним емоційно-психічним напруженням під час вагітності.

Несприятливо діє алкоголь на організм плода [16, 17, 36-38], призводячи до виникнення комплексу патологічних змін під назвою „алкогольний синдром плода”. Він характеризується затримкою розвитку плода, вродженими вадами скелету, серця і статевих органів [39-42], дисморфогенезом кісток лицьового черепа, порушенням психічного розвитку дитини [43]. Вплив алкоголю на плід залежить від тривалості вживання і кількості спиртних напоїв. Найбільш чутливим є мозок плода, особливо в I триместрі вагітності. Дія алкоголю в цей період викликає формування вад розвитку центральної нервової системи. Вживання алкоголю в II половині вагітності призводить до порушення постачання плода киснем, білками, вуглеводами і жирами, що спричинює виникнення ЗВУР. Патологічний ефект посилюється у разі порушення всмоктування білків в організмі матері, погіршення функціонального стану печінки,

зменшення трансплацентарного транспорту амінокислот від матері до плода [16, 17, 36-38, 43-45].

ЗВУР плода спостерігається у матерів, які палили цигарки протягом вагітності [46, 47]. Ступінь його розвитку прямо пропорційна кількості випалених цигарок. Нікотин вільно проникає через плацентарний бар'єр [48], підвищує артеріальний тиск і викликає тахікардію у плода. Двоокис вуглецю, що накопичується при цьому, знижує транспортну функцію крові плода і погіршує постачання кисню до різних органів і тканин. У жінок, що палять, знижується в крові рівень вітаміну С, фолієвої кислоти і інших факторів, які необхідні для обміну речовин і тканинного росту [48-50].

Приблизно 50% новонароджених, матері яких під час вагітності вживали наркотики, мають низьку масу тіла [46, 49, 51]. Наркотичні речовини викликають тяжкі неспецифічні зміни в судинах плаценти, призводячи до їх спазму, і знижують плацентарну перфузію [48, 50, 52, 53].

Значне місце серед причин виникнення затримки розвитку плода відводиться соматичним факторам ризику [54]. Проблема інфекційних захворювань при вагітності залишається однією із найбільш актуальних в акушерстві. Перенесені вагітною інфекції, особливо в ранні терміни, безумовно впливають на розвиток плода. Діапазон змін досить широкий: від формування грубих вад розвитку до незначних локальних проявів, які практично не впливають на загальний стан новонародженого [46, 48, 55]. Вади розвитку плода можуть формуватися при виникненні інфекційного процесу в ранні терміни вагітності, при цьому чим менший строк вагітності, тим вища частота вад розвитку. При захворюванні до 4 тижнів вагітності вроджені вади розвитку відмічаються в 50% випадків, 5-8 тижнів – 25%, 9-12 тижнів – 10% і в 13-16 тижнів – в 2-3% [55, 56, 57]. Інфекції, які діагностуються в II триместрі вагітності, несприятливо впливають на розвиток нервової системи плода [43], а також пригнічують розмноження, ріст і диференціацію клітин, що призводить до ЗВУР. Інфекції, які виникають в III триместрі вагітності, в більшій мірі

впливають на постнатальний розвиток дитини [4, 41, 43, 58]. Вираженість реакції на інфекційний чинник як материнського організму, так і організму плода, залежить від багатьох факторів: виду збудника, його вірулентності, стану захисних механізмів у матері і плода. У 10% дітей, матері яких перенесли інфекційні захворювання під час вагітності, при народженні має місце затримка розвитку. Частота ЗВУР при інфекційному ураженні тісно пов'язана з видом збудника. Наприклад, при краснусі вона може сягати 60%, а при цитомегаловірусній інфекції – 40% [59].

Екстрагенітальні захворювання також негативно впливають на ріст і розвиток плода. Несприятлива дія на плід визначається характером екстрагенітального захворювання і тяжкістю його перебігу. Крім того, екстрагенітальні захворювання є фоном, на якому виникають ускладнення вагітності (гестози [60], загроза переривання вагітності тощо), що збільшує ризик виникнення затримки розвитку плода [12, 60, 61]. Хронічні захворювання бронхів і легень є потенційними факторами ризику виникнення ЗВУР, оскільки можуть призводити до хронічної гіпоксії і метаболічних зрушень в організмі жінки [62]. Однак, при тяжких захворюваннях дихальної системи і значній гіпоксії частіше має місце передчасне переривання вагітності [63].

За захворювання органів травлення викликають порушення засвоювання їжі і при тривалому і тяжкому перебігу призводять до різних метаболічних зрушень в організмі матері, а також до погіршення транспорту поживних речовин до плода [31, 64].

За захворювання нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит, сечокам'яна хвороба та інші) досить часто призводять до виникнення ЗВУР [18]. Провідними патогенетичними факторами при цих захворюваннях є артеріальна гіпертензія, протеїнурія і метаболічні порушення [65, 66].

Ранній гестоз та загроза переривання вагітності також відноситься до факторів ризику виникнення ЗВУР [60, 66]. Нерідко вони є результатом ендокринних порушень, які впливають на функцію плаценти і призводять

до порушення матково-плацентарного кровотоку і метаболізму в плаценті [65, 67-70]. Ризик виникнення ЗВУР збільшується в декілька разів при багатоплідній вагітності [68, 71].

Однієї з найбільш частих причин ЗВУР є фетоплацентарна недостатність, пізні гестози, особливо їх поєднані форми, які виникають на фоні захворювань нирок, судин, серця [72].

В останні роки відмічається чітка тенденція до зростання ФПН, яка має пріоритетне місце в патогенезі ЗВУР [72, 73]. Даний клінічний синдром відображає наслідок несприятливої дії різноманітних факторів, що призводить до порушення функціонального стану ФПК і діагностується практично у кожній третій вагітній [72-75].

Отже, багатофакторність ЗВУР реалізується через хронічну плацентарну недостатність [76], яка призводить до розвитку хронічної гіпоксії плода й затримки його розвитку.

На сьогоднішній день існує альтернативна теорія розвитку ЗВУР плода– „порушення клітинного росту”. Ріст плода розподіляють на три фази [1, 18, 77]. Перша фаза, від запліднення до початку другого триместру, включає гіперплазію клітин – збільшення кількості клітин в усіх органах. Друга фаза характеризується як гіперплазією, так гіпертрофією клітин і супроводжується ростом органів плода. Після 32 тижнів починається третя фаза росту – фаза гіпертрофії клітин. Швидко зростає розмір клітин, і плід може набирати до 200 г маси на тиждень [26, 78, 79].

У разі патологічної дії у гіперпластичну фазу клітинного росту розвивається абсолютне зменшення числа клітин, яке при подальшому розвитку плода не відновлюється. Результатом є зміна всіх фетометричних параметрів плода. Число клітин в органах, у тому числі і головному мозку, знижується на 15-40%. Така форма затримки носить назву симетричної. В експериментальних умовах симетрична форма ЗВУР розвивається у разі різкого обмеження споживання тваринних білків і енергетичної цінності

їжі. У реальних умовах ця форма генетично детермінована чи пов'язана із перинатальною інфекцією, дією хімічних речовин [38, 80, 81], коли етіологічний фактор діє у період органогенеза плода.

Якщо патологічний фактор діє у більш пізні фази клітинного росту відбувається зменшення розмірів клітин, але не їх кількості. Асиметрична форма ЗВУР у експериментальних умовах розвивається при зниженні матково-плацентарного кровообігу, яке досягається шляхом перев'язки маткових артерій чи при утриманні тварин в умовах гіпоксії у другій половині вагітності. В клінічній практиці найбільш частою причиною асиметричної форми ЗВУР є екстрагенітальні захворювання і ранні гестози [17, 18, 26, 61, 82, 83].

В англійській літературі розрізняють симетричний і асиметричний варіанти ЗВУР [70, 71, 78, 84, 85]. У неонатальній практиці в діагнозі пропонують виділяти наступні клінічні варіанти ЗВУР: гіпотрофічний, гіпопластичний і диспластичний, етіологічні фактори, ступінь тяжкості, перебіг пологів і неонатального періоду. Подібний клінічний підхід дозволяє більш детально обґрунтувати діагностичні й необхідні лікувальні заходи [78, 86].

З урахуванням клінічних показників розрізняють три варіанти затримки внутрішньоутробного розвитку гіпотрофічний (зниження маси тіла при нормальній довжині, формується наприкінці вагітності у разі порушень матково-плацентарного кровообігу); гіпопластичний варіант (рівномірне відставання росту і маси плода, формується з перших тижнів гестації); диспластичний (дисморфогенез) [11].

Отже, екстрагенітальні захворювання матері, неповноцінне харчування, акушерська патологія, реалізуються через різні патогенетичні механізми й призводять до різних варіантів ЗВУР.

1.3 Вплив ЗВУР на адаптацію та захворюваність

Для новонароджених зі ЗВУР характерним є порушення адаптації до умов позаутробного життя. Типовими ускладненнями раннього неонатального періоду є асфіксія та симптоми хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, синдром аспірації меконію, синдром персистуючої фетальної циркуляції, гіпотермія, поліцитемія, гіпокальціємія, геморагічна хвороба новонароджених та внутрішньочерепні крововиливи, гіпербілірубінемія, нашарування вторинних інфекцій, порушення неврологічного статусу [31, 43]. У пізньому неонатальному періоді такі діти схильні до анемії, повторних інфекцій, дисбактеріозу. У них частіше виявляють постгіпоксичні ураження ЦНС [43]. Серед дітей зі ЗВУР частіше зустрічається відставання у нервово-психічному розвитку. Це пов'язано як із незрілістю структур головного мозку, так і з більшою частотою у цій групі дітей перинатальних уражень ЦНС [41, 43].

У дітей зі ЗВУР вже в ранньому віці виявляються особливості клінічних проявів патології нервової системи (більш часте поєднання декількох неврологічних синдромів, рання поява і тривале збереження синдрому рухових порушень, затримка психомоторного розвитку) [4, 5, 7, 41, 87]. Встановлена чітка залежність зниження інтелекту в ранньому дитинстві від варіанту ЗВУР та ступеня внутрішньоутробних гемодинамічних порушень.

Недостатня маса тіла при народженні є фактором ризику формування кардіо- васкулярної патології у подальшому житті [4, 5, 7, 9, 10, 41]. Встановлено, що дефіцит маси тіла при народженні може поєднуватися зі зниженням кількості кардіоміоцитів [41].

У дорослих, що народилися з малою масою тіла, відмічаються більш високі цифри систолічного та діастолічного артеріального тиску [3, 6, 10].

Доведено, що мала маса тіла при народженні може асоціюватися з підвищеним ризиком смерті від серцево-судинної патології [41]. Такий ризик стосується як дорослих, так і дітей раннього віку. Прикладом такого летального ризику у немовлят може бути синдром раптової смерті [88]. При автопсії раптово померлих дітей виявляються ознаки, що відображають порушення диференціювання тканин. Саме такі ознаки типові для дітей, які народилися з малою масою.

У дітей зі ЗВУР значно знижені захисні реакції. Вони достовірно частіше хворіють на інфекційні захворювання протягом першого року життя [4, 6, 8, 9].

У новонароджених і дітей першого року життя, що народилися із гіпотрофією різного ступеня, виявлені функціональні зміни гіпофізарно-тиреоїдної системи. При цьому ступінь тяжкості гормональних порушень щитоподібної залози була прямо пропорційна дефіциту маси тіла при народженні [9, 69]. Особливо велика роль гормонів щитовидної залози в період внутрішньоутробного й раннього постнатального життя. Тиреоїдні гормони мають анаболічний ефект, що антенатально реалізується через вплив на формуванні плода (ембріо- і фетогенез) та його мозку. У дитячому віці найбільш важливою дією тиреоїдних гормонів є також анаболічний ефект. Але на відміну від анаболічних гормонів, тиреоїдні гормони не тільки контролюють лінійний ріст, скільки регулюють процеси диференціювання тканин.

Надзвичайно важливим у профілактиці та лікуванні ЗВУР плода є своєчасна діагностика [58, 77] і терапія екстрагенітальних захворювань жінок і ускладнень вагітності, які супроводжуються порушенням матково-плацентарно-плодового кровотоку [89] і гіпоксією плода [3, 11]. Профілактика, контроль та лікування внутрішньоутробних інфекцій також сприяють попередженню затримки внутрішньоутробного розвитку плода [11]. Роз'яснення вагітній жінці значення раціонального харчування, ролі

шкідливих звичок у формуванні плоду і дитини є обов'язковими темами бесід в жіночій консультації.

Лікування ЗВУР має бути комплексним і проводитись індивідуально, залежно від етіологічного фактору, патогенетичного варіанту, ступеня тяжкості та індивідуальної чутливості організму вагітної до застосованих заходів [90].

РОЗДІЛ II

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічний метод

З метою вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок зі ЗВУР проаналізовано 121 картка вагітних. Особлива увага приділялась скаргам та клінічним проявам, що стосуються проблеми ЗВУР.

Клінічний метод дослідження використовувався у всіх дітей цих жінок під час їх перебування в Сумському міському пологовому будинку. Частина цих дітей (16%) для подальшого лікування та реабілітації була переведена у відділення патології новонароджених дітей (ВПН) Сумської обласної дитячої клінічної лікарні (СОДКЛ), де проводилося подальше їх виходжування та лікування. Для основної частини дітей (84%) спостереження та обстеження проводились в умовах консультативної поліклініки СОДКЛ. Усі новонароджені обстежувались за загальноприйнятою схемою: стан здоров'я матері, акушерський анамнез, перебіг вагітності та пологів; антропометричні показники при народженні та протягом неонатального періоду, визначення гестаційного віку та морфофункціональної зрілості; щоденне спостереження від моменту народження до виписки з пологового будинку. Проводилась оцінка загального стану, соматичного та неврологічного статусу, реєструвався добовий приріст маси тіла та інші антропометричні показники. У дітей досліджували загальний аналіз крові і сечі, загальний білірубін крові та його фракції, глюкозу крові. За показаннями проводили бактеріологічний посів калу, крові, виділень з вогнищ запалень, виконували ультразвукове дослідження різних органів та систем, а також рентгенологічне обстеження органів грудної клітки.

Нами обстежено 121 вагітна жінка та таку саму кількість їх дітей в періоді неонатального розвитку. До основної групи увійшли 93 вагітні жінки, в яких діагностовано синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Відповідно до мети та завдань обстеження, виділили групи жінок, та їх новонароджених з ознаками ЗВУР: 30 жінок – з гіпопластичним варіантом ЗВУР плода, 43 жінки – з гіпотрофічним варіантом та 20 жінок з диспластичним варіантом ЗВУР.

Групу порівняння склали 28 здорових жінок, а також їх новонароджені без клінічних проявів ЗВУР.

Додатково проаналізовано архівний матеріал: 121 історія пологів, 121 картка новонароджених.

Клінічне обстеження проводилось з урахуванням даних акушерського та гінекологічного анамнезу матерів, особливостей перебігу вагітностей, вивчення історій пологів, карток новонароджених, об'єктивного статусу дітей, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження. До клінічних методів дослідження входило визначення строку гестації та антропометричне обстеження новонароджених (маса та довжина тіла, обвід голівки та грудної клітки, масо-ростовий показник). Визначали стан трофіки шкіри, ступінь вираженості підшкірно-жирової клітковини та тургору м'яких тканин. Враховували зміни в функціональному стані нервової системи (м'язова дистонія, стан рефлекторної діяльності), дихальної та серцево-судинної систем. Першочерговим критерієм наявності ЗВУР було зменшення маси тіла порівняно з нормальними параметрами цього показника відповідно гестаційного віку.

До групи дітей із ЗВУР за гіпотрофічним типом відносили новонароджених із зниженими показниками маси тіла на 1,5 та більше сигм при нормальній або дещо зменшеній довжині тіла. Клінічний стан таких дітей проявлявся блідістю шкіри з дифузним пластинчатим луценням, м'язовою дистонією, стоншенням підшкірно-жирової

клітковини, схильністю до порушення терморегуляції. Також була наявна сухість шкіри, зниження її еластичності, тургору тканин, поява в'ялих поперечних складок на кінцівках, схильність до більшої втрати первинної маси тіла, тривала транзиторна жовтяниця, сповільнене загоєння пупкової ранки.

У дітей із ЗВУР за гіпопластичним типом поряд з дефіцитом маси тіла відмічалось зменшення довжини тіла, відносно пропорційне зменшення параметрів фізичного розвитку. Шкіра у дітей цієї групи характеризувалася блідістю з наявністю лущення, сухістю, значним зниженням тургору тканин. Спостерігались також прояви нервово-рефлекторного збудження, порушення терморегуляції, симптоми внутрішньоутробної гіпоксії, іноді судоми, респіраторні порушення, набряки, геморагічний синдром.

У недоношених дітей з ознаками ЗВУР маса тіла була менша, ніж необхідна до терміну вагітності. Ознаки недоношеності (функціональна та морфологічна незрілість основних систем організму, функціональна недостатність процесів саморегуляції та гомеостазу) поглиблювалися проявами ЗВУР.

2.2. Статистичні методи

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася на персональному комп'ютері Celeron-366. Використовувалися методи варіаційної статистики придатні, для медико-біологічних досліджень [83, 84].

Для всіх показників визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m), середньоквадратичне відхилення (σ). За допомогою критерію Ст'юдента (t) визначали показник достовірності (p).

2.3 Метод математичного моделювання та прогнозування розвитку варіанта ЗВУР

Відповідно до мети і завдань дослідження використовували математично-статистичний аналіз соціально-економічних, медико-біологічних факторів ризику та результати клініко-лабораторних і інструментальних методів дослідження шляхом використання ймовірного аналізу. Методологія його є найбільш оптимальною для використання. Вона полягає в проведенні оцінки ймовірності певного переліку симптомів при різних захворюваннях з подальшим розрахунком ймовірності кожного з можливих діагнозів. Вирішення даного завдання ґрунтується на основі використання формули Байєса та основних її алгоритмів, що дає змогу розрахувати та оцінити ймовірність кожного з можливих захворювань чи ускладнень за комплексом симптомів у конкретного пацієнта.

При уважному підрахунку інформативності цих факторів нами було відібрано 15 показників. Інші 29 ознак у вагітних з подальшого аналізу було виключено. Інформативність обраних факторів оцінювали за інформаційною мірою Кульбака. При побудові діагностичної моделі параметри з низьким рівнем інформативності не використовувалися.

Оцінка проводилась за наступною формулою:

$$J(x) = 100 \lg \frac{P(x_j/A1) - P(x_j/A2)}{P(x_j/A2)}$$

де: $J(x)$ - інформаційна цінність ознаки;

$P(x_j/A1)$ - умовна ймовірність інформаційної групи j ознаки x в сукупності новонароджених залежно від варіанту ($A1$);

$P(x_j/A2)$ - умовна ймовірність інформаційної групи j ознаки x в сукупності здорових $A2$ (групи порівняння).

Групи високого ризику за окремими ускладненнями формувалися на основі розрахунку прогностичних коефіцієнтів (ПК) для кожної інформаційної групи. При цьому нами використана методика неоднорідної послідовної процедури, що базується на послідовному аналізі Вальда:

$$PK(x_j) = 100 \lg \frac{P(x_j / A_1)}{P(x_j / A_2)}$$

де: $PK(x_j)$ - прогностичний коефіцієнт інформаційної групи j ознаки x ;

$P(x_j/A_1)$ - умовна ймовірність інформаційної групи j ознаки x в сукупності новонароджених з різними варіантами ЗВУР (A_1);

$P(x_j/A_2)$ - умовна ймовірність інформаційної групи j ознаки x в сукупності новонароджених, котрі не мали певної патології (A_2).

Заключне використання факторів ризику має обов'язково бути комплексним.

Практичне застосування прогностичних коефіцієнтів проводилось з використанням формалізованих облікових документів, де є інформація про наявність та характер конкретних чинників, рівню кожного з яких відповідає певне значення прогностичного коефіцієнту. Оцінка груп ризику проводилась на основі визначення підсумку окремих прогностичних коефіцієнтів, сума яких порівнюється з табличними значеннями при вірогідності пропуску групи високого ризику на рівні не більше 0,05 (похибка першого роду), та помилкового віднесення групи мінімального низького до групи високого ризику не більше 0,2 (похибка другого роду). Порогові табличні значення прогностичних коефіцієнтів при вищезазначених рівнях похибок складають від -96 до +144. При досягненні верхнього порогу оцінювана група новонароджених відносилась до контингенту високого ризику, а при досягненні нижнього - до контингенту мінімального ризику виникнення окремих патологічних проявів.

Числова межа між пороговими значеннями була пропорційно розділена на 3 приблизно рівні частини: від -96 до -16 (групи зниженого ризику), від -15,9 до +64 (група середнього ризику) і від +64,1 до +144 (група підвищеного ризику), що дає можливість більш диференційовано підходити до планування профілактичних заходів.

РОЗДІЛ ІІІ

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ЇХ МАТЕРІВ

3.1. Клінічна характеристика здорових новонароджених та їх матерів

Обстежено 28 здорових новонароджених дітей (16 хлопчиків і 12 дівчаток), а також їх матері. Маса тіла дітей при народженні становила $(3580 \pm 82,59)$ г, довжина тіла – $(51,5 \pm 0,65)$ см, окружність голови досягала $(35,1 \pm 0,42)$ см, окружність грудної клітки – $(34,6 \pm 0,28)$ см, коефіцієнт маса-зріст був $68,7 \pm 1,23$. За шкалою Апгар оцінку 7-8 балів на 1-й та 5-й хвилині отримали 7,14% (2) дітей, а решта 92,86% (26) – відповідно 8-9 балів. Обвиття пуповини навколо шиї та тулуба мало місце у 7,14% (2) дітей.

Грудне вигодовування розпочато у першу добу життя у всіх дітей. Під час обстеження цих дітей шкірні покриви і видимі слизові були чистими і мали блідо-рожевий колір. Еластичність шкіри, тургор тканин і тонус скелетних м'язів були у задовільному стані. Патологічних відхилень з боку внутрішніх органів не виявлялося. Ознаки морфофункціональної незрілості, стигми дизембріогенезу не визначалися.

Транзиторна втрата початкової маси тіла не перевищувала 5% і спостерігалася не більше 5-6 діб. На момент виписки з пологового будинку 89,29% (25) новонароджених відновлювали свою початкову масу.

У задовільному стані на 5-ту добу життя з пологового будинку виписано 92,86% (26) новонароджених, решта 7,14% (2) – на 7-му добу.

Середній вік обстежених жінок становив $(23,8 \pm 1,26)$ року. Необхідно зауважити, що вперше завагітніли 60,71% (17) жінок, фонові функціональні та симптоматичні захворювання (хронічний гастродуоденіт, нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом, дифузний зоб,

бактеріальний вагіноз, пієлонефрит у стадії ремісії) були виявлені у кожній 3-ї жінки, що становить 35,71% (10). Серед ускладнень вагітності діагностували: загрозу переривання вагітності у 21,43% (6), гестоз 1-ї половини вагітності - у 10,71% (3), анемію вагітних - у 28,57% (8) обстежених.

Отже, перебіг раннього неонатального періоду у здорових новонароджених оцінювали як фізіологічну адаптацію до позаутробного життя, яка проходила без відхилень від норми. У той самий час преморбідний фон, на якому розвивалася вагітність, характеризувався екстрагенітальною патологією та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом у кожній третій жінки. Ці показники характеризують зниження резистентності організму та репродуктивного здоров'я жінок, особливо в несприятливих екологічних і соціально-економічних умовах сьогодення.

3.2. Особливості клінічного стану новонароджених дітей зі ЗВУР та їх матерів

Відповідно до мети і завдань дослідження в динаміці проведено комплексне клініко-лабораторне та функціональне обстеження 121 новонароджених із ЗВУР (основна група), що за шкалою J.L. Ballard (1979) та таблицями Г.М. Дементієвої (1984), а також Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.08.2006 № 584 [33, 39] були розподілені на групи залежно від варіанта: гіпотрофічний, гіпопластичний та диспластичний.

Усі новонароджені обстежувалися за загальноприйнятою схемою: стан здоров'я матерів, акушерський анамнез, перебіг вагітностей та пологів; антропометричні показники при народженні та упродовж неонатального періоду, визначення гестаційного віку та морфофункціональної зрілості. Оцінювали загальний стан, аналізували соматичний та неврологічний статус, захворюваність, дані

лабораторного обстеження, реєстрували добовий приріст маси тіла та інші антропометричні показники.

Діагностичне значення мали показники морфофункціональної незрілості (у порядку зменшення): зниження смоктального рефлексу, схильність до гіпотермії, більш тонке та коротке волосся на голові, м'які хрящі вушних раковин, наявність пушкового волосся.

Розподіл новонароджених за варіантом ЗВУР наведений на рис. 3.2.1.

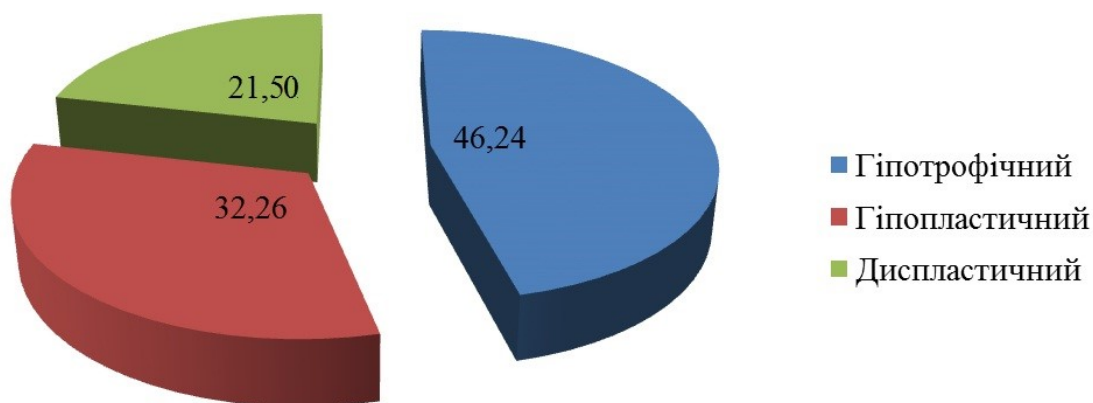


Рис. 3.2.1. Розподіл новонароджених за варіантом ЗВУР, %

Аналіз його свідчить, що найчастіше у новонароджених зустрічався гіпотрофічний варіант ЗВУР, дещо рідше два інші варіанти.

Дослідження вікових показників жінок, які народили дітей зі ЗВУР, встановлено, що значна частина з них (8,6%) були у віці до 18 років, після 36-літнього віку було 10,75%. Вік батька у 4,3% випадків був до 18 і у 20,43% - 40 і більше років. На особливу увагу заслуговує дуже низький достаток сім'ї, який спостерігався у 25,81% випадків. Сім'ї з несприятливим психологічним кліматом мали 75,27% жінок.

За характеристикою соціального статусу жінок, які мали ускладнення гестаційного процесу, привертає до себе увагу значна кількість вагітних, які страждали на нікотинуву та алкогольну залежність. Так, на тютюнопаління страждали 27,96% жінок, зловживали алкоголем – 12,9% вагітних. Важка фізична праця та професійні шкідливості відмічені

у 50,54% випадків. Низький рівень загальної та санітарної культури сім'ї відзначено у 3,23% . Багатодітні сім'ї спостерігалися у 2,15%.

На особливу увагу заслуговують дані акушерсько-гінекологічного анамнезу. Ми враховували анамнестичні дані про перебіг попередніх вагітностей та пологів у повторно вагітних жінок і відсутність перинатальних втрат. Так, пологи були першими у 30,11%, третіми і більше - у 41,94% жінок. Анамнез у 100% вагітних був обтяжений анемією та у 59,14% - хронічною ФПН. Виражений ранній гестоз спостерігався у 9,68% випадків, пізній гестоз 12,9%.

Серед гінекологічних ускладнень превалюють запальні захворювання внутрішніх статевих органів (25,81%) та захворювання, що передаються статевим шляхом, у тому числі бактеріальний вагіноз (17,2%). Як відомо, у разі хронічного запалення статевих шляхів порушуються процеси імплантації і плацентації. Формування патогенних імунних комплексів у відповідь на наявність інфекційного агента порушує функції плаценти, що спричинює виснаження компенсаторно- пристосовних реакцій, розвиток інволютивно- дистрофічних процесів з подальшим формуванням ФПН та ЗВУР плода. Таку точку зору поділяють ряд дослідників [52, 54, 83, 85].

Пріоритетне значення за частотою екстрагенітальних захворювань мають серцево-судинні захворювання, а саме вегетосудинна дистонія за гіпертонічним типом – у 37,63% вагітних. За даними [9, 49], серед причин формування ЗВУР питома вага належить серцево-судинним захворюванням вагітних, що призводить до зростання показників перинатальної захворюваності й смертності.

Патологія шлунково-кишкового тракту досить часто обтяжувала перебіг вагітності: гастродуоденіт спостерігали у 81,72% жінок, хронічний гастрит у 10,75% вагітних та хронічний холецистит у 3,23%. Ендокринні захворювання, а саме ожиріння мали 10,75%, гіперплазію щитоподібної залози – 4,3% вагітних. Патологія нирок верифікована у 19,35 % вагітних.

Перелічені вище захворювання можна розглядати як антропогенні стани, які залежать від екзогенних факторів (якість питної води, продуктів, режим праці та відпочинку, забрудненість навколишнього середовища) [42, 50, 54].

В основній групі кількість жінок, які мали в анамнезі медичні аборти, була на 50% вищою, що, очевидно, можна пояснити значною кількістю випадків незапланованої вагітності та ускладненнями, якими вони супроводжуються: загрозою переривання вагітності, багатопліддям, гестозами II половини вагітності, анеміями вагітних, наявністю інфекційних захворювань [49, 50, 54]. За наявності одного з факторів ризику розвиток ЗВУР підвищується у 2 рази, при їх поєднанні – у 5 - 8 разів [3, 10].

Частота ФПН не завжди корелює з показником частоти синдрому ЗВУР, а морфологічні зміни в плаценті, характерні для хронічної плацентарної недостатності, не завжди супроводжуються клінічними проявами порушень її функціональних властивостей [81-83]. У досліджених нами вагітних, які народили дітей зі ЗВУР, ФПН спостерігалася у 59,14% випадків.

Сукупність зазначених вище факторів є передумовою до формування і розвитку ускладнень гестаційного процесу і, як наслідок, ЗВУР плода та новонародженого.

Таким чином, аналіз частоти і характеру патології гестаційного періоду свічить про те, що в жодній вагітній не спостерігалось якогось одного ізольованого фактора, який би домінував у розвитку ЗВУР.

Клініко-статистичний аналіз показав, що серед усіх пологів, що відбулися ЗВУР відмічено як при доношеній так і при недоношеній вагітності. При недоношеній вагітності ЗВУР складає 42 випадки (35,1%), відповідно 22-28,6 тижнів – 7 випадків (17,5 %), 29-32,6 тижнів - 10 випадків (23,5 %), 33-36,6 тижнів – 13 випадків (31,2 %), 37-40 тижнів – 12 випадків (27,8 %). Аналізуючи структуру ЗВУР за формою було

встановлено, що при недоношеній вагітності асиметрична форма відмічена у 25 випадках (60,5%), а симетрична у 17 випадках (39,5%). Аналіз розподілу ЗВУР за термінами вагітності показав, що в 22-28,6 тижнів вагітності найбільшим був відсоток симетричної форми ЗВУР. Зі збільшенням терміну вагітності відсоток симетричної форми зменшувався, а відсоток асиметричної форми збільшувався. Аналізуючи результати вагітності встановлено, що завершення вагітності відбувалося у різні терміни як шляхом операції кесарського розтину, так і через природні пологові шляхи. Аналізуючи показання до операції кесарського розтину, можна дійти висновку, що у групі жінок з вагітністю 22-28,6 тижнів всі операції проводилися в ургентному порядку за суворими показаннями, яким слугували стани, що загрожували життю матері. У переважній кількості випадків (39%), причиною було передчасне відшарування плаценти, дещо менше (30,5%) – прогресування ступеня тяжкості пре еклампсії, лише у 13% випадків виявилися інші показання до операції. У групі жінок, які народили у 29-32,6 тижнів, передчасне відшарування стало причиною причиною ургентної операції кесарського розтину в меншій кількості випадків (25%), ніж серед пацієнток з меншим терміном вагітності, прогресування пре еклампсії спостерігалось частіше (28,6%). Серед показань, були стани безпосередньо пов'язані зі станом плода (29% - дистрес плода). У терміни 33-36,6 тижнів у більшості випадків показання до операції кесарського розтину став дистрес плода – (36,3 %), а передчасне відшарування плаценти та прогресування ступеня тяжкості пре еклампсії (18,6%).

Проведення ретроспективного аналізу та оцінка перинатальних ускладнень дозволили встановити, що перинатальні втрати при ЗВУР були оберно пропорційні гестаційному терміну й залежали від способу розродження. Найбільші втрати було відмічено при розродженні шляхом операції кесарського розтину у терміні 22-28,6 тижнів. Провідними причинами перинатальних втрат були глибока недоношеність,

внутрішньошлуночкова кровотеча і поширені ателектази незрілих легенів. При пологах через природні пологові шляхи також виявлена різниця між групами з різним гестаційним терміном за рівнем перинатальних втрат, найбільший відсоток яких відмічався при терміні 22-27,6 тижнів.

У жінок, які народили дітей зі ЗВУР, пологи відбувалися у терміні гестації 37-41 тиждень. Кесарів розтин був проведений у 13 вагітних (13,97%). Передчасне вилиття навколоплідних вод і тривалий безводний період спостерігалися у 24 роділь (25,8%), аномалії пологової діяльності відзначалися у 35 жінок (37,63%).

Отже, у значної частини жінок, які народили немовлят зі ЗВУР, був несприятливий перебіг пологів. Преморбідний фон, на якому розвивалася вагітність, характеризувався екстрагенітальною патологією. Під час ретельного збору анамнезу життя кожної вагітної основної групи стало відомо, що практично в кожному випадку траплялася хронічна патологія.

За даними ультрасонографії ЗВУР діагностовано лише у 29,03% (27) жінок основної групи, тобто є значні резерви для покращання ультразвукової діагностики затримки розвитку плода.

Таблиця 3.2.1

Показники фізичного розвитку новонароджених зі ЗВУР

Показник	Здорові новонароджені n= 28	Новонароджені зі ЗВУР		
		гіпотрофічний варіант n = 43	гіпопластичний варіант n = 30	диспластичний варіант n = 20
Маса тіла, г	3580 ± 82,59	2690 ± 72,4*	2442 ± 94,7*	2495 ± 64,8*
Довжина тіла, см	51,5 ± 0,65	48,8 ± 0,32*	45,1 ± 0,62*	45,4 ± 0,7*
Окружність голови, см	35,1 ± 0,42	33,1 ± 0,28*	32,3 ± 0,46*	32,6 ± 0,53*

Окружність грудної клітки, см	34,6 ± 0,24	31,4 ± 0,22*	30,2 ± 0,51*	30,8 ± 0,43*
Коефіцієнт маса/довжина тіла	68,7 ± 1,23	55,4 ± 1,6*	54,2 ± 1,4*	54,95 ± 1,56*

Примітка * - достовірність різниці відносно показників у здорових новонароджених (p<0,05)

У жінок цієї групи народилося 93 доношених дітей з клінічними ознаками ЗВУР. З них хлопчиків було 41 (44,09%), дівчаток – 52 (55,91%). Показники фізичного розвитку новонароджених зі ЗВУР наведені в таб. 3.2.1.

Середня маса тіла цих новонароджених становила (2630 ± 12,6) г, зріст – (48,4 ± 0,32) см, окружність голови - (32,9 ± 0,21) см, окружність грудної клітки – (31,7 ± 0,32) см.

Аналіз показників фізичного розвитку новонароджених у ранньому неонатальному періоді виявив суттєву різницю між основною і групою порівняння. У 35% новонароджених дітей зі ЗВУР знаходили ознаки функціональної незрілості. Діти погано утримували температуру тіла, часто зригували, м'язовий тонус і фізіологічні рефлекси у них були знижені. Вказані ознаки нормалізувалися до третьої доби життя тільки у 30 (32,26%) новонароджених. Втрачали більше 10 % початкової маси тіла 28 (30,11%) немовлят.

З ознаками гіпоксії різного ступеня народилося 76 немовлят (81,72%). З них 10,53% (8) мали гіпоксичне ураження ЦНС тяжкого ступеня (оцінка за шкалою Апгар менше 4 балів).

Патологія ЦНС у новонароджених досліджуваних груп проявлялася різними синдромами, які залежали певною мірою від варіанта ЗВУР. У дітей з гіпотрофічним варіантом переважав синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості. При гіпопластичному та диспластичному

варіантах перинатальні ураження ЦНС проявлялися синдромом пригнічення, гіпертензивно-гідроцефальним, судомним або їх поєднанням, що у прогностичному відношенні є більш несприятливим порівняно із синдромом підвищеної збудливості [9, 25].

Отже, аналіз неврологічних синдромів та симптомів дозволив установити їх зв'язок із варіантом ЗВУР. Найбільш тяжкі неврологічні порушення були у новонароджених із гіпопластичним та диспластичним варіантом ЗВУР.

У табл. 3.2.2 наведено частоту патологічних станів та захворювань новонароджених зі ЗВУР.

Таблиця 3.2.2

Частота патологічних станів та захворювань у новонароджених зі ЗВУР

Патологічні стани та захворювання	Здорові новонароджені, n = 28	Новонароджені зі ЗВУР		
		Гіпотрофічний варіант, n = 43	Гіпопластичний варіант, n = 30	Диспластичний варіант, n = 20
Перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС	-	72,09% (31)*	90,00% (27)*	100% (20)*
Вроджені вади серця	-	18,60% (8)*	23,33% (7)*	40% (8)*
Кон'югаційна жовтяниця	7,14% (2)	20,93% (9)*	56,67% (17)*	60% (12)*
Внутрішньоутробне інфікування	-	9,30% (4)*	16,67% (5)*	20% (4)*
Вроджені вади розвитку	-	4,65% (2)*	6,67% (2)*	40% (8)*

Гемолітична хвороба новонароджених	-	4,65% (2)*	10,00% (3)*	15,00% (3)*
Анемія	-	9,30% (4)*	13,33% (4)*	35,00% (7)*

Примітка. * - достовірність різниці відносно показників у здорових новонароджених ($p < 0,05$)

Як показано в табл. 3.2.2, ранній неонатальний період характеризувався тривалими та вираженими пограничними станами – патологічною втратою первинної маси тіла, порушеннями терморегуляції, набряковим синдромом, гіпербілірубінемією та супутньою патологією – кон'югаційною жовтяницею, гемолітичною хворобою, постгіпоксичною кардіопатією і реалізацією внутрішньоутробної інфекції.

Необхідно зауважити, що неонатальний період у дітей з проявами ЗВУР характеризується високою захворюваністю (табл. 3.2.2), яка знаходиться у значній залежності від варіанта затримки розвитку плода. Так, у новонароджених із гіпотрофічним варіантом ЗВУР кон'югаційна жовтяниця була у 20,93% немовлят, тоді як у новонароджених із гіпопластичним та диспластичним (у 56,67% і 60%) вона мала більш інтенсивний характер і затяжний перебіг.

Вроджені вади серця та вроджені вади розвитку (вади розвитку ШКТ, хвороба Дауна, синдром П'єра-Робена, агенезія нирки, синдактилія, полідактилія та ін.) переважали у новонароджених із диспластичним варіантом ЗВУР і становили 40% та 40% відповідно. Порушення гемодинаміки та вроджені вади діагностовано у малюків із гіпопластичним та гіпотрофічним варіантами, але їх відсоток був значно меншим (табл.3.2.2).

Реалізація внутрішньоутробної інфекції діагностована у 20% новонароджених із диспластичним варіантом ЗВУР, у 16,67% з

гіпопластичним та у 9,30% дітей з гіпотрофічним варіантом ЗВУР. Вона проявлялася внутрішньоутробною пневмонією, виразково-некротичним ентероколітом, кардіопатією, крім того, часто зустрічався кон'юнктивіт.

У значної частини новонароджених із ЗВУР діагностована анемія (табл.3.2.2). Клінічні прояви анемічного синдрому були найбільш вираженими у новонароджених із диспластичним варіантом ЗВУР.

Отже, аналіз зазначених вище показників, вказує на порушення репродуктивної функції, що є передумовою до формування і розвитку ускладнень гестаційного процесу і, як наслідок, ЗВУР плода та новонародженого.

Таким чином, ЗВУР плода є багатофакторною патологією, що формується під дією на організм вагітної комплексу медико-біологічних, соціальних та екологічних факторів.

У новонароджених дітей із проявами ЗВУР неонатальний період характеризується порушенням адаптації до умов позаутробного життя та високою захворюваністю. Найбільш значні порушення адаптації та захворювання були у новонароджених із гіпопластичним і диспластичним варіантом ЗВУР.

Отже, аналізуючи вищенаведені показники, потрібно зробити висновок, що синдром ЗВУР і пов'язані з ним перинатальні ускладнення є актуальною проблемою сучасної медицини.

РОЗДІЛ ІV

МЕТОДИ ПРОГНОЗУВАННЯ ВАРІАНТУ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА

Спрогнозувати розвиток ЗВУР — це означає передбачити з певним ступенем ймовірності можливість розвитку даного синдрому у певних групах вагітних за допомогою набору анамнестичних, клінічних та інструментально-лабораторних даних.

Будь-який з факторів ризику, що визначають розвиток ЗВУР, може зустрічатися з певною частотою при різних варіантах. Проте при встановленні діагнозу, проведенні диференціальної діагностики та прогнозуванні даної патології, визначення та оцінка залежності між наявністю факторів ризику та ймовірністю виникнення того чи іншого варіанту є дуже важливими.

Можна зробити припущення, що ЗВУР – це явище, яке може відбутись з певною вірогідністю і за певних умов, тому для створення математичної моделі для його прогнозування і розробки відповідного алгоритму використовували математико-статистичний аналіз соціально-економічних, медико-біологічних факторів ризику та результати клініко-лабораторних і інструментальних методів дослідження. Для прогнозування варіанту ЗВУР у новонароджених використовували методологію ймовірного аналізу.

Модель будувалась на даних обстеження 93 жінок, що народили дітей зі ЗВУР, а також їх новонароджених. Об'єктом дослідження були новонароджені, котрим надавалась допомога в обласній дитячій клінічній лікарні.

Джерелами інформації слугували: історії пологів ф.№096, обмінні карти із жіночої консультації в пологовий будинок ф.№113, історії розвитку новонароджених ф.№097, анкета, яка враховувала наявність 44

соціально-економічних та анамнестичних медико-біологічних факторів ризику.

Найбільш впливовими соціально-біологічними факторами виявились вік матері, її антропометричні дані, стать дитини та порядковий номер пологів, що показано в табл. 4.1

Таблиця 4.1

Соціально-біологічні фактори ризику варіанта ЗВУР новонароджених (прогностичні коефіцієнти)

Фактори	Гіпотрофічний варіант ЗВУР	Гіпопластичний варіант ЗВУР	Диспластичний варіант ЗВУР
Вікові групи			
до 18 років	-15,02	27,1	-15,49
19-25 роки	-4,8	-15,49	-27,98
26-30 років	38,7	40,93695	38,92
31-35 роки	33,65	49,19	51,41
36 років і старші	41,5	57,21	44,72
Вік батька			
до 18 років	11,47	-3,00	14,61
40 років і старші	65,88	74,82	92,43
Зріст матері			
в нормі	50,01	38,02	20,41
нижче 160см	76,79	104,92	122,53
Стать дитини			
хлопчик	98,98	120,05	118,75
дівчинка	126,08	108,40	110,04
Порядковий номер пологів			
перші	-5,16	-22,63	-11,71
другі	81,37	97,00	84,51
треті та наступні	106,90	108,40	110,04

Вік матері є одним з найбільш широко вживаних критеріїв для визначення ризику певних патологічних станів у немовлят. Найбільш чітко вираженим є вплив вікового фактора на ймовірність формування гіпопластичного та диспластичного варіантів ЗВУР. Прогностично сприятливою є вікова група 19-25 роки, для якої порівняно з іншими типовим є зниження імовірності розвитку даної патології (ПК=-4,8). Віковий чинник виступає в ролі потенціуючого фактора в юному віці (ПК=27,1), серед матерів 26-30 років (ПК=40,9) і особливо в віці 31-35 років (ПК=51,4). Для формування диспластичного варіанту ЗВУР найбільш сприятливою є вікова група матерів 36 років і старші та батьків 40 років і старші (ПК=44,7 та ПК=122,5).

У дівчаток більший ризик розвитку гіпотрофічного варіанту ЗВУР (ПК=126,1), проте хлопчики мають більший ризик народитися з диспластичним та гіпопластичним варіантами (ПК=120 та ПК=118,7 відповідно).

Найменшим є ризик народження дітей зі ЗВУР в других за порядковим номером пологах, проте ризик плоду з даною патологією зростає при його збільшенні.

До прогностичної моделі були включені і такі соціально-побутові фактори, як: сімейний стан матері, її професійна група, достаток сім'ї, шкідливі звички та харчування матері під час вагітності, характер праці та стресові ситуації під час вагітності, що зображено в табл. 4.2. Навчання майбутніх матерів в школі, середньому спеціальному та вищому навчальному закладі є найбільшим потенціуючим фактором для розвитку гіпотрофічного варіанту (ПК=104,8).

Виявлено чітко виражену спрямованість залежності розвитку ЗВУР новонароджених від достатку сім'ї - із збільшенням достатку ризик формування ЗВУР зменшується.

Паління під час вагітності та вживання алкоголю майбутньою матір'ю підвищують ризик гіпопластичного та диспластичного варіантів (ПК від 71,7 до

114,6). Прогностичний коефіцієнт народження дитини з гіпотрофічним варіантом у жінки, котра вживала алкоголь менший, але ймовірність дуже висока (ПК=129,2).

Якість харчування як прогностичний критерій, є досить інформативною щодо розвитку ЗВУР, незалежно від варіанта (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Соціально-побутові фактори ризику варіанта ЗВУР новонароджених
(прогностичні коефіцієнти)**

Фактори	Гіпотрофічний варіант ЗВУР	Гіпопластичний варіант ЗВУР	Диспластичний варіант ЗВУР
Сімейний стан			
заміжні	126,08	104,92	118,75
незаміжні	11,47	57,21	74,82
громадський шлюб	92,76	111,62	84,51
Професійна група			
учні, студенти ССНЗ, вузів	104,78	101,92	84,51
робітниці	92,76	97,00	114,61
службовці	11,47	-3,00	14,61
домогосподарки	89,29	87,31	84,51
Достаток сім'ї			
дуже низький	108,6	111,5	110,04
нижче середнього	65,9	87,3	92,43
середнього рівня	26,08	22,53	4,922
вище середнього	-58,43	-72,89	-55,28

Продовження табл. 4.2			
Паління матері під час вагітності			
не палила	57,96	53,43	36,80
палила	71,68	87,31	114,61
Вживання матер'ю алкоголю під час вагітності			
не вживала	-58,4	-12,7	22,5
вживала	129,2	138,5	142,6
Наявність в раціоні продуктів багатих на білки та вуглеводи			
ніколи або рідко	111,5	108,3	110,1
раз в 2 тижні	98,9	81,5	92,4
1-4 рази в тиждень	51,2	66,9	74,8
4-7 разів на тиждень	11,6	57,2	14,6
більше разу на день	-18,6	-2,99	4,8
Наявність в раціоні овочів, фруктів			
ніколи або рідко	92,8	92,4	92,4
раз в 2 тижні	59,2	57,3	62,3
1-4 рази в тиждень	34,5	33,8	44,7
4-7 разів на тиждень	11,6	10,1	14,6
більше разу на день	3,55	4,92	-7,57
Вплив хімічних чинників та фізичних факторів на виробництві			
ніколи	-12,1	-27,2	44,7
іноколи	11,5	57,1	84,5
часто	126,01	135,02	141,8
Виснажлива робота			
ніколи	51,3	44,7	62,3
іноколи	111,5	81,51	99,1
часто	106,9	127,1	114,6

Продовження табл. 4.2			
Нервово-напружена робота			
ніколи	-7,57	11,6	10,4
іноколи	15,7	17,4	29,2
часто	37,7	36,8	36,8
Сварки з партнером			
не було	76,8	66,9	84,5
були	129,08	136,7	132,2
Рівень освіти			
нижче середньої	-4,02	11,62	14,61
середня спеціальна	109,24	108,40	118,75
Незакінчена вища	89,29	92,43	74,82
вища	51,27	-3,00	14,61

При наявності в щоденному раціоні продуктів, багатих на білки (м'ясо, риба, птиця, сир) та вуглеводи, ризик розвитку ЗВУР різко знижується (ПК від – 18,6 до – 2,99).

Вплив професійних чинників виявився потенційним фактором для розвитку гіпотрофії. При відсутності впливу на організм матері хімічних чинників ризик розвитку даної патології мінімальний (ПК=-12,1). При нечастому контакті з професійними чинниками ризик ЗВУР підвищується суттєво (ПК=11,5, ПК=57,1 та ПК=84,5 відповідно), а вже частий їх вплив значно потенціює ризик даної патології (ПК від 126,01 до 141,8). Нервово-напружений характер професійної діяльності виявився менш інформативним фактором для розвитку патології немовлят, аніж стреси в побуті.

Крім чинників соціально-біологічного та соціально-побутового характеру, вагому роль у формуванні певного виду патології відіграють такі клінічні параметри, як: вплив ускладненого акушерського анамнезу, наявність в анамнезі екстрагенітальної патології, ускладненого перебігу вагітності та пологів (табл. 4.3). Штучні аборти та тривалий термін безпліддя в анамнезі (4 роки і більше) в

анамнезі значно підвищують ймовірність розвитку ЗВУР, але різною мірою (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Медичні фактори ризику патології новонароджених (прогностичні коефіцієнти)

Фактори	Гіпотрофічний варіант	Гіпопластичний варіант	Диспластичний варіант
Штучні аборти в анамнезі			
не було	-13,9	-24,27	74,8
1	52,3	63,27	92,4
2	71,7	82,5	123,6
3	117,5	124,8	135,1
4	119,4	127,1	137,7
5 і >	121,2	131,3	142,4
Безпліддя в анамнезі			
не було	-18,6	27,1	84,5
1 -3 роки	11,5	44,7	140,1
4 і >	29,08	66,9	144,5
Запалення придатків матки			
Ендометрит	8,63	3,00	14,6
Ерозія шийки матки	42,93	51,92	22,18
Ендоцервіцит	41,57	74,81	74,81
Хронічний сальпінгіт	18,63	22,62	11,7
Порушення менструальної функції	13,51	45,59	28,4
Продовження табл. 4.3			
Екстрагенітальна патологія			

не було	-18,4	-16,3	-6,9
в т. ч.	Хвороби системи кровообігу		
не було	-0,8	-4,2	-1,4
були	39,4	42,2	45,8
	Хвороби нирок		
не було	-31,2	-20,5	-38,6
були	94,1	115,5	126,3
	Хвороби органів травлення		
не було	-34,1	-21,6	-15,4
були	74,2	63,8	72,1
	Ендокринні хвороби		
не було	-17,9	-13,4	-18,6
були	63,6	80,3	88,5
	Ускладнення вагітності		
Загроза зриву	-34,6	48,2	21,4
Токсикоз I половини вагітності	96,4	92,5	104,1
Нефропатія	38,9	41,4	48,3
Анемія	113,9	122,5	124,6
Фетоплацентарна недостатність	115,4	128,8	132,9

Відсутність в анамнезі матері екстрагенітальної патології знижує ризик всіх патологічних станів. Істотно підвищується ймовірність диспластичного варіанту ЗВУР при наявності в анамнезі множинної патології.

Наявність окремих нозологічних форм екстрагенітальної патології в більшості випадків підвищує ризик розвитку ЗВУР у немовлят. Значною мірою це стосується наявності в анамнезі хвороб нирок (ПК=94,1, 115,5,

126,3). Ризик формування диспластичного та гіпопластичного варіантів ЗВУР новонароджених значною мірою залежить від наявності анемії вагітних (ПК=124,6 та 122,5), токсикозу I половини вагітності та фетоплацентарної недостатності (ПК=104,1 та 132,8 відповідно).

Присутність в анамнезі матері ускладнень вагітності потенціює розвиток ЗВУР плода, причому це стосується всіх без винятку варіантів. Усі вищезгадані чинники сприяють розвитку хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода, яка є суттєвою компонентою формування ЗВУР.

Практична оцінка наведених факторів ризику, як соціально-біологічних і соціально-побутових, так і медичних, повинна бути комплексною. Вона полягає у підсумку прогностичних коефіцієнтів з подальшим якісним трактуванням отриманого результату.

Оцінка ступеня вірогідності виникнення варіанту ЗВУР дає можливість запропонувати диференційні заходи до її профілактики.

Оскільки прогноз можна здійснити на різних термінах вагітності застосування лікувально-профілактичних заходів доцільно проводити якомога раніше, тобто тоді коли є ще час попередити виникнення ЗВУР.

Практична цінність запропонованого способу прогнозування варіанту ЗВУР немовлят обумовлена простотою та можливістю багатоетапного використання протягом будь-якого з періодів вагітності з внесенням коректив до лікарської тактики. Дана діагностична модель може бути суттєвим доповненням до системи антенатальної охорони плоду.

Для прогнозування вірогідності розвитку конкретного виду ЗВУР в залежності від стану пацієнтки під час огляду та до початку вагітності розроблена програма на мові програмування Delphi. Вона дозволяє розраховувати вірогідність розвитку трьох варіантів ЗВУР (гіпотрофічний, гіпопластичний та диспластичний) у відсотках.

В основу роботи програми закладений розрахунок прогностичних коефіцієнтів (ПК) для визначення впливу кожного фактору та вирахування

вірогідності розвитку ЗВУР при індивідуальному обстеженні кожного пацієнта.

Для того, щоб отримати результат необхідно відмітити курсором наявність факторів і натиснути кнопку «Підрахувати». Після проведення розрахунків програма надасть вірогідність розвитку кожного варіанта ЗВУР у відсотках.

ВИСНОВКИ

1. Встановлена прогностична значимість впливу несприятливих факторів на розвиток ЗВУР, а саме вік матерів, наявність у них шкідливих звичок, а також обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез займають провідне місце у виникненні даної патології у плода та новонародженого.
2. Алгоритм індивідуального прогнозування виникнення різних варіантів ЗВУР дозволяє прогнозувати вірогідність формування варіанту ЗВУР залежності від наявності окремих чинників ризику, а також їх поєднання. Це дає змогу передбачити та певною мірою запобігти розвитку ЗВУР плоду на ранніх стадіях та дає шанс матері народити здорового малюка.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бунин А.Т. Синдром задержки развития плода: патогенез, клиника, диагностика и лечение /А.Т. Бунин, М.В.Федорова // Акушерство и гинекология.-2005.- №7. – С.74-78.
2. Маркін Л.Б. Удосконалена шкала комплексної оцінки стану плода при затримці його росту /Л.Б.Маркін, З.З. Филипів // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2010.-№2.- с.54-58.
3. Данкович Н.О. Прогнозування та профілактика патології пубертатного періоду у дівчат, народжених із затримкою внутрішньоутробного розвитку: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Н.О. Данкович; Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2005. – 23 с.
4. Знаменська Т.К. Патологія перинатального періоду : особливості метаболічної адаптації у дітей, які народилися «малими до терміну гестації» / Т.К. Знаменська, О.С.Годованець.// Перинатологія и педиатрия.- 2011.- №2.- С.4-8.
5. Копцева А.В. Особенности течения периода адаптации и совершенствование реабилитации недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / А.В. Копцева, О.В. Иванова, А.Ф. Виноградов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. - № 3. – с. 181 – 185.
6. Особливості розвитку дітей з внутрішньоутробною затримкою росту / [С.М.Янута, О.І. Жданович, Т.В. Коломійченко, В.П. Присяжнюк]; // Современная педиатрия. – 2008. - № 3. – с. 121 – 123.
7. Данкович Н.О. Особливості соматичної захворюваності, розумового, психоемоціонального та фізичного розвитку із затримкою внутрішньоутробного розвитку / О.Н. Данкович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. - № 1. – с. 138 – 140.

8. Копцева А.В. Особенности течения периода адаптации и совершенствование реабилитации недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / А.В. Копцева, О.В. Иванова, А.Ф. Виноградова // Современная педиатрия. – 2009. - № 4. – с. 178 – 186.
9. Василенко Н.В. Стан здоров'я дітей першого року життя, які народилися доношеними із затримкою внутрішньоутробного розвитку: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.10 / Н.В. Василенко; Дніпропетровська державна медична академія. – Дніпропетровськ, 2004. – 23с.
10. Данкович Н.О. Прогнозування та профілактика патології пубертатного періоду у дівчат, народжених із затримкою внутрішньоутробного розвитку: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Н.О. Данкович; Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2005. – 23 с.
11. Аряев Н.Л. Принципы диагностики и лечения ЗВУР и гипотрофии / Н.Л.Аряев, Ю.Г. Циунчик // Монография. Одесса, 2005.- 255 с.
12. Прокопів І.В. Затримка розвитку плода залежно від соціально-економічного статусу та акушерської патології матері / І.В. Прокопів, І.В. Пирогова // Практична медицина. – 2009. - № 3. – с.107-110.
13. Казанцева И.А. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.09 / И.А.Казанцева; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2008. – 26с
14. Полянчикова О.Л. Клинические и метаболические факторы в патогенезе задержки развития плода и выборе акушерской тактики: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.01 / О.Л. Полянчикова;

Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2010. – 44 с.

15. Хурасева А.Б. Современный взгляд на проблему синдрома ЗВУР плода (обзор литературы) / А.Б. Хурасева // Гинекология. – 2007. - № 5. - с. 40-45.
16. Джеломанова С.О. Імунологічні аспекти синдрому затримки розвитку плода. / С.О. Джеломанова // Здоровье женщины.- 2010.- №1.- с.224-226.
17. Мартынова И.В. Ведущие факторы риска и дифференциальная диагностика задержки внутриутробного роста плода: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / И.В. Мартынова; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. – Москва, 2006. – 126 с.
18. Флоренсов В.В. Патогенетические механизмы задержки внутриутробного развития плода: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / В.В. Флоренсов; Иркутский государственный медицинский университет. – Иркутск, 2004. – 224 с.
19. Боровка Е. Особенности ведения пациенток с идиопатической формой задержки внутриутробного роста плода / Е. Боровка, О. Билявская, Н.Мартынова // Врач. – 2006. - № 9. - с. 61 – 63.
20. Кудряшова А.В. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.00.09 / А.В. Кудряшова; Московская государственная медицинская академия. – Москва, 2006. – 42 с.
21. Baschat A.A . The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet. / A.A.Baschat, U. Genbruch, C.R.Harman // Gynecol .2001:18:571-577.*
22. Siegel EH, Stoltzfis RJ, Kariger PK, et al. Growth indices, anemia, and diet independently predict motor milestone acquisition of infants in south central Nepal // *J Nutr.*- 2005.- Vol.135.- P.2840-2844.

23. Ashworth F. Effects of intrauterine growth retardation on mortality in infants and young children. // *Eur.J.Clin/Nutr.* - 1998. - V52. -III.-P.34-41.
24. Aziz N., Lenzi T.A.,Milki A.A Severe intrauterine growth restriction associated with the development of a submucosal leiomyoma during pregnancy: a case report.*J Reprod Med.* 2005 Jul;50(7):553-6
25. Bennett AD. Perinatal substance abuse and the drug-exposed neonate. *Adv Nurse Pract.* - 1999. - May;7(5):32-6; quiz 37-8
26. Хурасева А.Б. Современные представления об этиопатогенезе задержки внутриутробного развития плода / А.Б. Хурасева // *Consilium Medicum.* – 2009. - № 6.
27. Bittencourt A. L., Garcia A. G. The placenta in hematogenous infections. // *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* - 2002. - Jul-Aug; 21(4). -P. 401-432.
28. Ackland ML, Mercer JF. 1992. The murine mutation, lethal milk, results in production of zinc-deficient milk. // *J. Nutr.*-2006.-№122.- P. 1214-18.
29. Burke C., Gobe G. Pontosubicular apoptosis(“necrosis”) in human neonates with intrauterine growth retardation and placental infarction. *Virehows Arch.*2005 Jun;446(6):640-5
30. Нагаєва Е.В. Внутриутробная задержка роста / Е.В. Нагаєва // *Педиатрия.* –2009. - № 5. – с. 140-146.
31. Сотникова Н.Ю. Механизмы регуляции гуморальных иммунных реакций при синдроме ЗРП / Н.Ю. Сотникова // *Акушерство и гинекология.* – 2008. - № 1. – с. 23 – 26.
32. Лизин М.А. Затримка розвитку плода (клініко-патогенетичне прогнозування і профілактика): Автореф. дис. ... д-ра мед наук. – К., 2001. – 37 с.
33. Гальченко Е.В. Задержка внутриутробного развития плода / Е.В. Гальченко // *Дніпровський медичний часопис.* – 2010. - № 1. – с. 12 – 13.

34. Серов В.Н. Синдром задержки развития плода / В.Н. Серов // Здоровье женщины. – 2009. - № 6. – с. 169 – 170.
35. Функціональний стан плода у вагітних з не доношуванням / Анаам Хади Садек, В.О.Бенюк, І.А.Усевич та інші // Здоровье женщины.- 2010. -№1. – с.229-230.
36. Нікітіна І.М. Роль донаторів оксиду азоту в профілактиці затримки розвитку плода у вагітних з хронічною інтоксикацією солями важких металів / І.М. Нікітіна, С.А.Сміян // Вісник Сум ДУ. Серія медицина – 2011.-№1.- С. 135- 143.
37. Степанюк А.Г. До питання щодо затримки внутрішньоутробного розвитку плода / А.Г. Степанюк, В.Д. Гриб // Здоровье женщины. - 2008. - № 4. – с. 95 – 96.
38. Особливості впливу токсичних мікроелементів на систему мати-плацента-плід у разі затримки внутрішньоутробного розвитку плода / (В.Е. Маркевич, І.В.Тарасова, Л.О.Турова, В.В.Маркевич) // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2010.- №1.- С.14-17.
39. Бычкова А.Б. Интранатальное состояние плода с задержкой внутриутробного развития / А.Б. Бычкова, В.Е. Родзинский // "Трудный пациент". – 2006. - № 2. – с. 45 – 50.
40. Маркін Л.Б. Моніторинг стану плода в разі затримки його росту / Л.Б.Маркін // Здоровье женщины. – 2009. - №10. – с. 121 – 123.
41. Гаргин В.В. Морфофункциональные особенности сердец у плодов и новорожденных с задержкой внутриутробного развития в сроке гестации 27-35 недель / В.В. Гаргин, М.С. Мирошниченко // Перинатология и педиатрия.-2010.- №2.- С.130-132.
42. Марковський В.Д. Макроскопические и микроскопические особенности сердец плодов и новорожденных с задержкой внутриутробного развития в сроке гестации 36 - 41 недель / В.Д. Марковський, В.В. Гаргин, М.С.Мирошниченко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. - №1. – с. 77 – 80.

43. Додхоев Д.С. Диагностика нарушений функций ЦНС у новорожденных детей с ЗВУР : методическая разработка / Д.С.Додхоев.- Душамбе,2009- 30 с.
44. Додхоев Д.С. Активность свободнорадикального окисления и антиоксидантная защита у новорожденных детей с ЗВУР / Д.С. Додхоев //Паеми Сино (Вестник Авиценны).- 2009.-№1.- С.118-122.
45. Резніченко Г.І. Корекція порушень фосфоліпідного обміну при гіпотрофії плода – шлях до зменшення захворюваності новонароджених / Г.І.Резніченко, Ю.Г. Резніченко // Здоровье женщины. – 2007. - № 1. – с. 245 – 248.
46. Чугунова Л.О. Метаболическая коррекция нарушений клеточного энергообмена у детей с ЗВР в неонатальном периоде / О.Л. Чугунова, В.С.Сухоруков, Н.А. Казанцева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. - № 2. – с. 13 – 18.
47. Маркін Л.Б. Прогностичне значення «нестандартної» динаміки змін матково-плацентарно-плодового кровообігу після 40-тижневого терміну вагітності / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович // Педіатрія, акушерство та гінекологія .- 2011.- №5. – С.51-66.
48. Маркін Л.Б. Моніторинг стану артеріальної гемодинаміки плода при порушеннях матково-плацентарного та плацентарного кровообігу / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011.- №6. – С.61-75.
49. Collet M/. Beillard C.[Consequences of smoking on fetal development and risk of intra-uterine growth retardation or in utero fetal death] J Gynecol Obstet Biol Reprod(Paris). 2005 Apr;34 Spec No 1:3S 135-45
50. Ситнікова В.О. Патоморфологічні особливості фетоплацентарного комплексу при гіпоксії і синдромі затримки розвитку плода: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.01 / В.О. Ситнікова; Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2008. – 38 с.

51. Валид М.С.А. Комплексная оценка функционального состояния системы мать-плацента-плод у беременных с задержкой внутриутробного развития плода: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / М.С.А. Валид; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2006. – 126 с.
52. Ковалев В.В. Патологические основы ультразвукового мониторинга состояния плода при синдроме задержки его развития /В.В.Ковалев // Акушерство и гинекология.-2010.-№1.- С. 11-14.
53. Вдовиченко Ю.П. Особливості матково-плацентарної і плодово-плацентарної гемодинаміки прирізних формах плацентарної дисфункції / Ю.П. Вдовиченко, А.П.Садовий // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2011. - №2.- С. 73-77.
54. Флоренсов В.В. Патогенетические механизмы задержки внутриутробного развития плода: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / В.В. Флоренсов; Иркутский государственный медицинский университет. – Иркутск, 2004. – 224 с.
55. Newburn-Cook C.V. Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review / C.V. Newburn-Cook, J.E. Onyskiv // Health Care Women Int. – 2005. oct.; 26 (9): p. 852 – 875.
56. Сотникова Н.Ю. Исследование маркеров апоптоза иммунокомпетентных клеток при синдроме ЗВР плода / Н.Ю. Сотникова, А.В. Кудряшова, М.В.Веденева // Российский вестник акушер-гинеколога. – 2007. - № 2. – с. 8 – 11.
57. Лизин М.А. Морфологічні та ультраструктурні зміни міометрію при затримці розвитку плода // Наук.вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина". – 2000. – Вип. 11. – С.276-279.
58. Михеева Н.Г. Совершенствование пренатальной диагностики задержки внутриутробного развития плода при применении региональных нормативов фетометрии / Н.Г. Михеева, М.В.

- Медведев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. - № 5. – с. 40 – 43.
59. Найдьонова О.В. Морфологічна характеристика фетоплацентарної системи в строку гестації 20–27 тижнів при затримці внутрішньоутробного розвитку плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02 / О.В. Найдьонова; Луганський державний медичний університет. – Харків, 2002. – 15 с.
60. Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P. Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants Eur J Pediatr.- 2006.-Vol.165.-№8.-P.512-8.
61. Грищенко О.В., Лахно И.В., Лисицина Н.В. Оптимизация лечения СЗВРП при поздних гестозах // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Абрис, 2000. – С.62-64.
62. Kelnar CJH. Growth disorders / [CJH Kelnar, MO Savage, P Saenger et al.]; // Second ed. London: Holder Arnold, 2007: PP. 704.
63. Палади Г. Задержка роста плода: диагностика и оптимальный метод родоразрешения / Г.Палади, Илиади-Тулбуре К., Табуйка У. // Акушерство и гинекология.- 2011 . - №5.- С.45 – 48.
64. Longas AF. Children born small for gestational age: multidisciplinary approach / AF Longas, JI Labarta, E Mayayo // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2009; 6 (Suppl 3): p. 324 – 325.
65. Нагаева Е.В. Внутриутробное программирование гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития / Е.В.Нагаева, Т.Ю. Ширяева // Проблемы эндокринологии.- 2010.-№6.-с.32-40.
66. Domellof M Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood Curr Opin Clin Nutr Metab Care. -2007.- Vol.10.- №3.- P.329-35.
67. Кулида Л.В. Морфологическая характеристика плацентарной недостаточности при дисплазии тимуса у новорожденных с

- екстремально низкой массой тела / Л.В. Кулида, Л.П.Перетятко // Архив патологии. – 2011.- №1.- Приложение: (Материалы IV съезда Российского общества детских патологов).- С.35-39.
68. Ломага Ю.Ю. Гормональный стан фетоплацентарного комплекса в жінок, які багато народжують / Ю.Ю. Ломага // Здоровье женщины. – 2010.- №6.- С.73-75.
69. Панюк О.С. Оцінка стану фетоплацентарної системи і перинатальних наслідків у вагітних з вузловими утвореннями щитоподібної залози / О.С. Панюк // Перинатология и педиатрия.- 2011.- №3.- С.111-113.
70. Mericq V. Low birth weight and endocrine dysfunction in postnatal life / V.Mericq // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2008; 6 (2): p. 241 – 247.
71. Nobili V. Low birth and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic rewiw / V Nobili, A Alisi, N Panera, C Aqostoni // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2008; 6 (2): p. 241 – 247.
72. Додхоев Д.С. Особенности внутриутробного развития плода при хронической плацентарной недостаточности / Д.С. Додхоев // Известия АН РТ.- 2007.- Т.159,№2.- С.60-67.
73. Волосовський П.Р. Функціональний стан фето-плацентарного комплексу у жінок з фетоплацентарною вагітністю в анамнезі / П.Р. Волосовський // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2010.- №5.- С.67-69.
74. Грінкевич Т.М. Сучасні аспекти діагностики фето- плацентарної недостатності / Т.М.Грінкевич, А.Б. Сухарев, Д.О.Калініченко // Вісник Сум ДУ.- 2010 .- №2.- С.61-63.
75. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства / В.Н.Кузьмин // Лечащий врач. – 2011. - №3. – С.50-54.
76. Давыдкин Н.Ф. Физические факторы в лечении хронической плацентарной недостаточности / Н.Ф. Давыдкин, О.И.

- Денисова, Ю.А. Артюх // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.- 2010.- №5.- С. 33-36.
77. Клинико-биохимические критерии диагностики задержки развития плода / [О.Л. Полянчикова, Г.М. Бурдуш, В.А. Кузнецова и др.]; // Акушерство и гинекология. – 2009. - № 2. – с. 34 – 36.
78. Pulver LS. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infant / [LS Pulver, G Guest-Warnick, GJ Stoddart et al.]; // Pediatrics. 2009; 136 (6): p. 1072 – 1077.
79. Мокія С.О. Затримка внутрішньоутробного розвитку - сучасні погляди на невирішені питання / С.О. Мокія, Н.В. Василенко // ПАГ. – 2001. - № 3. – С.53-56.
80. Randhawa RS. The insulin-like factor system and fetal growth restriction / RS.Randhawa // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2008; 6 (2): p. 235 – 240.
81. Barbara J. Stoll et al.' Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. JAMA Nov. 24 - 2004 - 292:2357-2365
82. Знаменська Т.К. Принципи диференційної діагностики ступеня тяжкості дисметаболических порушень при перинатальній патології у новонароджених з ознаками морфо-функціональної незрілості / Т.К. Знаменська, О.С. Годованець // Перинатологія і педіатрія.- 2011.- №3.- С.17-19.
83. Сотникова Н.Ю. Механізми регуляції гуморальних імунних реакцій при синдромі ЗРП / Н.Ю. Сотникова // Акушерство і гинекологія. – 2008. - № 1. – с. 23 – 26.
84. Wang LC. Images in clinical medicine. Acquired acrodermatitis enteropathica / LC Wang, S Busbey // N Engl J Med 2005; p. 352.
85. Berbel P, Obregon MJ, Bernal J Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge // Trends Endocrinol Metab. 2007.- Vol.18.-№9.- P.33843.

86. Ahmad S., Ahmed A. Antiangiogenic effect of soluble vascular endothelial growth factor receptor -1 in placental angiogenesis. *Endothelium*.2005 Jan-Apr; 12(1-2):89-95
87. Данкович Н.А. Клинико-патологическое обоснование прогнозирования, диагностики и лечения патологии пубертатного периода у девочек, родившихся с задержкой внутриутробного развития / А.Н. Данкович // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2004. - № 2. – с. 114 – 117.
88. Мирошниченко М.С. Анализ смертности при задержке внутриутробного развития плода в Харьковской области / М.С. Мирошниченко // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2010. - № 1. - с. 155- 159.
89. Садовий А.П. Оптимізація прогнозування затримки розвитку плода при різних формах плацентарної дисфункції / А.П. Садовий // *Здоровье женщины*.- 2011.-№1.- С.157-158.
90. Серов В.Н. Диагностика и терапия плацентарной недостаточности / В.Н. Серов // *Здоровье женщины*. – 2010. - №1.-С. 125-127.