



*Синдром замедления роста плода.  
Акушерская тактика.  
Что ожидать неонатологу?*

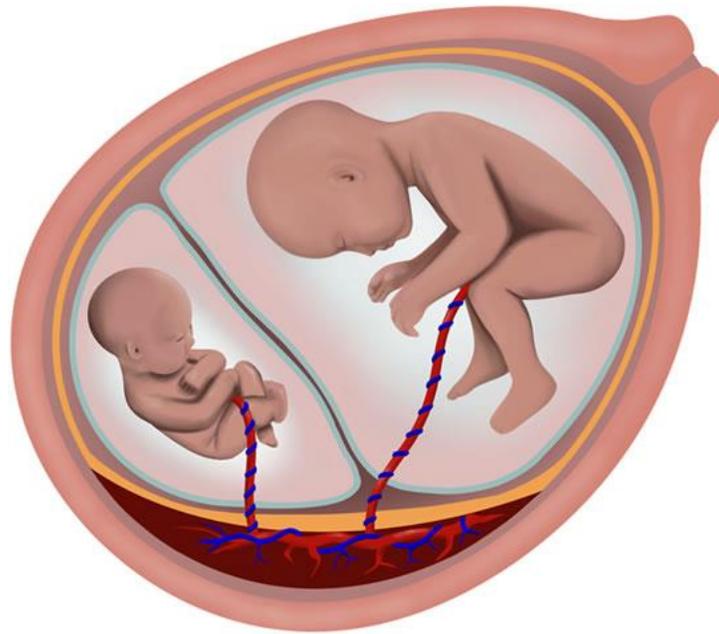
**Николаенков И.П., заместитель директора по лечебной работе  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», к.м.н.**

2023 год

# СЗРП и МГВ

## СЗРП

- ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля,
- ПМП и/или ОЖ < 10-го перцентиля с наличием нарушений маточно-плацентарного кровотока.



## МГВ

ПМП и/или ОЖ от 3 до 9 без нарушений маточно-плацентарного кровотока.

# Факторы риска СЗРП

**Материнские**

**Плацентарные**

**Плодовые**

# Материнские факторы риска

## Связанные с беременностью

- Беременность после ЭКО;
- Интенсивная физическая нагрузка (3,3);
- Алиментарные факторы;
- СЗРП в анамнезе;
- Мертворождение в анамнезе;
- Угроза прерывания беременности с обильными кровотечениями (2,6);
- ГАГ и Преэклампсия (2,3);
- Низкая прибавка веса матери (4,9);
- Воздействие кофеина (1,9).



## Не связанные с беременностью

- Возраст матери старше 35 (1,4), старше 40 (3,2);
- Ожирение;
- Курение;
- Употребление наркотических препаратов;
- Гипертензивные заболевания;
- Дислипидемия;
- Сахарный диабет;
- Сосудистые заболевания;
- Хроническая болезнь почек;
- АФС (6,2).

системе политического просвеще- ред партии и советами народа.

# Медики держат оборону

(Окончание. Нач. см. на 1-й стр.)

ехали на трех машинах, подтя- самое необходимое имущество: ин- струментарий, аптеку, предметы ухода и медицинский персонал. Палатки для развертывания опе- рационно-хирургического блока транспорт захватить не мог. На новом месте имелисьсь переоборудованные помещения для приема раненых.

Танкеры на восточном берегу реки на- наступали на врага. Вражеские пули орудились в воздухе, наводкой выли на танки и пулеметы. Разбежавшиеся рабочие, танкисты, медики и санитары работали совместно с танкистами. В этом направлении было несколько снарядов, но враг не был ранен. Вражеские пули вывели из строя автоматический станок. Враг не имел имущества на берегу.

Войска врага наступали. Части нашей пехоты, Медицинский батальон дождя, был передвину- ться к новому месту, передав раненых приобшедшему полковому временному госпиталю.

К новому месту батальон вы-

# ОБЪЕКТ 708

подвиг ленинградских педиатров

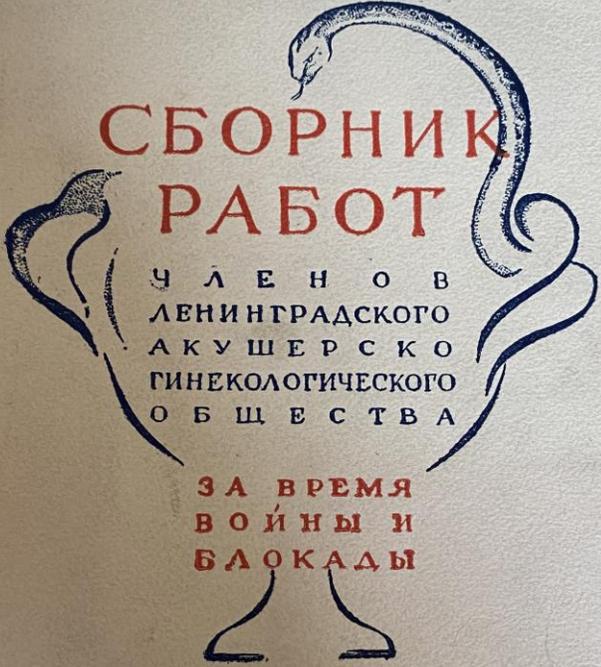


**Советский ПЕДИАТР**

2-я стр., 9 мая 1966 г.

618.2  
С-23  
2190

51  
С-23



# СБОРНИК РАБОТ

Ч Л Е Н О В  
ЛЕНИНГРАДСКОГО  
АКУШЕРСКО  
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО  
О Б Щ Е С Т В А

**ЗА ВРЕМЯ  
ВОЙНЫ И  
БЛОКАДЫ**

НАРКОМЗДРАВ СССР  
ГОСУДАРСТВЕННОВ ИЗ-ВО. МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ  
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

Таблица 4

Распределение по весу детей длиной 45 см и более в 1942 г.

	1500,0—1990,0	2000,0—2490,0	2500,0—2990,0	3000,0—3490,0	3500,0—3990,0	4000,0—4490,0	Всего
Январь . . . . .	1	63	136	67	13	—	280
Февраль . . . . .	—	46	64	30	2	—	142
Март . . . . .	—	35	39	15	3	1	93
Апрель . . . . .	5	37	25	11	3	—	79
Май . . . . .	—	38	52	26	2	—	118
Июнь . . . . .	3	28	32	23	5	—	91
Июль . . . . .	—	10	32	19	6	—	67
Всего . . . . .	7	257	380	191	34	1	870
0/.	74%						

Таблица 5

Средний вес доношенных новорожденных в 1942 и в 1940 гг. за первые 7 месяцев

Месяцы	Детей весом 2500,0 и выше и длиной 45 см и более		Детей длиной 45 см и более, независимо от веса		Детей длиной 49 см и выше независимо от веса	
	1942 г.	1940 г.	1942 г.	1940 г.	1942 г.	1940 г.
Январь . . . . .	2912	3280	2766	3236	3050	3460
Февраль . . . . .	2852	3280	2656	3051	3000	3450
Март . . . . .	2899	3310	2657	3242	2950	3450
Апрель . . . . .	2900	3330	2544	3280	2960	3470
Май . . . . .	2868	3360	2656	3298	2960	3470
Июнь . . . . .	2978	3340	2692	3285	3010	3510
Июль . . . . .	2970	3360	2860	3304	3040	3490
Средний вес за 7 месяцев	2911	3320	2690	3242	2990	3470
Разница . . . . .	— 410,0		— 550,0		— 480,0	

В табл. 1 указано количество преждевременных родов, наблюдавшихся в клинике, по месяцам (в ‰).

Таблица 1

1941 год						1942 год							
VII	VIII	IX	X	XI	XII	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
7,0	10,9	8,0	12,2	14,9	33,0	28,0	74,7	63,0	67,8	56,6	36,5	17,8	11,5

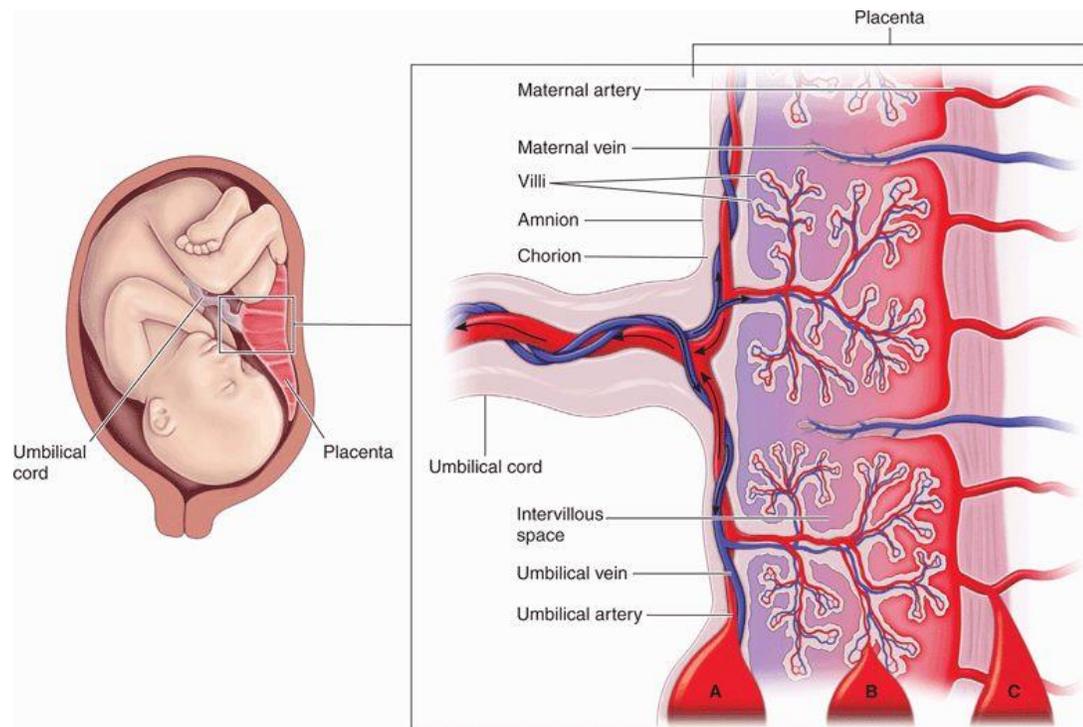
**Материнская смертность**

		‰
Умерли от	{	сепсиса . . . . . 0,25
		гестозов . . . . . 0,83
		заболеваний, не связанных с беременностью . . . . . 1,17

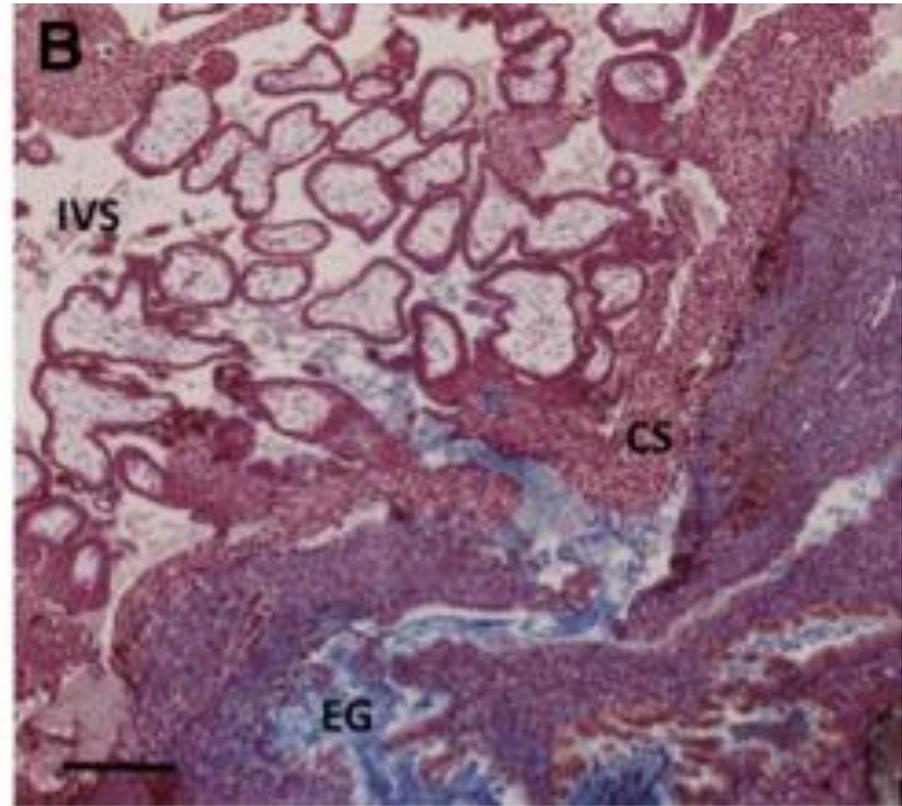
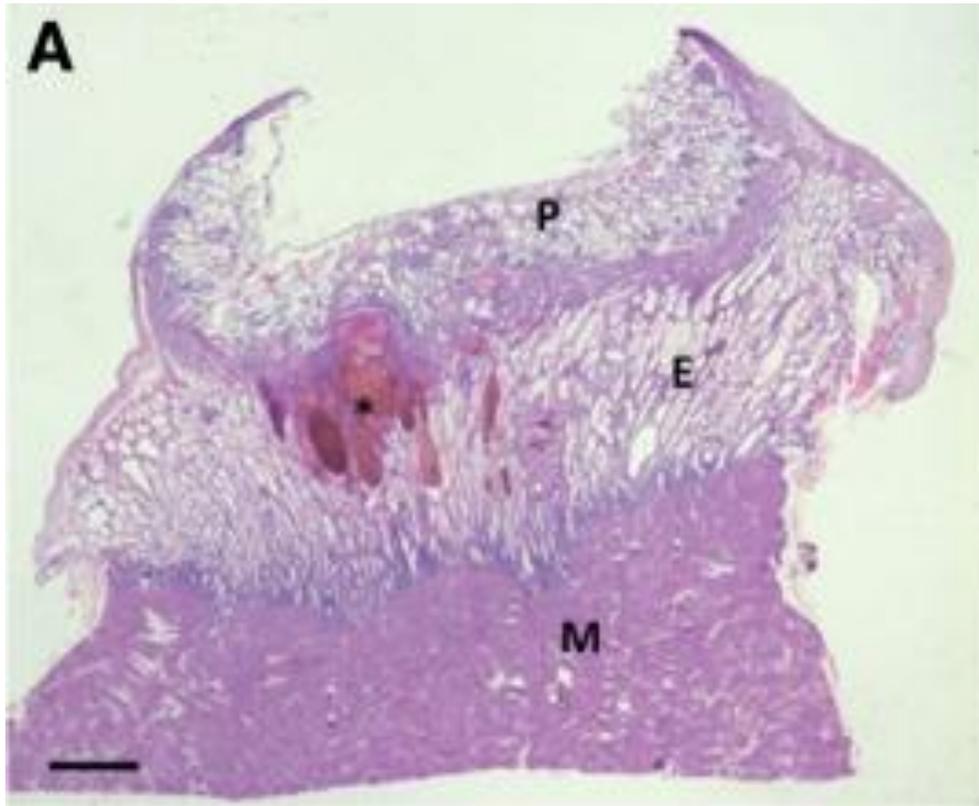
Эти данные отражают смертность, исчисленную проф. Скробанским на основе материала акушерских учреждений Ленинграда, где общая материнская смертность равняется 2,4‰. По его данным:

		‰
Смертность от	{	сепсиса . . . . . 0,17
		заболеваний, связанных с беременностью . . . . . 0,97
		заболеваний, не связанных с беременностью . . . . . 1,26

# Плацентарные причины ЗРП



- Неправильное ремоделирование спиральных маточных артерий в ранние сроки беременности;
- Ингибирование высвобождения протеаз;
- Нарушение маточно-плацентарной перфузии крови;
- Развитие оксидативного стресса;
- Повреждение распознавания белков ЭПР, нарушение работы eIF2 $\alpha$ , неправильная сборка мРНК;
- Инфаркты плаценты и отложения фибрина приводят к эпигенетическим перестройкам и нарушениям эндокринной, транспортной, метаболической и иммунологической роли плаценты.



## Плацентарные причины ЗРП

- Действие ИПФР через рапамициновый сигнальный путь (АКТ/mTOR);
- Плацентарные гипоксия-индуцированные изменения (как на высоте более 3100 м.):
- Нарушение транспорта аминокислот, жирных кислот и глюкозы;
- Развитие плацентарной недостаточности.

# Генетические причины ЗРП

## Хромосомные аномалии

Трисомия 13, 18, 21

Трисомия 16 (в т.ч. в плаценте)

Полипloidия

Структурные перестройки

Мозаичные формы

## Вариации числа копий

dup(22)(q11.2)

del(X)(p22.3)

del(7)(q11.23)  
(синдром Вильямса-Бойрена)

## Моногенные заболевания

Синдром Корнелии де Ланге

Ахондроплазия

Синдром Смита-Лемли-Опица

Синдром Нунан

Синдром Секеля

## Однородительская дисомия

Синдром Сильвера-Рассела (upd(7)mat, upd(11)mat)

Синдром Темпла (upd(14)mat)

Транзиторный неонатальный СД (upd(6)pat)

# Хромосомные аномалии

➤ До 19% случаев ЗРП (из них около 6% случаев изолированной ЗРП)

## Числовые

- Трисомия 13, 18, 21
- Трисомия 16 –  
ограниченный плацентой  
мозаицизм!
- Трисомия хромосом 7-10
- Три- и тетраплоидия
- Аномалии половых  
хромосом

## Структурные

- Транслокации (в т.ч.  
робертсоновские)
- Делеции и дупликации
- Кольцевые хромосомы

# Встречаемость трисомии 16 (1:1,5% беременностей)

## Неразвивающаяся

### беременность раннего срока

(ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О.Отта, Pendina A. A., et al. (2014) DOI 10.1007/s10815-013-0148-1)

11%

### Трисомия 16 у плода (единичные случаи)

ЗРП  
ВПС

Гипоспадия

МАР: короткая шея, высокий лоб и/или  
заострённый нос

Скелетно-мышечные нарушения



## При прогрессирующей беременности (ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О.Отта)

ПД - 8 случаев  
НИПТ – 3 случая

### ОРД (однородительская дисомия)

Риск развития  
аутосомно-  
рецессивного  
заболевания при  
наличии мутаций в  
генах

# Синдром Сильвера-Рассела

встречаемость: 1/30 тыс новорожденных



- Гетерогенные причины – гипометилирование генов 11p15 (до 60%), однородительская материнская дисомия по 7 хромосоме (до 10%), около 30% неизвестны.
- Нарушается либо синтез ИФР2, либо рецептора ИФР1 при дисомии, снижается СТГ, отмечается гиперпролактинемия, происходит раннее половое развитие, прогрессирует НТГ до СД и метаболических нарушений)
- СЗРП, низкорослость, макроцефалия, лицо треугольной формы, клинодактилия, пигментные пятна на шее.

# Кольцевая хромосома 18 (синдром Сильвера-Рассела)



Мальчик 4-х лет с недостаточностью роста  
(пренатальный и постнатальный)

# Однородительская дисомия (ОРД)

## Синдром (карликовость) Рассела-Сильвера

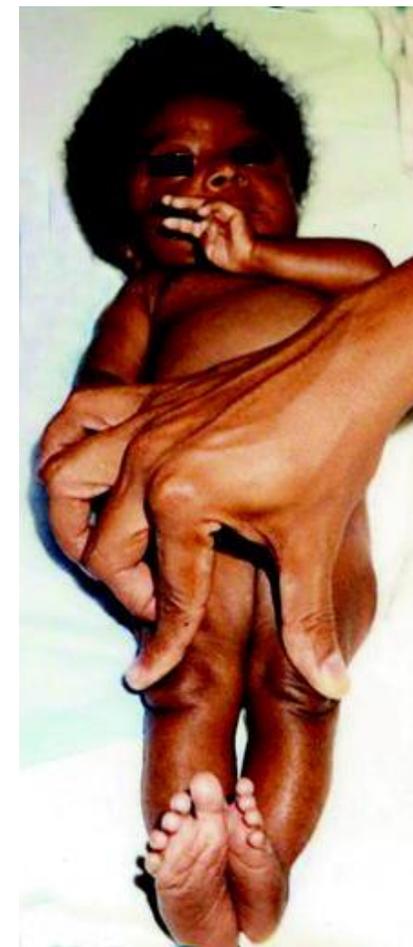
Эпигенетические изменения в 50% случаев (потеря метилирования участка отцовской хромосомы 11), ОРД по материнской хромосоме 7 в 10% случаев и реже аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное наследование

ЗРП с асимметрией длины конечностей, которая может быть результатом гемигипотрофии с уменьшением роста пораженной стороны, клинодактилия пятого пальца, треугольное лицо с широким лбом и узким подбородком, умственная отсталость

Частота 1:100000, чаще всего изолированные случаи, поэтому рецидивы в семье, как правило, не наблюдаются

**Методы  
детекции: SNP-  
ХМА, анализ  
метилирования**

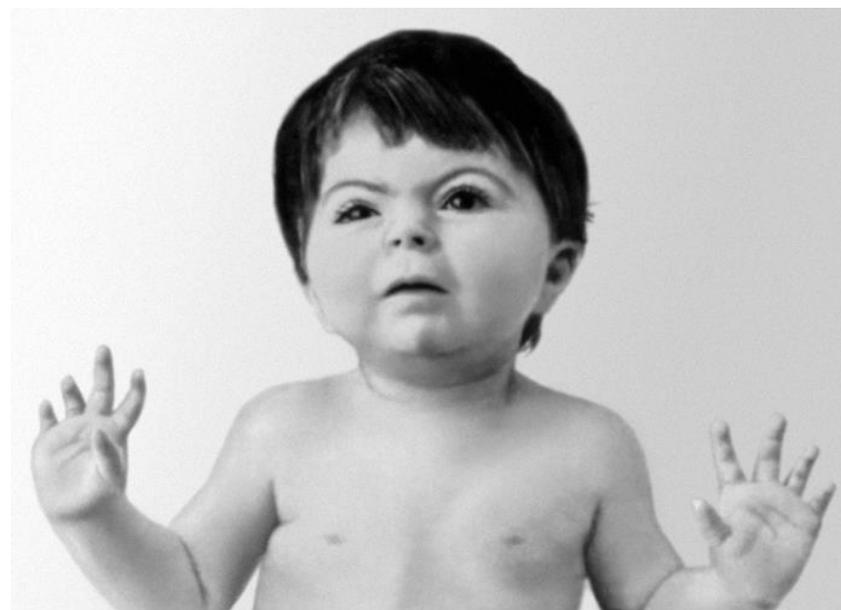
# Синдром Сильвера-Рассела



(2012) Silver-Russell Syndrome. In: Chen H. (eds) Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. Springer, New York, NY

# Синдром Корнелии де Ланге

Частота	Ген	УЗИ плода	Постнатальные проявления
1:100 0- 10000 0	<i>NIPBL,</i> <i>SMC1A,</i> <i>HDAC8,</i> <i>SMC3,</i> <i>RAD21</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- ЗРП м.б. в 3-м триместре</li><li>- Редукция верхних конечностей</li><li>- Микроцефалия</li><li>- ДМЖП/ДМПП</li><li>- Гипоплазия гениталий</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Гирсутизм, синофриз, высокие выгнутые брови, длинные ресницы, короткий нос, вывернутые ноздри и др.</li><li>- Аутистические черты</li><li>- Дисфункция ЖКТ, тугоухость, миопия, крипторхизм</li></ul>



# Синдром Корнелии де Ланге

---

- Клиническая картина: микробрахицефалия, заниженная линия роста волос, тонкие сросшиеся брови, широкая запавшая переносица, микрогения, низкорослость, возможны врожденные пороки (ВПС, мочеполовые аномалии, пилоростеноз, диафрагмальная грыжа).
- Около 50% описанных случаев связано с дефектами в гене NIPBL, кодирующем белок делангин (5p13.2). Когезины играют важнейшую роль в процессе клеточного деления. Они располагаются внутри хромосомы, сцепляя и удерживая между собой две сестринские хроматиды.



# Синдром Смита-Лемли-Опица

Частота	Ген	УЗИ плода	Постнатальные проявления
1:20000-40000	<i>DHCR7</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Микроцефалия</li><li>- Аномалии мозга</li><li>- Палатосхизис</li><li>- Аномалии сердца</li><li>- Гипоспадия</li><li>- Поли- и синдактилия</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Узкий лоб, эпикант, птоз, микрогнатия, низкопосаженные уши и др.</li><li>- Гипотония, холестаза, катаракта и др.</li></ul>

Заболевание связано с генетическим дефектом обмена холестерина. Возникает при мутации гена *DHCR7* в 11-й хромосоме, в локусе 11q12-q13. Ключевой механизм – **дефицит холестерина**.



# Синдром Нунан



Имеется сходство с болезнью Шерешевского-Тернера, но встречается у лиц обоих полов и не сопровождается изменением количества хромосом. Причина – нарушение синтеза белка-регулятора клеточного ответа на внешние стимулы.

Частота	Ген	УЗИ плода	Постнатальные проявления
1:1000-2000	<i>PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, BRAF, LZTR1, MAP2K1, NRAS</i> и др.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Увеличение ТВП, лимфатические аномалии</li> <li>- Гидронефроз</li> <li>- ВПР (ЛС, ГКМП, ДМЖП)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Лицевые микроаномалии</li> <li>- Низкий рост</li> <li>- Вариабельный фенотип</li> <li>- ювенильная миеломоноцитарная лейкемия, метахондроматоз</li> </ul>

# Ахондроплазия

Частота	Ген	УЗИ плода	Постнатальные проявления
1:26000-28000	<i>FGFR3</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Короткие конечности и ризомелия</li><li>- Макроцефалия</li><li>- Ретрузия средней части лица</li><li>- Маленькая грудная клетка</li><li>- Часто диагностируется в 3-м триместре</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Гипотония</li><li>- Обструктивное апноэ</li><li>- Дисфункция среднего уха</li><li>- Кифоз</li><li>- Краниоцервикальный стеноз</li></ul>

Генетически обусловленная дистрофия эпифизарных хрящей. Причиной развития заболевания является мутация гена *FGFR3*. Заболевание костей, растущих по энхондральному типу



# Синдром Секкеля

Частота	Ген	УЗИ плода	Постнатальные проявления
1:10000	ATR RBBPCENPJ CEP15 CEP63 NIN DNA2 TRAIP, NSMCE2	- Микроцефалия - ЗВУР	- Низкорослость - микроцефалия, - преждевременное закрытие черепных швов (краниосиностоз), - умственная отсталость, - характерные черты лица с большими глазами, низко посаженными ушами, клювовидным носом с утолщенным кончиком и микрогнатией

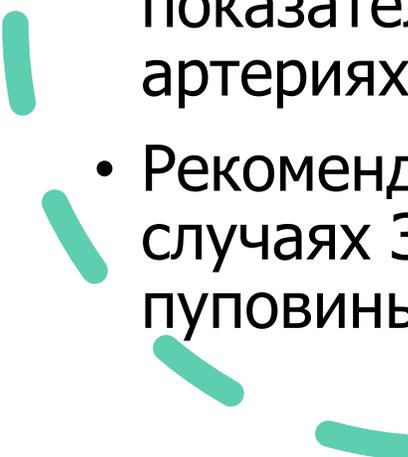


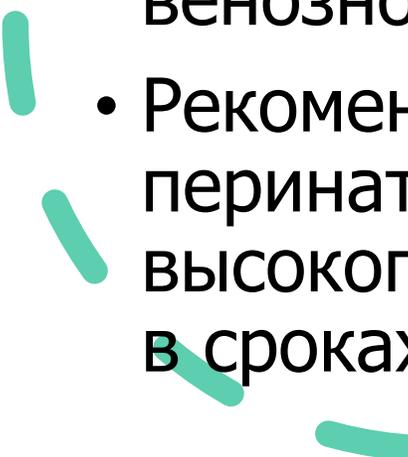
10 клинических типов, связаны с разными мутациями. Ген ATR кодирует белок, который является важнейшим регулятором геномной целостности, он контролирует и координирует репликацию и репарацию ДНК. Ген CENPJ кодирует центросомный белок с предполагаемой ролью в регуляции сборки и зарождения микротрубочек. Ген TRAIP кодирует белок, который связан с процессами апоптоза.

# Эпигенетика

---

- Образ жизни родителей до и во время беременности, включая питание матери, стресс родителей, изменение климата, пандемии, воздействие алкоголя, табака, веществ, вызывающих привыкание, загрязнителей и других токсинов окружающей среды, а также микробиота
- В контексте эпигенетических механизмов и факторов, всё перечисленное связано с вариациями экспрессии генома плода, например, посредством микроРНК
- Концентрация трофобластных микроРНК увеличивается в плазме женщин при беременностях, осложнённых задержкой роста плода

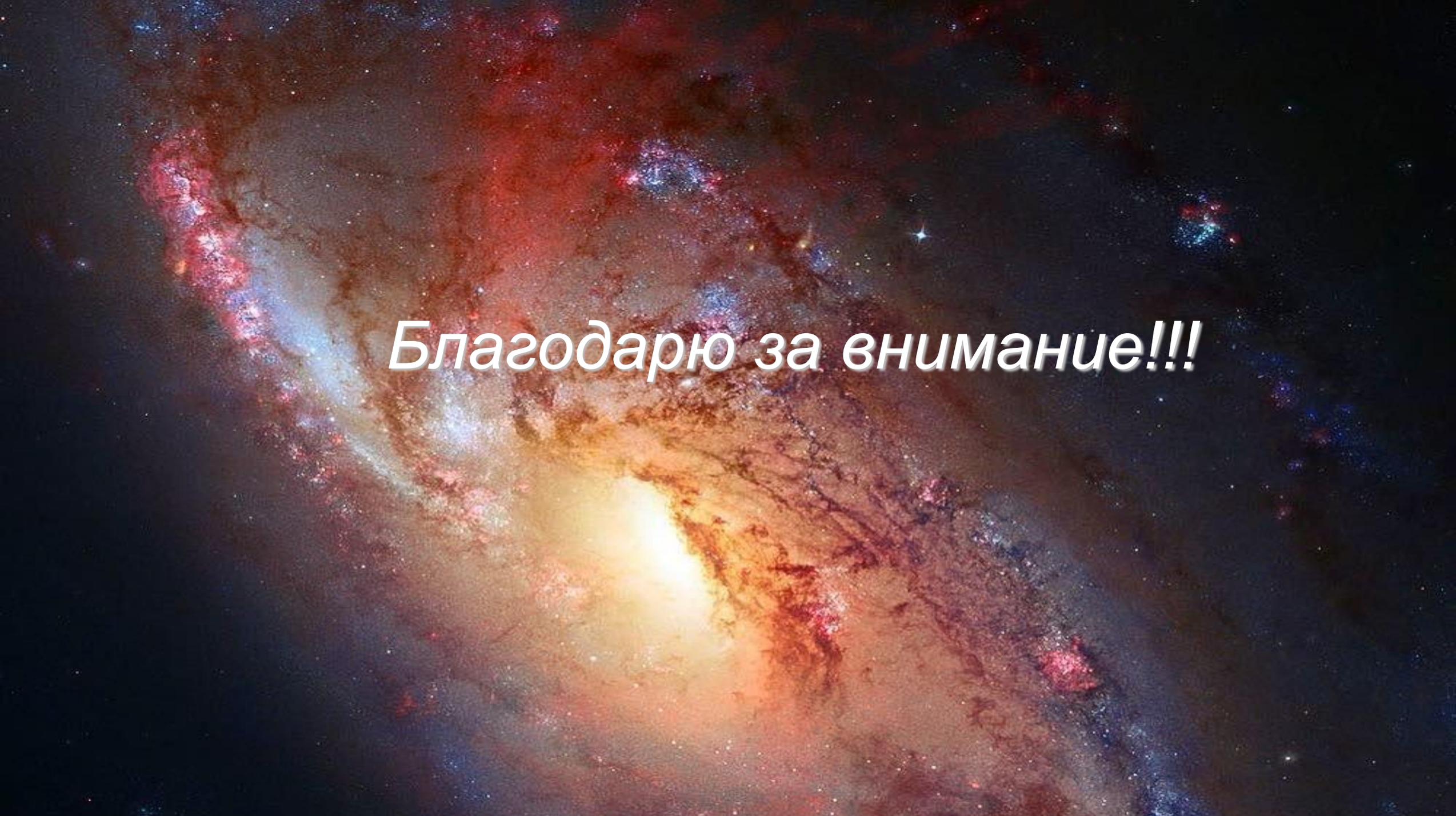
- 
- Рекомендовано родоразрешение в **36-38** недель беременности в случаях выраженной ЗРП с ПМП < 3-го перцентиля в случаях отсутствия нарушений доплерографических показателей и маловодия.
  - Рекомендовано родоразрешение в **34-37** недель беременности в случаях ЗРП с невыраженными нарушениями доплерографических показателей (повышение ПИ в артериях пуповины или маточных артериях или снижение ЦПО), маловодие.
  - Рекомендовано родоразрешение в **32-34** недели беременности в случаях ЗРП с нулевым диастолическим кровотоком в артерии пуповины.
- 

- 
- Рекомендовано родоразрешение в **30-32** недели беременности в случаях ЗРП с реверсным диастолическим кровотоком в артерии пуповины.
  - Рекомендовано родоразрешение в **26-30** недели беременности в случаях ЗРП с нарушениями кровотока в венозном протоке.
  - Рекомендовано решать вопрос о родоразрешении на перинатальном консилиуме после разъяснения родителям высокого риска младенческой заболеваемости и смертности в сроках **до 26** недель беременности.
- 

*При анализе клинических рекомендаций 2022 года на вопрос: «чем лечить?», дается ответ только о том, чем лечить не нужно с высокой долей вероятности. Однако таких исключений можно перечислять бесчисленное количество, хоть весь справочник Машковского.*

Перспективное направление:  
*амниоинфузия*





*Благодарю за внимание!!!*