

Игнатко И. В., Денисова Ю. В., Филиппова Ю. А., Дубинин А. О.

УДК 618.36-053.31
DOI 10.25694/URMJ.2020.12.22

Дифференциальная диагностика ранней и поздней форм синдрома задержки развития плода

Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва

Ignatko I. V., Denisova Y.V., Filippova J. A., Dubinin A.O.

Differential diagnosis of early and late forms of fetal development delay syndrome

Резюме

Синдром задержки развития плода (СЗРП) — это отставание массы плода и его размеров по сравнению с должными показателями для данного срока беременности. Диагностика СЗРП основывается на оценке фетометрических параметров, согласно которым предполагаемая масса плода должна быть ниже 5-го перцентиля для данного срока беременности. После рождения диагноз ставится, если масса новорожденного ниже 10-го перцентиля для данного срока беременности. Данная патология является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности.

Выделяют материнские, плацентарные и плодные факторы риска СЗРП. Считается, что основная причина развития СЗРП - недостаточное поступление питательных веществ и кислорода к плоду, обусловленное нарушением строения и функционирования плаценты.

Многочисленные исследования показывают, что пренатальная диагностика СЗРП статистически значимо снижает частоту неблагоприятных перинатальных исходов. Тем не менее, в настоящее время большинство случаев СЗРП остаются не диагностированными, т.к. не существует единого протокола, регламентирующего сроки и показания к родоразрешению при данной патологии. Учет клинико-anamnestических данных, ряд биохимических маркеров, показатели доплерометрии в маточных артериях, артериях пуповины, средней мозговой артерии, церебро-плацентарное отношение (ЦПО) являются основными диагностическими критериями синдрома задержки внутриутробного роста плода.

Ранняя диагностика СЗРП, своевременное родоразрешение, тщательное наблюдение и профилактика постнатальных осложнений позволяют существенно снизить показатели заболеваемости и смертности новорожденных с синдромом задержки внутриутробного роста

Ключевые слова: внутриутробная задержка развития плода, факторы риска, патогенез, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Игнатко И. В., Денисова Ю. В., Филиппова Ю. А., Дубинин А. О., Дифференциальная диагностика ранней и поздней форм синдрома задержки развития плода, Уральский медицинский журнал, №12 (195) 2020, с. 91 - 97, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.22

Summary

Fetal development delay syndrome (FDDS) is a lateness in fetal weight and size gaining comparing to the proper indicators for a given gestation period. Diagnosis of FDDS is based on an assessment of fetometric parameters, according to which the estimated fetal weight should be below the 5th percentile for a given gestation period. After birth, the diagnosis is made if the weight of the newborn is below the 10th percentile for this period of pregnancy. This pathology is one of the main causes of perinatal morbidity and mortality.

There are maternal, placental and fetal risk factors for FDDS. It is believed that the main reason for the development of FDDS is insufficient supply of nutrients and oxygen to the fetus, due to a violation of the structure and functioning of the placenta.

Numerous studies have shown that prenatal diagnosis of FDDS significantly reduces the frequency of adverse perinatal outcomes. However, at present, most cases of FDDS remain undiagnosed, since there is no single Protocol regulating the timing and indications for delivery in this pathology. Accounting for clinical and anamnestic data, a number of biochemical markers, indicators of dopplerometry in the uterine arteries, umbilical cord arteries, middle cerebral artery, and the Cerebro-placental ratio (CPR) are the main diagnostic criteria for intrauterine growth retardation syndrome.

Early diagnosis of FDDS, timely delivery, careful monitoring and prevention of postnatal complications will significantly reduce

the morbidity and mortality rates of newborns with intrauterine growth retardation syndrome

Key words: intrauterine fetal development delay, risk factors, pathogenesis, differential diagnosis

For citation: Ignatko I. V., Denisova Y.V., Filippova J. A., Dubinin A.O., Differential diagnosis of early and late forms of fetal development delay syndrome, Ural Medical Journal, No. 12 (195) 2020, p. 91 - 97, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.22

Введение

На сегодняшний день синдром задержки развития плода является второй (после недоношенности) наиболее распространенной причиной перинатальной смертности [1]. Он диагностируется у 53% недоношенных и у 26% доношенных мертворожденных детей. Основным осложнением при СЗРП в неонатальном периоде является гипотрофия (81,8%); гипоксически-ишемическое поражение ЦНС развивается в 5,4% случаев, дыхательные нарушения – в 10,1% случаев, на долю аспирационного синдрома приходится 4,8% [2]. Сложность профилактики данной патологии состоит в том, что этиология, патогенетические механизмы и факторы риска ее развития изучены недостаточно. В 8-10% случаев беременностей СЗРП развивается на фоне видимого благополучия в отсутствие неблагоприятных соматических и социальных факторов [3,4].

Как уже было сказано, СЗРП формируется в результате недостаточного поступления питательных веществ и кислорода к плоду. До 16-ой недели беременности в тканях плода преобладают процессы клеточной гиперплазии, с 16-ой по 32-ую – одновременно с гиперплазией происходит гипертрофия клеток, после 32-ой недели преобладают гипертрофические процессы. В соответствии с этим, выделяют раннюю и позднюю формы СЗРП.

Ранняя форма СЗРП характеризуется снижением относительного количества клеток и проявляется симметричным отставанием параметров фетометрии от должных показателей. У таких детей массово-ростовой показатель находится в пределах нормы, а параметры физического развития - ниже 10-го перцентиля.

Для поздней формы СЗРП типична асимметрия в результате более низких темпов клеточной гипертрофии, что приводит к относительному уменьшению размеров органов, масса которых возрастает преимущественно в поздние сроки беременности. Дети с поздней формой СЗРП рождаются с низкой массой и нормальными показателями длины тела и окружности головы, при этом массово-ростовой показатель снижен, а масса тела - ниже 10-го перцентиля по отношению к длине тела.

Этиология и патогенез

В 80—90% случаев СЗРП возникает вследствие плацентарной недостаточности (ПН), причем степень тяжести СЗРП коррелирует со степенью ПН. Плацентарная недостаточность сопутствует большинству осложнений в период беременности. При привычном невынашивании ее частота колеблется от 50 до 77%, при экстрагенитальной патологии — 24–45%, при вирусной и бактериальной инфекции — 50–60% [5]. К появлению плацентарной недостаточности приводят такие факто-

ры, как снижение перфузионного давления в матке и изменение реологических свойств крови, первичные нарушения имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта, инфаркт и отслойка плаценты. [5,6]

Патофизиологические механизмы ранней и поздней форм СЗРП различны и реализуются в различные фазы эмбриогенеза. При раннем развитии фетоплацентарной недостаточности уменьшается количество клеток. Это клинически проявляется симметричным отставанием роста фетометрических параметров. Позднее развитие ПН типично для асимметричной формы и характеризуется уменьшением размеров клеток. Это приводит к изменению размеров органов, которые преимущественно растут в поздние сроки беременности [5,6].

Патогенез ранней СЗРП тесно связан с генетическими патологиями, аномалиями развития плода и персистирующими инфекционными заболеваниями матери. Основная роль отводится энтеровирусам и вирусу герпеса [3], цитомегаловирусу и вирусу краснухи [4].

Факторы риска

В организме беременной женщины формируется уникальная функциональная система «мать-плацента-плод». Нарушение состояния одного из элементов этой системы оказывает непосредственное влияние на остальные ее компоненты и ведет к развитию патологической беременности, одним из проявлений которой является задержка внутриутробного роста плода, поэтому целесообразно рассматривать факторы риска СЗРП отдельно со стороны материнского организма, плода и плаценты (Таблица 1).

В настоящее время активно исследуются генетические предпосылки плацентарной недостаточности и обменно-трофической патологии плода не только с материнской стороны, но и со стороны отца. Richard N., Molin A., Coudray N. и др. обнаружили, что инактивирующая мутация GNAS является причиной псевдогипопаратиреозидизма типа Ia (PhP-Ia) и псевдопсевдогипопаратиреозидизма (PPhP), наследуемых по материнской и отцовской линиям соответственно [25]. Результаты исследований доказали влияние мутации гена GNAS на отцовской аллели на развитие СЗРП, что свидетельствует о регулирующем влиянии гена GNAS на рост и развитие плода.

Дифференциальная диагностика ранней и поздней формы СЗРП

Ввиду различий патогенетических механизмов подход к диагностике ранней и поздней форм СЗРП не одинаков.

Ранняя форма СЗРП

Диагностика ранней формы СЗРП основывается на оценке общего и акушерско-гинекологического анам-

неза [1], доплерографии маточных артерий и данных биохимических анализов скрининга первого триместра беременности [28,29].

В первую очередь рассматриваются женщины, в акушерском анамнезе которых отмечаются случаи рождения детей с СЗРП. В случае единственных родов, разрешившихся рождением младенца с синдромом задержки роста плода, риск рождения последующего ребенка с СЗРП возрастает в два раза [30,31].

Во-вторых, спрогнозировать развитие СЗРП позволяют данные биохимических маркеров первого скрининга.

Gagnon A. и соавт. обнаружили, что у беременных с низкими значениями массы новорожденных (не более 2100 г) наблюдалось снижение уровня альфа-фетопротеина (АФП) ($> 2,5$ мМ или $< 0,25$ мМ), повышение уровня хорионического гонадотропина (ХГЧ) ($> 3,0$ мМ) и ингибина А ($\geq 2,0$ мМ), а также низкий уровень неконъюгированного эстриола ($< 0,5$ мМ) [32]. Morris R.K. и соавт. в систематическом мета-анализе выявили, что низкое содержание в крови матери протеина плазмы, ассоциированного с беременностью (РАРР-А) и изменение уровня хорионического гонадотропина (бета-ХГЧ) в первом триместре ($< 0,4$ мес) были связаны с высоким риском развития СЗРП и, как следствие, с повышенной частотой неблагоприятного исхода беременности [33].

Большую прогностическую ценность для выявления ранней формы СЗРП имеет доплерография маточных артерий на 20–24 неделе беременности, результаты которой характеризуются недостаточностью трофобластной инвазии спиральных артерий миометрия матки и снижением маточно-плацентарного кровотока при данной форме СЗРП.

В систематическом обзоре Spossen J. S. и соавт. обобщены результаты 61 исследования [34], в ходе которых у 41 131 беременной женщины оценивали величину различных доплеровских показателей скорости кровотока. Наиболее высокий риск развития СЗРП определялся у женщин с повышенным индексом пульсативности (PI) (> 95 -й перцентиль) с появлением выемки на диастолической части доплеровского спектра маточной артерии (положительный коэффициент правдоподобия [LR+] 9,1, 95% CI 5,0–16,7; отрицательный коэффициент правдоподобия [LR-] 0,89; 95% ДИ 0,85–0,93).

Эти данные подтверждены и в исследовании Ghi T. и соавт., в ходе которого было зафиксировано 60% случаев аномальных результатов доплерографии маточных артерий у пациенток на 20–22 неделе беременности, где PI оставался повышенным даже на 26–28 неделе [35].

Таким образом, использование доплерографии маточных артерий и выявление изменения уровня сывороточных маркеров крайне важно для раннего обнаружения признаков СЗРП. Комплексное исследование во втором триместре позволяет прогнозировать осложнения и неблагоприятные исходы беременности, связанные с плацентарной недостаточностью, более эффективно, чем скрининг первого триместра [36].

Определение состояния венозного протока также играет важную роль в диагностике ранней формы СЗРП.

По мере того, как при СЗРП снижается скорость кровотока в венозном протоке вследствие увеличения пред- и постнагрузки и повышается конечное диастолическое давление, гипоксия плода усиливается. Длительный ретроградный кровоток и пульсирующий поток крови в пупочной вене свидетельствуют о выраженном нарушении сердечной деятельности плода [37]. Систематический обзор 18 наблюдательных исследований с участием 2267 плодов показал, что доплерография венозного протока имеет умеренную прогностическую точность для прогнозирования СЗРП у плодов высокого риска с плацентарной недостаточностью (LR + 4,21 (95% ДИ 1,98–8,96) и LR- 0,43 (95% ДИ 0,30–0,61)). Прогноз неблагоприятного перинатального исхода при этом составляет LR + 3,15 (95% ДИ 2,19–4,54) и LR- 0,49 (95% ДИ 0,40–0,59) [38].

Недавно проведенное рандомизированное исследование TRUFFLE включало 503 женщины, которые были случайным образом распределены на 3 группы [39]. Его результаты показали, что изменение кровотока в венозном протоке является наиболее информативным для определения высокого риска антенатальной гибели плода при ранней форме СЗРП. Bilardo С.М. подчеркивает важность результатов кардиотокографического исследования при оценке состояния плода [40]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что благоприятные перинатальные исходы при ранней форме СЗРП достигаются при комплексном обследовании беременной: доплерометрии венозного протока и компьютеризированной кардиотокографии (КТГ). При ухудшении показателей обоих исследований требуется незамедлительное родоразрешение [41,42].

Поздняя форма СЗРП

Диагностика поздней формы СЗРП при проведении ультразвукового скрининга третьего триместра на сроке беременности более 32 недель основывается на оценке расчетной массы и окружности живота плода. Также поздняя форма СЗРП сопровождается ухудшением кровотока в артерии пуповины, которое выражается в снижении диастолического кровотока, увеличении диастолического кровотока в средней мозговой артерии и, соответственно, в изменении церебро-плацентарного отношения.

Ультразвуковая диагностика СЗРП включает измерение нескольких размеров тела плода: бипариетального размера (БПР), длины бедра (ДБ), окружности живота (ОЖ), расчетной массы плода (РМП), определяемой на основании данных измерения БПР, ДБ и ОЖ. Для постановки диагноза СЗРП применяются перцентильные кривые. Универсальным правилом для постановки диагноза СЗРП является отклонение тех или иных фетометрических параметров (в зависимости от формы СЗРП) менее 10-го перцентиля. Соблюдение этого простого правила дает возможность легко сопоставить результаты различных исследований, получить адекватные статистические данные, избежать грубых диагностических ошибок и уменьшить число ложноположительных диагнозов [43].

Допплерография пупочной артерии играет важную

роль в диагностике поздней формы СЗРП. Систематический обзор 104 исследований показал, что результаты доплерографии пупочной артерии позволяют спрогнозировать ухудшение состояния здоровья плода / новорожденного с объединенным LR + 3,41 (95% ДИ 2,68–4,34) и LR– 0,55 (95% ДИ 0,48 –0,62) [44]. В другом мета-анализе, который включал в себя 10 225

плодов и рассматривал необходимость доплерографии пупочной артерии при ведении беременности с высоким риском СЗРП, было доказано, что грамотный анализ результатов доплерографии позволяет снизить перинатальную смертность с 1,7% до 1,2% [45].

Допплерография средней мозговой артерии (PI <5-й центиль) имеет умеренную прогностическую цен-

Таблица 1. Факторы риска СЗРП

Со стороны материнского организма		Со стороны плода	Плацентарные
преимущественно для симметричной формы СЗРП	преимущественно для асимметричной формы СЗРП		
курение - около 40% случаев СЗРП в развитых странах непосредственно связано с никотиновой зависимостью [10] - количество сигарет, выкуриваемых за сутки, прямо пропорционально степени задержки роста плода [11]	угроза прерывания беременности - часто сопровождается аномалиями прикрепления и хронической отслойкой плаценты, рубцом на матке [18], при которых нарушается кровообращение в артериях и концевых сосудах пуповины	40% случаев СЗРП сопровождаются хромосомными аномалиями [24], классическим примером которых является синдром Расселла-Сильвера. В 10% семей с детьми, страдающими данным синдромом, была обнаружена материнская однородительская дисомия 7-ой хромосомы [25].	низкий уровень плацентарного лактогена в крови матери - однонуклеотидный полиморфизм rs2006123 в гене GFI2 ассоциирован с более высоким ростом, особенно у лиц мужского пола [26]
возраст - риск СЗРП и преждевременных родов в 2 раза выше у беременных моложе 17-ти лет [14,15]	гестационная гипертензия (для асимметричной формы СЗРП) - сопровождается СЗРП у 22,7–43,9% беременных [19]		низкий уровень плацентарного гормона роста в крови матери [27].
короткий интервал между родами, СЗРП в акушерском анамнезе, экстракорпоральное оплодотворение [16,17]	дефицит фолиевой кислоты - ассоциирован с развитием внутриутробных аномалий и трансгенерационной эпигенетической наследственностью		
ионы тяжелых металлов - повышают риск спонтанного аборта, пороков развития плода и энцефалопатии с формированием синдрома дефицита внимания и гиперактивности [13]	дефицит плазматических и плацентарных мембранных транспортеров гормонов щитовидной железы - сопровождается аномалиями фетоплацентарной системы [20]		
ежедневный прием больших доз кофеина [12]	низкий уровень инсулиноподобного фактора роста - имеет прогностическую ценность до 22 нед беременности [21] гемозиготность по мутантному аллелю при полиморфизме промотора гена IGF-1 гемозиготность по аллелю A1 (A1A1) гена CYP17 генетические дефекты сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (дефицит антипротромбина III, протенинов C и S, протромбина и метилентетрагидрофолатредуктазы, мутация фактора Лейдена [22] и др) антифосфолипидный синдром - после 15-ой нед гестации антитела проходят через плаценту в кровоток плода, что приводит к развитию тромбозов пуповины, сосудов почек, а также ишемическим и		
	воспалительным изменениям тканей плода [23] и др. состояния, при которых нарушается маточно-плацентарный кровоток [7,8,9]		

Таблица 2. Диагностические критерии ранней и поздней форм СЗРП

Данные УЗИ:	Ранняя форма СЗРП	Поздняя форма СЗРП
Бипаритальный размер	снижен	норма
Окружность головки плода	снижена	норма
Окружность живота	снижена	снижена
Длина бедра	снижена	норма
Действие причинного фактора:	ранние сроки беременности	поздние сроки беременности
Этиология:	заболевание плода (генетические нарушения, инфекции, аномалии)	воздействие через плаценту (гипертензия, голодание, курение и др.)
Количество амниотической жидкости:	нормальное	часто снижено

ность для выявления СЗРП и обычно используется для определения предположительной даты родов. Расширение сосудов мозга плода является проявлением увеличения диастолического кровотока, признаком «щадящего мозга» эффекта хронической гипоксии и приводит к снижению доплерографических показателей средней мозговой артерии (СМА), таких как PI. Систематический обзор 31 обсервационного исследования с участием 3337 плодов показал, что результаты доплерографии СМА позволяют точно спрогнозировать неблагоприятный перинатальный исход (LR + 2,79, 95% CI 1,10–1,67; LR– 0,56, 95% CI 0,43–0,72) [46].

Ультразвуковая доплерометрическая оценка церебро-плацентарного отношения дополняет результаты доплерометрии артерии пуповины при определении неблагоприятного перинатального исхода. При этом данный метод имеет более высокую прогностическую значимость при определении совокупного неблагоприятного исхода, чем доплерометрия артерии пуповины.

Заключение

Таким образом, при обнаружении ранней формы СЗРП необходимо проводить исследование кровотока

артерии пуповины, оценку гемодинамики венозного протока и кардиотокографию, а при обнаружении поздней СЗРП – исследование кровотока в артерии пуповины, маточной артерии и средней мозговой артерии с расчётом церебро-плацентарного отношения. Для правильной постановки диагноза следует ориентироваться на определённые диагностические критерии каждой из форм СЗРП (Таблица 2).

Точная диагностика ранней и поздней форм СЗРП помогает выработать рациональную акушерскую тактику, снижает потенциальные риски для матери и плода и улучшает перинатальные исходы, поскольку именно форма внутриутробной задержки роста плода определяет тактику ведения беременности ввиду различия патогенетических механизмов, лежащих в основе развития каждой из этих форм. ■

Игнатко Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор; Денисова Юлия Ваимовна, студентка; Филиппова Юлия Алексеевна студентка; Дубинин Александр Олегович студент, Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва

Литература:

1. Slancheva B., Mumdzhev H. Small for gestational age newborns: definition, etiology and neonatal treatment. *Akush. Ginekol. (Sofia)*. 2013; 52 (2): 25–32.
2. Стрижаков А. Н., Игнатко И. В., Тимохина Е. В., Белоцерковцева Л. Д. Синдром задержки роста плода. *ГЕОТАР-Медиа*, 2013
3. Ergaz Z., Avgil M., Ornoy A. Intrauterine growth restriction—etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *ReprodToxicol*. 2005 Sep–Oct; 20(3):301–22.
4. Leitner Y., Heldman D., Harel S., Pick C.G. Deficits in spatial orientation of children with intrauterine growth retardation. *Brain Res Bull*. 2005 Sep 30; 67(1–2):13–8.
5. Стрижаков А.Н., А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева, и 1048 И.В. Игнатко. Физиология и патология плода. — М. : Медицина, 2004 — 357 с.
6. Савельева Г.М., Курцер М.А., Шалина Р.И. Материнская смертность и пути ее снижения. *Акушерство и гинекология*. 2009; 3: 11–15.
7. Chiesa C, Osborn JF, Haass C, Natale F, Spinelli M, Scapillati E, Spinelli A, Pacifico L. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *ClinChem*. 2008 Mar; 54(3):550–8. doi: 10.1373/clinchem.2007.095299. Epub 2008 Jan 17.
8. Carlson D: Maternal diseases associated with intrauterine growth retardation. *SeminPerinatol* 1988;12:17–22.
9. Scott A, Moar V, Ounsted M: The relative contributions of different maternal factors in small-for-gestational-age pregnancies. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 1981;12:157–165.
10. Kramer MS: Determinants of low birth weight: Methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Org* 1987;65:663–737
11. Stillman RJ, Rosenberg MJ, Sachs BP: Smoking and reproduction. *FertilSteril* 1986;46: 545–566.
12. Rondo PHC, Rodrigues LC, Tomkins AM: Coffee

- consumption and intrauterine growth retardation in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 1997;50: 705–709.
13. Apostoli P, Catalani S. Metal ions affecting reproduction and development. *Met. Ions Life Sci.* 2011; 8: 263–303.
 14. Padmanabhan R., Abdulrazzaq Y.M., Bastaki S.M., Nurulain M., Shafiullah M. Vigabatrin (VGB) administered during late gestation lowers maternal folate concentration and causes pregnancy loss, fetal growth restriction and skeletal hypoplasia in the mouse. *Reprod. Toxicol.* 2010; 29 (3): 366–77.
 15. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH: Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes (see comments). *N Engl J Med* 1995;332:1113–1117.
 16. Lieberman E, Lang JM, Ryan KJ, Monson RR, Schoenbaum SC: The association of interpregnancy interval with small for gestational age births. *ObstetGynecol* 1989;74:1–5.
 17. Wang JX, Clark AM, Kirby CA, et al: The obstetric outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization/gamete intra-fallopian transfer. *HumReprod* 1994;9:141–146.
 18. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 2003 111: 649-658.
 19. Ananth C.V., Williams M.A. Placental abruption and placental weight – implications for fetal growth. *ActaObstetr. Gynecol. Scand.* 2013; 11: 10.1111.
 20. Loubière I.S., Vasilopoulou E., bulmer J.N., Taylor P.M., StiegerB., VerreyF. Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2010; 31 (4): 295–304.
 21. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа; 2013.
 22. Айламазян Э.К., Полякова В.О., Кветной И.М. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейро-иммуноэндокринологические аспекты). СПб: Издательство Н-Л; 2012.
 23. Hall J.G. review and hypothesis: syndromes with severe intrauterine growth restriction and very short stature-are they related to the epige- netic mechanism (s) of fetal survival involved in the developmental origins of adult health and disease. *Am. J. Med. Genet. A.* 2010; 152a (2): 512–27.
 24. Yamada H., Sata F, Kato E.H., Saijo Y, Kataoka S, Morikawa M., Shimada S., Yamada T, Kishi R., Minakami H.A. Polymorphism in the CYP17 gene and intrauterine fetal growth restriction. *MolHumReprod* 2004; 10: 1: 49-53.
 25. Richard N., Molin A., Coudray N., Rault-guillaume P, Jüppner H.,Kotler M.I. Paternal GNAS mutations lead to severe intrauterine growth retardation (IUGR) and provide evidence for a role of Xlas in fetal development. *J. clin. endocrinol. Metab.* 2013; 98 (9): 1549–56.
 26. Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB: Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: Review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr* 1995;154:958–968.
 27. Eggermann T, Wollmann HA, Kuner R, Eggermann K, Enders H, Kaiser P, Ranke MB. Molecular studies in 37 Silver-Russell syndrome patients: frequency and etiology of uniparental disomy. *HumGenet.* 1997 Sep;100(3-4):415-9.
 28. Fuglsang J, Lauszus F, Flyvbjerg A, Ovesen P. Human placental growth hormone, insulin-like growth factor I and -II, and insulin requirements during pregnancy in type 1 diabetes. *J ClinEndocrinolMetab* 2003;88:4355e61.
 29. Timasheva Y., Putku M., Kivi R., Kožich V., Männik J., Laan M. Developmental programming of growth: genetic variant in GH2 gene encoding placental growthhormone contributes to adult height determination. *Placenta.* 2013; 34 (11): 995–1001.
 30. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:333-9.
 31. Khalil A, Morales-Rosello J, Townsend R, et al. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as pre- dictors of stillbirth and perinatal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:74-80.
 32. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:918–49.
 33. Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, Robson SC, Kleijnen J, Ter Riet G, et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:33.
 34. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:701-11.
 35. Ghi T, Contro A, Youssef F, Giorgetta F, Farina A, Pilu G, et al. 77. Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:577–81.
 36. Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between first-trimester maternal serum markers, 82. second trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:126–31.
 37. YagelS, KivilevitchZ, CohenSM, ValskyDV, MessingB, ShenO, et al. The fetal venous system, Part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:93–111.
 38. Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:3–12.
 39. Frusca T. TRUFFLE Investigators. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining

- computerized fetal heart rate analysis with ductus venosus Doppler: insights from the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe/ Frusca T., Todros T., Lees C. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – v. 218(2). – P. 783–789.*
40. *Bilardo, C. M. (2018). Reply: Ultrasound diagnosis of endometrial polyps in pregnancy Reply. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 52(4), 550-551.*
41. *Figueras F. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol / Figueras F., Gratacós E. // Fetal Diagn. Ther. – 2014. – v. 36. – P. 86–98.*
42. *Ganzevoort W. TRUFFLE Group. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study / Ganzevoort W., Mensing Van Charante N., Thilaganathan B. et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2017. – v. 49 (6). – P. 769–777.*
43. *Ирышков, Д. С. ВЗРП (внутриутробная задержка роста плода) : учеб. пособие / Д. С. Ирышков. - Пенза : ГБОУ ДПО ПИУВ Минздравоохранения России, 2012. 30 с.*
44. *Morris RK, Malin G, Robson SC, Kleijnen J, Zamora J, Khan KS. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/ neonatal wellbeing in high-risk population: systematic review and bivariate meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;37: 135–42.*
45. *Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GL. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD007529.pub2.*
46. *Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. The value of fetal arterial and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth restricted fetuses. BJOG 1995;102:963–9.*