BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-54-65

Обзорная статья / Review article

Клинико-патогенетические варианты задержки роста плода различных сроков манифестации

И.С. Липатов[1], ORCID: 0000-0001-7277-7431, i.lipatoff2012@yandex.ru
Ю.В. Тезиков✉[1], ORCID: 0000-0002-8946-501X, yra.75@inbox.ru
М.С. Амосов[1] , ORCID: 0000-0002-7487-3280, jyckee@mail.ru
Э.М. Зуморина[2], ORCID: 0000-0002-0140-5566, ellina.zumorina@yandex.ru
[1] Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89
[2] Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159

Резюме
В статье представлены данные о клинико-патогенетических вариантах задержки роста плода (ЗРП). ЗРП относится к типичным клиническим проявлениям больших акушерских синдромов, ассоциирована с высокой перинатальной заболеваемостью и оказывает значимое влияние на качество и продолжительность жизни человека. Сделан акцент на различиях патогенеза, особенностях прогнозирования, диагностики, акушерской тактики и оценке перинатальных исходов при раннем и позднем фенотипе ЗРП. В обзор включены материалы отечественной и зарубежной научной литературы, найденной в eLibrary и PubMed по данной теме, опубликованной за последние 10 лет. Обсуждается роль становления эмбрио(фето)плацентарной системы под влиянием действующих периконцепционных факторов риска в реализации различных фенотипов ЗРП. Анализ литературы показывает, что генетически, эпигенетически детерминированный потенциал роста плода в ходе беременности меняется в зависимости от материнских, плацентарных и плодовых факторов, которые в итоге и определяют конечные массаростовые показатели новорожденного. В дискуссионном плане рассмотрены вопросы информативности клинических и лабораторно-инструментальных предикторов, диагностических критериев, выбора рациональной акушерской тактики при ЗРП различных сроков манифестации. Представлены убедительные данные по перинатальным и отдаленным последствиям внутриутробной задержки роста. Патогенетический вариант ЗРП определяет особенности функционирования иммунной системы, оказывает существенное влияние на программирование метаболических и эндокринных процессов, формирование структур головного мозга плода. Выделение беременных группы риска по развитию ЗРП различных сроков манифестации, своевременная диагностика, выбор срока и метода родоразрешения должны соответствовать основным направлениям «4П-модели» современной медицины и представлять собой целостную предиктивную, превентивную и персонифицированную систему обследования и наблюдения, основанную на данных доказательной медицины и требованиях практического акушерства и перинатологии.

Ключевые слова: задержка роста плода, ранний и поздний фенотипы, прогнозирование, пренатальная диагностика, акушерская тактика, перинатальные исходы

Для цитирования: Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Амосов М.С., Зуморина Э.М. Клинико-патогенетические варианты задержки роста плода различных сроков манифестации. *Медицинский совет.* 2021;(3):54–65. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-54-65.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and pathogenetic variants of fetal growth restriction with different periods of manifestation

Igor S. Lipatov[1], ORCID: 0000-0001-7277-7431, i.lipatoff2012@yandex.ru
Yuri V. Tezikov✉[1], ORCID: 0000-0002-8946-501X, yra.75@inbox.ru
Mikhail S. Amosov[1] , ORCID: 0000-0002-7487-3280, jyckee@mail.ru
Ellina M. Zumorina[2], ORCID: 0000-0002-0140-5566, ellina.zumorina@yandex.ru
[1] Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia
[2] Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia

Abstract
The article presents data on the clinical and pathogenetic variants of fetal growth restriction (FGR). FGR is one of the typical clinical manifestations of large obstetric syndromes, is associated with a high perinatal morbidity and has a significant impact on the quality and duration of human life. The emphasis is made on the differences in pathogenesis, the features of prediction, diagnosis, obstetric management and the assessment of perinatal outcomes in the early and late phenotype of the FGR. The review includes materials from domestic and foreign scientific literature that found in eLibrary and PubMed on this topic and published for the last 10 years. This article discusses the role of the formation of the embryo(feto)placental system under the influence of existing periconceptional risk factors in the implementation of various phenotypes of FGR. An analysis of the literature shows that the fetal growth potential, which genetically and epigenetically determined, changes during pregnancy

© Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Амосов М.С., Зуморина Э.М., 2021

depending on maternal, placental and fetal factors, which ultimately determine the final weight-growth parameters of the newborn. The issues of informativeness of clinical, laboratory and instrumental predictors, diagnostic criteria, the choice of rational obstetric management in case of FGR of various periods of manifestation are discussed in this article. Convincing data on the perinatal and long-term consequences of intrauterine growth restriction are presented. The pathogenetic variant of FGR determines the features of the functioning of the immune system, has a significant impact on the programming of metabolic and endocrine processes, the formation of fetal brain structures. Identification of pregnant women at risk for the development of FGR of various periods of manifestation, timely diagnosis, selection of the timing and method of delivery should correspond to the main directions of the "4P-model" of modern medicine and represent an integral predictive, preventive and personalized system of examination and observation based on evidence-based medicine data and the requirements of practical obstetrics and perinatology.

Keywords: fetal growth restriction, early and late phenotypes, prediction, prenatal diagnosis, obstetric management, perinatal outcomes

For citation: Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Amosov M.S., Zumorina E.M. Clinical and pathogenetic variants of fetal growth restriction with different periods of manifestation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):54–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-54-65.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) относится к типичным клиническим проявлениям больших акушерских синдромов, являясь ответственной за высокую степень перинатальной заболеваемости и смертности, достоверным индикатором стратификации беременных по группам риска, что определяет чрезвычайную актуальность данной проблемы для акушерства и перинатологии [1–3]. Изменение фетального программирования направленности иммунометаболических процессов, уровня воспалительного реагирования на фоне несвоевременно активирующей/блокирующей генетические и эпигенетические механизмы гипоксии, является причиной нарушения формирования здоровья в постнатальном периоде жизни, витальной сердечно-сосудистой и нейроэндокринной патологии в молодом и среднем возрастах [2].

Перинатальная заболеваемость детей, родившихся с ЗРП, составляет от 47 до 70%, при этом показатель перинатальной смертности выше в 5–10 раз по сравнению со здоровыми в общей популяции. Согласно данным ВОЗ, ежегодно от 14 до 30 млн детей рождаются с массой тела менее 2500 г, при этом частота ЗРП варьирует в зависимости от региона, социальных условий, этнической принадлежности и увеличивается с уменьшением гестационного возраста. По данным ВОЗ, число новорожденных с задержкой роста колеблется от 6,5% в развитых странах Европы до 31,1% в Центральной Азии, однако нельзя считать эти показатели реальными, т. к. во многих странах с низким уровнем социально-экономического развития нет достоверной статистики в связи с низкой обращаемостью за медицинской помощью. В России показатели варьируют в широких пределах – от 3 до 17%, при этом в среднем на 1000 новорожденных, которые родились с массой более 2500 г, приходится 68 детей с задержкой внутриутробного роста [2, 3].

Основываясь на данных отечественной и зарубежной литературы, можно констатировать, что ЗРП – это патологическое состояние, при котором плод не достигает генетически детерминированного потенциала антропометрической или предполагаемой массы тела и размеров, соответствующих гестационному возрасту, являясь дизонтогенетическим антенатальным процессом, как правило, сопровождается полисистемной и/или полиорганной дисфункцией и недостаточностью [4].

В современной литературе встречается множество терминов: «задержка внутриутробного развития (или роста) плода», «синдром задержки роста плода», «ретардация плода», «внутриутробная гипотрофия», «синдром задержки внутриутробного развития плода». В России первоначально получило распространение определение «задержка внутриутробного развития плода». Более корректным является термин «задержка внутриутробного роста плода» или, если быть стилистически точным, «задержка роста плода», т. к. о развитии плода (в т. ч. психомоторном) нельзя судить только на основании оценки массы и роста. В иностранной литературе часто можно встретить такое понятие, как small for gestationage (SGA), – плод с массой тела менее 10-го перцентиля для данного гестационного срока. При этом отмечается, что такие понятия, как «small for gestationage» и «плод с гипотрофией», не могут считаться синонимами, необходимо учитывать индивидуальные особенности развития плода, т. к. он может быть абсолютно здоровым с малой массой тела при рождении [3, 4]. ЗРП занимает лидирующую позицию среди клинических проявлений ПН, составляя в сочетание с хронической гипоксией единый клинико-патогенетический вариант. Плацента опосредованно является основным регулятором роста плода, вырабатывая инсулиноподобные факторы роста и глюкокортикоиды, при этом роль триггера для поступления энергопластических материалов выполняет плод [5].

Существует множество различных классификаций ЗРП как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Основываясь на основных антропометрических показателях плода, соответствующих определенному сроку гестации, выделяют три формы ЗРП: асимметричная, симметричная и смешанная [4, 5]. На асимметричный (тип I), или гипотрофический вариант, приходится 70–80% случаев ЗРП. Наиболее часто данная форма проявляется в III триместре, являясь крайней степенью плацентарных нарушений. Данный вариант в зарубежной литературе

связывают с феноменом «экономичного мозга» (brain-sparing), т. к. масса тела уменьшена непропорционально по отношению к длине тела и окружности головы. Симметричная форма (тип II), или гипопластический вариант, составляя 20–30% от общего числа случаев ЗРП, развивается вследствие патологических изменений в фазу клеточной гиперплазии в первой половине беременности, в результате которых происходит абсолютное уменьшение количества клеток, ведущее к изменению всех фетометрических параметров. Смешанная форма (тип III), или диспластический вариант ЗРП, имеет клинические проявления как симметричной, так и асимметричной формы. Основываясь на данных представленной классификации, можно выделить два клинико-патогенетических варианта формирования фенотипов ЗРП: ранний и поздний. Ряд авторов считает границей между ранней и поздней формой ЗРП 20 нед. гестации, однако большинство отечественных и зарубежных акушеров-гинекологов считают условной границей манифестации раннего и позднего фенотипа ЗРП гестационный срок 32 нед. [6, с. 56–58]. Результаты анализа литературных данных свидетельствуют о том, что ЗРП является неоднородной клинической категорией.

РАЗЛИЧИЯ ПАТОГЕНЕЗА РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ФЕНОТИПОВ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Ранний и поздний фенотипы ЗРП имеют отличия в патогенетических механизмах развития, к которым относятся перфузионно-диффузионная недостаточность плаценты, проявляющаяся снижением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков, метаболические нарушения, изменения синтетической функции и состояния клеточных мембран плаценты. Пусковым механизмом развития раннего фенотипа ЗРП является эмбрио(фето)плацентарная дисфункция вследствие неполноценной гестационной трансформации спиральных артерий. Недостаточность интра- и экстравазальной инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта с последующей редукцией маточно-плацентарного кровотока через гипоксический фактор ведет к нарушению ангиогенеза ранней плаценты и дисфункции эндотелия плацентарных сосудов [7, 8]. Анализ биохимических и плацентарных детерминант при дефектной инвазии трофобласта позволил выделить характерные для ранней формы ЗРП показатели: повышение соотношения ингибитора плазминогена первого типа ко второму (PAI-1/PAI-2) в качестве маркера дисфункции трофобласта, более высокую концентрацию в плаценте 8-изо-простагландина F2α – маркера оксидативного стресса, повышенный уровень в крови ретинол-связывающего протеина-4 – адипокина, вовлеченного в патогенез инсулиновой резистентности и воспаления [9]. Ранний фенотип ЗРП также характеризуется изменением содержания и соотношения в плазме крови плацентарных белков, проангиогенных и антиангиогенных факторов: определяется высокая концентрация растворимой формы рецептора VEGF первого типа (sVEGFR-1, sFlt-1), повышение индекса соотношения sFlt-1/PlGF и показателя PP13 – белка, продуцируемого в основном синцитиотрофобластом, снижение плацентарного фактора роста (PlGF) [7].

Учитывая тот факт, что формирование плаценты – инвазивный процесс, матриксные металлопротеиназы (MMP) играют существенную роль в генезе развития раннего фенотипа ЗРП. Особое значение уделяется MMP 2-го и 9-го типов, по данным C. Qiao, при физиологически протекающей беременности экспрессия MMP-2 и MMP-9 повышается в течение первого триместра и в последующие триместры постепенно снижается, недостаточная экспрессия MMP-2 и MMP-9 в трофобласте на ранних сроках беременности может свидетельствовать о предпосылках к развитию раннего фенотипа ЗРП [10].

Несомненно, в формировании данной формы ЗРП ключевую роль играет нарушение баланса запрограммированной клеточной гибели и клеточной пролиферации, что определяет структурно-функциональное состояние органов и систем раннего плода [8, 11].

В генезе раннего фенотипа ЗРП особая роль отводится инфекции. Инфекционные агенты, помимо прямого эмбриотоксического влияния, приводят к активации каскада цитокиновых взаимодействий, эндотелиопатии, морфо-функциональной перестройке рецепторного аппарата репродуктивной системы (снижение рецепторов к эстрогенам и прогестерону, нарушение соотношения рецепторов Toll-семейства, реагирующих с паттернами микроорганизмов), нарушению функциональной состоятельности эндометрия (снижение выработки гликоделина, уровня мРНК трансмембранного эпителиального муцина (Muc1), лейкемия ингибирующего фактора (LIF/LIFR), дисбаланс проапоптотических (Bax, Fas/FasL) и антиапоптотических факторов (Bcl-2) и др.), что ослабляет цитотрофобластическую инвазию, ведет к повреждению плацентарных мембран. Схожие изменения наблюдаются при гормональных нарушениях в репродуктивной системе, в частности в недостаточности лютеиновой фазы [6, 12].

Девиации генных сетей и эпигенетическая дизрегуляция в патогенезе ранней формы ЗРП занимают одну из ведущих позиций [13]. Так как патологические изменения в плаценте развиваются раньше, чем нарушается рост и развитие плода, возможно исследование полиморфизма генов PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors – рецепторы активации и пролиферации пероксисом), играющих важную роль в регуляции адипогенеза, баланса внутриклеточной энергии, метаболизма липидов и гомеостаза глюкозы как возможных генетических предикторов измененного энергопластического обеспечения плода при беременности, осложненной ЗРП [10, 12]. При ЗРП неоднократно доказана метаанализами и исследованиями не только отечественных, но и зарубежных авторов роль наследственных материнских и фетальных тромбофилий (мутации MTHFR – ген ферментов метаболизма фолатов, фибриногена (FI), протромбина (FII), коагуляционного фактора Leiden (FV – проакселерина) – Лейденская мутация, проконвертина (FVII), ингибитора

активатора плазминогена (PAI); дефицит антитромбина III, протеина S, устойчивость к физиологическому коагуляционному протеину C и др.). Наиболее выраженные нарушения эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий с формированием протромботического состояния отмечаются при мультифакторном генезе и полиморфизме генетических форм тромбофилий как у матери, так и у плода. Данная патология достоверно чаще приводит к плацента-ассоциированным акушерским осложнениям. У 78% женщин с ранним фенотипом ЗРП выявляются патологические изменения гемостазиограммы [14]. Вклад в развитие ранней ЗРП вносят полиморфизмы генов, регулирующих состояние сосудистого тонуса (NO-синтазы, кодирующих усиленный синтез ангиотензиногена и нарушения трансформации внутриклеточных сигналов – NOS3 (-786) C, NOS3 894G/T, AGTR2 1675 G/A, AGT 704C, GYP11B2 (-344) T и др.) [15, 16].

Основным патогенетическим звеном развития позднего фенотипа ЗРП является вторичная ПН, приводящая на стадии дисфункции плаценты к развитию субклинического уровня хронической гипоксии плода с дальнейшей задержкой его роста, однако в большинстве наблюдений клинические признаки поздней ЗРП не проявляются, если нет соматической и/или нейроэндокринной патологии, острых или обострений хронических инфекционных заболеваний, преэклампсии [15]. Нейроэндокринная и метаболическая перестройка в организме женщины при физиологически протекающей беременности напоминает функциональную стадию метаболического синдрома и проявляется прежде всего инсулинорезистентностью. Если в первой половине беременности данное состояние компенсируется за счет активно протекающих анаболических процессов, то начиная с III триместра осложненной ПН беременности происходит срыв компенсации со снижением уровней инсулина и инсулиноподобных факторов роста, прогестерона, эстрогенов, плацентарного лактогена, оказывающих значительное влияние на антенатальный рост и развитие плода [16]. На фоне изменения содержания трофоадаптивных гормонов в фетоплацентарном комплексе происходит снижение выработки энергетических субстратов и синтеза белка, это приводит к замедлению прироста массы плода [3, 6, 17]. Необходимо учитывать, что в плаценте инсулинорезистентность выше, чем у плода, т. к. ангиогенез в плаценте контролируется плацентарным соматомаммотропином, который повышает инсулинорезистентность, в связи с этим в плаценте происходит снижение анаболического действия инсулина и продукции энергии [9, 18]. При прогрессировании гемоциркуляторных расстройств, характерных для ПН, в организме плода происходит централизация кровообращения в ответ на развивающуюся гипоксию как один из основных компенсаторных механизмов, возникающий «brain sparing effect» становится основой развития позднего фенотипа ЗРП [19].

Следовательно, принципиальным различием в патогенезе ЗРП различных сроков манифестации является нарушение становления эмбрио(фето)плацентарной системы под влиянием периконцепционных действующих факторов риска, способствующих отклонению физиологического процесса ремоделирования маточных артерий с последующим изменением плацентарного ангиогенеза, запрограммированной клеточной гибели, развитием эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, оксидативного стресса, провоспалительного состояния – при раннем фенотипе, и альтерация нормально сформированной плаценты с нарастанием нарушений плодовой гемодинамики – при позднем фенотипе ЗРП.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ФЕНОТИПОВ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Генетически, эпигенетически детерминированный потенциал роста плода в ходе беременности меняется в зависимости от материнских, плацентарных и плодовых факторов, которые в итоге и определяют конечные массоростовые показатели новорожденного. Закономерная вариабельность частоты реализации ЗРП диктует необходимость расширения научно обоснованной методологической базы, позволяющей своевременно прогнозировать нарушения в функциональной системе «мать – плацента – плод», предпринимать превентивные меры. При формировании группы высокого риска большинство авторов на основе результатов научного анализа рекомендуют учитывать клинико-анамнестические данные развития раннего фенотипа ЗРП, к которым относятся акушерско-гинекологические, экстрагенитальные, социальные материнские факторы риска [20]. По данным Росстата за 2018 г., прослеживается тенденция к увеличению частоты рано диагностируемой ЗРП, что связано со снижением общего уровня здоровья населения России, социальными факторами, также необходимо выделить активное внедрение вспомогательных репродуктивных технологий, повышающих риск развития данной патологии, в частности, при донации половых клеток, после гиперстимуляции яичников [6, 21].

В последние годы в ходе мультицентровых исследований выделяется отчетливая связь между социально-экономическим положением женщины, низким уровнем медицинской помощи и ранними преждевременными родами с морфофункциональными характеристиками, не соответствующими гестационному возрасту [11, 20]. Доказано, что частота ЗРП у матерей, злоупотребляющих курением табака, в 3,6 раза выше по сравнению с некурящими женщинами. При этом отказ от этой привычки до 16-й нед. беременности приведет к рождению плода с массой, соответствующей массе плода, родившейся у некурящей женщины [22]. В последние годы проводится множество исследований, обосновывающих роль «опасного» отца в развитии раннего фенотипа ЗРП. Полученные клинические, иммуноморфологические, биохимические данные связывают этот феномен с механизмами иммунологической нетолерантности матери к антигенным детерминантам плода [20, 21]. Так, в Кохрановском аналитическом обзоре D. Dexter, L. Hayes о данной гипотезе говорится, что риск развития раннего фенотипа ЗРП возрастает в следующих ситуациях: смена партнера непосредствен-

но перед наступлением настоящей беременности, короткий интервал между первым половым контактом и наступлением беременности (отсутствие экспозиции со спермой партнера), инсеминация, ЭКО донорской спермой (плод полуаллогенный) или донация яйцеклетки (плод полностью аллогенный для матери), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов [23]. К плодовым факторам риска развития ЗРП также относятся анеуплоидии (трисомии 13, 18 и 21), врожденные пороки развития плода, трансплацентарные инфекции (краснуха, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, часто рецидивирующий герпес I и II типов и др.) и многоплодие [17, 24].

Лабораторно-инструментальные возможности предикции раннего фенотипа ЗРП включают ряд биохимических и функциональных тестов, показавших высокую информативность в рандомизированных исследованиях. Согласно последним исследованиям, развитие ранней ЗРП сопровождается выраженным антиангиогенным состоянием, при этом до клинических проявлений ЗРП в крови беременных регистрируется достоверное повышение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt, чувствительность 30–55%, специфичность 75–90%) и растворимой формы эндоглина (sEng, чувствительность 53–65%, специфичность 80–90%), достоверное снижение плацентарного фактора роста (PIGF, чувствительность 65%, специфичность 90%) [9, 18]. sFlt является антагонистом плацентарного (PLGF) и сосудистого эндотелиального (VEGF) факторов роста, связывая их в циркулирующей крови, растворимая тирозинкиназа блокирует их взаимодействие с рецепторами. sFlt секретируется прежде всего синцитиотрофобластом в материнский кровоток, что приводит к вазоконстрикции и развитию дисфункции эндотелия. Множество исследований подтвердили, что повышение уровня этого фактора в кровотоке матери предшествует клиническим проявлениям и коррелирует с развитием ЗРП. Хорошо зарекомендовал себя предикторный ангиогенный индекс sFlt-1/PIGF с прогностической значимостью 88/10% [25]. Одним из способов раннего прогнозирования ЗРП является определение в 6–12 нед. гестации в периферической венозной крови беременной женщины васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), при его уровне менее 20 нг/мл значительно повышается риск развития раннего фенотипа ЗРП. Дефицит VEGF может быть обусловлен несколькими причинами: избытком sFlt, полиморфизмом генов или анти-VEGF-антителами [15, 24]. Были разработаны математические модели прогнозирования ранней формы ЗРП, включающие молекулярно-генетические показатели, в частности полиморфизм генов VEGFA: -634 G > C и VEGFA: 936 C>, а также генетических полиморфизмов 20210G/A FII, 10976G/A FVII, -455 G/A FI, 1691G/A FV. При наличии клинико-анамнестических факторов риска в сочетании с полиморфизмом генов CYP1A1*2A (T3801C, rs4646903) T/C, CYP1A2*1F (C163A, rs762551) C/A, CYP19A1 (C40824T, rs2470152) C/T и T/T вероятность развития раннего фенотипа ЗРП составляет 64,7% [16]. Повсеместное внедрение пренатального скрининга I триместра играет существенную роль в прогнозировании ранней ЗРП. Снижение уровня PAPP-A в I триместре связывают с повышенным риском развития ранней ЗРП (чувствительность 20–50%, специфичность до 80%). Максимально выраженное снижение PAPP-A отмечено при трисомиях 13, 18 и 21 и в меньшей степени при анеуплоидиях по половым хромосомам и трисомии 22 [17, 25]. Прогностическая ценность определения PAAP-A в сочетании с определением предикторного индекса (PI) в маточных артериях составляет 60–70% [26]. Изолированная чувствительность повышения PI маточных артерий в конце I триместра для прогнозирования ЗРП варьирует от 51 до 81%, достигая максимума в группах беременных с ОАА [24]. Повышение PI артерии пуповины вследствие патологических изменений в спиральных артериях также является неблагоприятным прогностическим маркером развития ЗРП, при этом если сохраняются высокорезистентные кривые скоростей кровотока с дикротической выемкой к 24-й нед. беременности, реализацию ЗРП можно ожидать в 25% случаев [27].

Прогностическими клинико-анамнестическими критериями развития позднего патогенетического варианта ЗРП являются обострения хронических инфекций, острые респираторные инфекции, метаболический синдром и осложнения беременности. Одной из наиболее частых причин развития позднего фенотипа ЗРП является железодефицитная анемия, которая приводит к биохимическим, ферментативным и морфологическим изменениям в плаценте, в результате чего развивается вторичная ПН, ведущая к гипоксии и, как следствие, к развитию поздней формы ЗРП. Уже на ранних стадиях ПН происходит вазодилатация сосудов головного мозга, что является доплерометрическим прогностическим маркером развития поздней ЗРП [28]. Хорошо изученными доплерометрическими прогностическими критериями являются: PI средней мозговой артерии (СМА) и церебро-плацентарное отношение (ЦПО). Следует учитывать, что ЦПО, измерение церебральной централизации фетального кровотока имеют преимущества перед оценкой показателей СМА в прогнозировании позднего фенотипа ЗРП. Значение ЦПО < 1 mg/dl используется для прогнозирования церебральной вазодилатации. PI СМА < 5% считается маркером вазодилатации головного мозга и имеет большую прогностическую ценность на сроке гестации более 35 нед. [23, 29].

Ряд авторов, анализируя показатели врожденного и адаптивного иммунитета беременных с вторичной ПН, отмечают увеличение экспрессии Fas-рецептора на Т-хелперах и цитотоксических Т-лимфоцитах в 1,6 и 6,3 раза соответственно, а также снижение абсолютного содержания клеток CD3+CD4+ и CD3+CD8+, повышение содержания клеток CD3+CD95, снижение уровня трофобластического β-гликопротеина 1 по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Как полагают авторы, данные показатели могут служить ранними лабораторными предикторами позднего фенотипа ЗРП [30]. Прогностической значимостью обладает определение уровня эндоглина, играющего важную роль в ангиогенезе, поддержании тонуса сосудов с помощью эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Механизм действия эндоглина включает ингибирование сигнализа-

ции трансформирующего фактора роста в эндотелиальных клетках, что препятствует активации eNOS и приводит к снижению синтеза NO, представляющего собой важный регулятор доставки кислорода к плоду [25, 31]. Повышенный уровень растворимого эндоглина приводит к эндотелиальной дисфункции и развитию ЗРП. В исследованиях I. Szentpeterietal определена сверхэкспрессия генов эндоглина в плаценте, приводящая к развитию хронической гипоксии плода и ЗРП. Также установлена корреляционная связь между нарастанием степени тяжести ЗРП и снижением экспрессии плацентарного белка PP-13 с минимальными значениями 1,02–2,0 пг/мл при позднем фенотипе ЗРП [32]. Исследования уровня плацентарного белка PP-13 у беременных с данным фенотипом ЗРП установили корреляционные связи с изменениями показателей антиангиогенных факторов роста (PIGF) и маточно-плацентарного кровотока [33].

Большинство представленных предикторов с клинической точки зрения обладает не достаточно высокой чувствительностью при приемлемой специфичности. Повышения точности прогноза и ранней диагностики нарушенного состояния «внутриутробного пациента» можно добиться путем этапного комплексного лабораторно-инструментального обследования беременных высокого перинатального риска с включением в прогностические комплексы показателей, характеризующих основные патогенетические механизмы на проводимых гестационных сроках обследования.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА РАЗЛИЧНЫХ СРОКОВ МАНИФЕСТАЦИИ

На протяжении последних десятилетий подходы к диагностике ЗРП менялись от чисто клинических до их комбинации с инструментальными [19, 20, 34]. К клиническим методам диагностики ЗРП относят анамнестические факторы риска, особенности течения беременности, измерение высоты стояния дна и окружности матки с последующей оценкой предполагаемой массы плода. Так, отставание высоты стояния дна матки на 3 см и более по сравнению с должной величиной для конкретного срока беременности или отсутствие увеличения высоты стояния дна матки в течение 2–3 нед. указывает на вероятное развитие ЗРП [19]. «Золотым стандартом» диагностики ЗРП в настоящее время можно по праву считать ультразвуковую фетометрию [22, 31]. В различных странах проводится множество исследований, целью которых является изучение антропометрических особенностей плода на различных этапах антенатального развития. Так, например, специалистами Оксфорда проводилось исследование (INTERGROWTH 21 Project), в котором беременным предлагалось провести 6 ультразвуковых исследований в определенные сроки (14–18, 19–23, 24–28, 29–33, 34–38, 39–42 нед. гестации). Основываясь на полученных данных, составляются антропометрические протоколы, которые позволяют выставить диагноз ЗРП [31, 35]. Однако необходимо учитывать тот факт, что развитие плода идет неравномерно в различные периоды беременности, и в связи с этим росто-весовые показатели плода индивидуальны, поэтому в мире нет единых антропометрических протоколов, на основании которых можно было бы выставлять диагноз ЗРП [36].

В I триместре беременности при ультразвуковом исследовании диагностировать развитие раннего фенотипа ЗРП можно по наличию таких эхографических признаков, как уменьшение объема плодного яйца за счет экзоцелома (раннее маловодие), при этом если по данным ультразвукового исследования идет одновременное снижение объема плодного яйца и амниотической полости в сочетании с патологией желточного мешка, то ранний фенотип ЗРП диагностируется в 76% наблюдений [33, 37].

Доплерометрическое исследование кровообращения при диагностике ЗРП ранних сроков манифестации основано на изменении характера скоростей кровотока в системе «мать – плацента – плод» [5, 31]. Нарушение кровотока в маточных артериях характеризуется снижением диастолического компонента на кривой скорости кровотока, которое развивается вследствие увеличения периферического сопротивления сосудов, обусловленного неполной инвазией трофобласта в спиральные артерии, при этом диагностическим критерием является повышение пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий выше 2,63 процентилей [7, 16, 36]. Множественные рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность использования доплерометрии маточных артерий в I триместре беременности как метода диагностики раннего фенотипа ЗРП [38]. Во II триместре диагностическую значимость приобретает увеличение ПИ в артерии пуповины выше 1,26 процентиля [27]. B. Trudinger et al. показали, что повышение доплерометрических индексов в артерии пуповины диагностируется в 58% случаев развития раннего фенотипа ЗРП. При изучении специфичности и чувствительности двух показателей (увеличение ПИ артерии пуповины и маточных артерий) чувствительность увеличилась до 65%, специфичность составила 63% [39].

Диагностика позднего фенотипа ЗРП часто затруднена из-за высокой вариабельности росто-весовых параметров плода в III триместре [4, 19]. Высокую диагностическую значимость имеет построение индивидуальной кривой роста, которая замедляется или становится плоской [8, 9]. Было проведено мультицентровое исследование, в котором проводили динамическое измерение ВДМ у 248 беременных при сроке гестации более 32 нед. с занесением результатов в виде гравидограммы, отставание ВДМ от должных значений для данного срока гестации и/или отсутствие прироста в динамике в течение двух недель и более отмечалось у 109 беременных (44 %), из которых у 68 (62,4 %) диагностирован поздний фенотип ЗРП. Информативность динамического измерения ВДМ для диагностики позднего фенотипа ЗРП составила: специфичность – 70,9%, чувствительность – 63,6% [36, 40]. К ультразвуковым критериям, значимым при диагностике поздней формы ЗРП, относят вычисление отношения окружности груди (ОГ) к окружности живота (ОЖ) плода, при развитии позднего фенотипа ЗРП после 34-й нед. гестации значение отношения ОГ/ОЖ ниже 1,0 [29, 41].

Доплерометрическое исследование в диагностике позднего фенотипа ЗРП позволяет выявить патологические изменения плодового кровообращения на доклиническом этапе диагностики. При развитии вторичной плацентарной недостаточности, как основного патогенетического звена развития фенотипа ЗРП поздних сроков манифестации, нарастает центральное венозное давление, угнетается функция миокарда, что проявляется снижением максимальной скорости кровотока в венозном протоке в фазу систолы предсердий [10, 37]. Было выявлено, что при позднем фенотипе ЗРП наблюдается снижение и систолической, и диастолической скоростей кровотока в венозном протоке [38, 39]. Централизация кровообращения приводит к снижению ПИ в сосудах головного мозга плода, наиболее значимым в диагностике при этом является изменение ПИ в средней мозговой артерии, снижение которого ниже 2,0 процентиля говорит о развитии позднего фенотипа ЗРП [9, 21, 42]. Исследование кровотока в грудном отделе аорты плода также имеет высокую диагностическую ценность. Согласно исследованиям многих авторов, при позднем фенотипе ЗРП имеется тенденция к снижению СДО в аорте плода с 6,21 до 5,24 процентиля и менее [10, 30, 42]. Анализ внутрисердечного и внутримозгового кровотока дает важную информацию об адаптивных гемодинамических изменениях плодово-плацентарного кровообращения и прогрессирующем его ухудшении при развитии позднего фенотипа ЗРП.

АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ФЕНОТИПОВ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Несмотря на повышенный интерес перинатологов, акушеров-гинекологов и неонатологов к проблеме ЗРП, до сих пор не существует единой точки зрения на акушерскую тактику при выявлении данной патологии. Тактика при ЗРП определяется данными фетометрии, комплексной оценкой артериальной и венозной гемодинамики плода и данных кардиотокографического исследования [27, 41].

При развитии раннего фенотипа ЗРП условиями для пролонгирования беременности являются отсутствие нулевых и ретроградных значений кровотока в венозном протоке в течение предсердной систолы, ПИ в венозном протоке до 0,74, процент реверсного кровотока в нижней полой вене до 43,2%, СДО маточных артерий более 2,4 при сроке гестации менее 32 нед. При этом необходим ежедневный контроль КТГ и гемодинамики плода [43]. Родоразрешение на сроке менее 28 нед. связано с высокими перинатальными потерями [27]. Показаниями к экстренному родоразрешению при раннем фенотипе ЗРП в зависимости от срока гестации являются: до 29 нед. беременности по данным доплерометрии – реверсный диастолический компонент кровотока в венозном протоке, по данным КТГ – фиксация патологических показателей кратковременной вариабельности (STV), значение показателя STV – 2,6 мс и менее; при сроке 29–32 нед. по данным доплерометрии – нулевой диастолический компонент в венозном протоке, по данным КТГ – значение показателя STV 2,9 мс и менее; при сроке 32–34 нед. гестации – нулевой диастолический компонент в венозном протоке и/или реверсный диастолический компонент кровотока в артерии пуповины, значение показателя STV – 3,5 мс и менее [6, 27, 29]. Единого мнения о способе родоразрешения при раннем фенотипе ЗРП на сегодняшний день нет [44]. По мнению одних авторов, оптимальным способом родоразрешения является операция кесарева сечения [30, 39], однако данная тактика не всегда оправданна в связи с тем, что выраженные декомпенсированные метаболические сдвиги в организме плода при раннем фенотипе задержки роста приводят к повышению перинатальной смертности независимо от метода родоразрешения [34, 45].

Выбор акушерской тактики при позднем фенотипе ЗРП определяется гестационным возрастом, выраженностью гемодинамических нарушений и оценкой фетометрических показателей [31, 34]. Пролонгирование беременности возможно при положительной динамике по данным гравидограммы, по данным доплерометрии СДО в аорте плода более 8, при значении СДО в СМА 2,8–2,9, процент реверсного кровотока в нижней полой вене до 34,1% при сроке гестации 32–37 нед. [31, 44, 46]. При пролонгировании беременности до доношенного срока оптимальным является ведение родов через естественные родовые пути при соблюдении ряда условий: головное предлежание, подготовленные родовые пути, самопроизвольное начало родовой деятельности, при этом необходим тщательный КТГ-контроль за состоянием плода в непрерывном режиме [27]. Согласно клиническим рекомендациям, при доношенном сроке беременности и нормальных показателях доплерометрии вопрос о родоразрешении должен быть поставлен не позднее 40 нед. беременности [5, 47].

Нарастание признаков централизации кровообращения в комплексе с патологическими изменениями КТГ говорит о необходимости экстренного родоразрешения [28]. Показаниями к экстренному родоразрешению путем операции кесарева сечения при сроке беременности 34 нед. и более являются по данным доплерометрии: нулевой диастолический компонент в артерии пуповины и/или венозном протоке, возрастание реверсного потока в нижней полой вене плода, наличие пульсаций в вене пуповины, по данным КТГ – значение показателя STV менее 4,0 мс [29, 31].

Рациональная акушерская тактика при ЗРП позволяет не только значительно улучшить перинатальные исходы, но и повысить результативность формирования диады «мать –новорожденный», эффективность выхаживания новорожденных детей и их качество жизни.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

ЗРП является актуальной проблемой перинатологии в связи с высокой перинатальной заболеваемостью

и смертностью, неблагоприятным течением адаптационного периода в первые дни жизни новорожденного и развитием отдаленных негативных последствий. Фенотип ЗРП играет существенную роль в становлении всех функций организма ребенка и его адаптационных возможностей в постнатальном периоде [8, 12, 44].

При реализации ЗРП до 32 нед. беременности (гипопластический тип) ранний неонатальный период протекает с развитием полицитемического, гипогликемического, гипербилирубинемического синдромов, также определяются единичные стигмы дизэмбриогенеза (до 4) [16]. Установлено, что у детей с ранним фенотипом ЗРП показатели клеточного и гуморального иммунитета значительно снижены [19, 25, 44]. В связи с течением транзиторного иммунодефицита отмечается ослабление неспецифических факторов защиты, что обусловливает высокую частоту инфекционно-воспалительных заболеваний [39]. Множественные мультицентровые исследования показали, что снижение веса поджелудочной железы и синтеза амилазы и липаз у новорожденных с гипопластическим типом ЗРП приводит к повышенному риску развития некротического энтероколита [39].

Отдельного обсуждения заслуживает еще один аспект рассматриваемой проблемы – особенности физического развития детей при ранней манифестации ЗРП. У 1/3 детей, имеющих признаки гипопластического клинико-патогенетического варианта ЗРП при рождении, в течение года сохраняется отставание физического развития. Дефицит их массы тела колеблется от 500 до 2000 г, а дефицит роста – от 2 до 7 см [41, 42]. У большинства детей, рожденных с ЗРП, в первые 6–24 мес. жизни отмечается период бурного роста. В литературе данный феномен получил название «ранний скачок роста» [42]. Тем не менее примерно 15–20% детей с ранней формой ЗРП сохраняют низкий темп роста в постнатальном периоде [45].

Концепция происхождения взрослых болезней предполагает, что условия антенатальной жизни плода могут запрограммировать спектр неблагоприятных отдаленных последствий у взрослых, таких как заболевания сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения [17]. Наиболее частым неблагоприятным последствием раннего фенотипа ЗРП является развитие сахарного диабета 2-го типа у взрослых. В основе развития данного состояния лежит снижение чувствительности тканей плода к фетальному инсулину и ИФР-1, данные метаболические нарушения оказывают положительное влияние на плод в критические моменты антенатального развития, однако при адекватном поступлении питательных веществ в постнатальном периоде организм запасает их с формированием метаболического синдрома, что впоследствии приводит к развитию сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, ожирения [17, 29].

При позднем фенотипе ЗРП в раннем неонатальном периоде нередко наблюдаются нарушения функции желудочно-кишечного тракта (склонность к срыгиваниям, неустойчивый диспепсический характер стула, мекониальный характер стула иногда продлевается до 4–5 суток жизни), сердечно-сосудистой системы, что связано с централизацией кровообращения [9, 27]. В отечественной и зарубежной литературе имеются лишь отдельные исследования, посвященные изучению адаптации и становления сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде у новорожденных с поздним фенотипом ЗРП [44, 47]. У них при обследовании довольно часто выявляются следующие изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: приглушенные тоны сердца, брадикардия, систолический шум на верхушке сердца, меньшие значения диастолического диаметра полости правого желудочка, полости левого предсердия и толщины межжелудочковой перегородки [7, 18, 44]. Поражение ЦНС у новорожденных с поздней реализацией задержки роста приводит к замедленной адаптации внешнего дыхания, развивается синдром дыхательных расстройств в виде ателектазов в легких, врожденной пневмонии [17, 43].

Рядом исследователей установлено, что поздний фенотип ЗРП в сочетании с внутриутробной гипоксией грубо нарушает онтогенетическую структурно-функциональную организацию мозга у детей в последующие этапы постнатального развития, что способствует их ранней тяжелой инвалидизации [47]. Структуру таких нарушений составляют нарушения моторного развития с формированием тяжелых форм детского церебрального паралича, грубая задержка психического и речевого развития, судорожный синдром, резидуальная эпилепсия, умственная отсталость различной степени тяжести и гиперкинетические расстройства поведения с выраженными эмоционально-волевыми и интеллектуальными нарушениями, приводящими к социальной дезадаптации, а в 46% случаев – к социально-бытовой депривации (асоциальному поведению, криминализации) [17, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЗРП относится к типичным клиническим проявлениям больших акушерских синдромов, ассоциирована с высокой перинатальной заболеваемостью и оказывает значимое влияние на качество и продолжительность жизни человека в последующие годы. Клинический анализ особенностей течения беременности и ее прогноза вывел на четкое деление большинства акушерских осложнений (преэклампсия, преждевременные роды, плацентарная недостаточность) на два клинико-патогенетических варианта: ранний, патогенетически тесно связанный с развитием ранней плаценты, и поздний, обусловленный метаболическими, гемодинамическими изменениями, характером течения экстрагенитальных заболеваний, активностью инфекционной патологии в конце II–III триместров беременности. Закономерно, что ранний и поздний фенотипы ЗРП имеют существенные различия в патогенезе, связанные с перфузионно-диффузионной недостаточностью плаценты, метаболическими нарушениями, изменениями синтетической функции и состоянием клеточных мембран плаценты. Пусковым механизмом развития раннего фенотипа ЗРП является эмбрио(фето)плацентарная дисфункция, тогда как в основе развития

позднего фенотипа лежит вторичная ПН, приводящая на стадии дисфункции плаценты к развитию субклинического уровня хронической гипоксии плода с дальнейшей задержкой его роста. Патогенетический вариант ЗРП определяет в последующем особенности функционирования иммунной системы, оказывает существенное влияние на программирование метаболических и эндокринных процессов, формирование структур головного мозга плода. В настоящее время установлены генетические и молекулярные предикторы формирования ЗРП, однако большинство представленных предикторов обладает недостаточно высокой чувствительностью при приемлемой специфичности. Возможность прогнозирования различных вариантов развития ЗРП позволяет своевременно применять превентивные меры для улучшения перинатальных исходов. Доказано, что своевременная диагностика и адекватная акушерская тактика при ЗРП оказывают существенное влияние на последующее развитие ребенка и становление всех функций его организма: чем тяжелее метаболические, гемодинамические нарушения, тем хуже не только перинатальный прогноз, но и прогноз для здоровья в отдаленном будущем.

Выделение беременных групп риска по развитию ЗРП различных сроков манифестации, своевременная диагностика и выбор рациональной акушерской тактики должны соответствовать основным направлениям 4П-модели современной медицины и представлять собой целостную предиктивную, превентивную и персонифицированную систему обследования и наблюдения, основанную на данных доказательной медицины и требованиях практического акушерства и перинатологии.

Поступила / Received 25.12.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021
Принята в печать / Accepted 19.03.2021

Список литературы

1. Zhang S., Hu Z., Tanji H., Jiang S., Das N., Li J. et al. Small-molecule inhibition of TLR8 through stabilization of its resting state. *Nat Chem Biol*. 2018;14(1):58–64. doi: 10.1038/nchembio.2518.
2. Айламазян Э.К, Серов В.Н., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. (ред.) *Акушерство. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1080 с. Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432150.html.
3. Voskamp B.J., Kazemier B.M., Ravelli A.C., Schaaf J., Mol B.W., Pajkrt E. Recurrence of small for gestational age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(5):374.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.01.045.
4. Шабалов Н.П. Задержка внутриутробного роста и развития. В: *Неонатология*. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2009. Т. 1, с. 113–138. Режим доступа: https://library.sammi.uz/Library/%D0%A0%D1%83%D1%81%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9/%D0%9D%D0%B5%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/%D0%9D%D0%B5%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%A8%D0%B0%D0%B1%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%B2%201%20%D1%82.pdf.
5. Guiducci C., Gong M., Cepika A.M., Xu Z., Tripodo C., Bennett L. et al. RNA recognition by human TLR8 can lead to autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2013;210(13):2903–2919. doi: 10.1084/jem.20131044.
6. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Огрызко Е.В. и др. *Здравоохранение в России – 2019*. М.: Росстат; 2019. 96 с. Режим доступа: https://resursor.ru/statisticheskij-sbornik-zdravooxranenie-v-rossii-2019-polnaya-versiya/
7. Замалеева Р.С., Черепанова Н.А., Фризин Д.В., Фризина А.В. Использование показателей биохимического скрининга I триместра у беременных, пульсационного импульса маточных артерий для формирования группы риска по задержке развития плода. *Медицинский совет*. 2017;(2):52–56. doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-52-56.
8. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. *Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 120 с. Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431566.html.
9. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323–333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
10. Kanomata N., Nakahara R., Oda T., Aoyagi Y., Ishii G., Yokose T. et al. Expression and localization of mRNAs for matrix metalloproteinasesand their inhibitors in mixed bronchioloalveolar carcinomas with invasive components. *Mod Pathol*. 2005;18(6):828–837. doi: 10.1038/modpathol.3800365.
11. Li X.L., Guo P.L., Xue Y., Gou W.L., Tong M., Chen Q. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(1):47–52. doi: 10.1016/j.preghy.2015.12.003.
12. Morales-Roselló J., Khalil A. Fetal cerebral redistribution: a marker of compromise regardless of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(4):385–388. doi: 10.1002/uog.15664.
13. Stampalija T., Casati D., Monasta L., Sassi R., Rivolta M.W., Muggiasca M.L. et al. Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study. *BJOG*. 2016;123(12):1947–1954. doi: 10.1111/1471-0528.13607.
14. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015;(1):72–78. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Osobennosti-patogeneza-endotelioza-pri-preeklampsii.html.
15. Groom K.M., McCowan L.M., Stone P.R., Chamley L.C., McLintock C. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a prior history – an open-label randomised trial (the EPPI trial): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):367. doi: 10.1186/s12884-016-1162-y.
16. Visentin S., Crotti S., Donazzolo E., D'Aronco S., Nitti D., Cosmi E. et al. Medium chain fatty acids in intrauterine growth restricted and small for gestational age pregnancies. *Metabolomics*. 2017;13:54. doi: 10.1007/s11306-017-1197-8.
17. Макацария А.Д., Червенака Ф.А., Бицадзе В.О. (ред.) *Беременность высокого риска*. М.: МИА; 2015. 920 с. Режим доступа: https://akusher-lib.ru/books/beremennost-vysokogo-riska-2.
18. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоцерковцева Л.Д. *Патофизиология плода и плаценты*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 176 с.
19. Вишнякова П.А., Суханова Ю.А., Микаелян А.Г., Булатова Ю.С., Пятаева С.В., Балашов И.С. и др. Синдром задержки роста плода и маркеры митохондриальной дисфункции. *Акушерство и гинекология*. 2018;(6):31–36. doi: 10.18565/aig.2018.6.31-36.
20. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. *Акушерство и гинекология*. 2012;(1):1244–496. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Immunnye-faktory-v-etiologii-i-patogeneze-oslojnenii-beremennosti.html.
21. Ni Y., Cheng W. Comparison of indications of pregnancy termination and prognosis of mothers and neonates in early- and late-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):315–322. doi: 10.3109/10641955.2016.1143486.
22. Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Катемирова М.Г. Уроки предсказания: прогнозирование, профилактика и ранняя диагностика задержки роста плода. Обзор методов с акцентом на мировые рекомендации. *S tatus Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2019;(1):45–51. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39240587.
23. Caldwell P.H., Codarini M., Stewart F., Hahn D., Sureshkumar P. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD002911. doi: 10.1002/14651858.CD002911.pub3.
24. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia. why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol*. 2013;99(1–2):1–9. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003.
25. Barbour T., Johnson S., Cohney S., Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7): 2673–2685. doi: 10.1093/ndt/gfs279.
26. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Щеголев А.И. Эхографическая и клинико-морфологическая оценка плодно-плацентарного комплекса у беременных при плацентарной дисфункции и внутриутробной инфекции. *Гинекология*. 2015;17(5):10–13. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/ehograficheskaya-i-kliniko-morfologicheskaya-otsenka-plodno-platsentarnogo-kompleksa-u-beremennyh-pri-platsentarnoy-disfunktsii-i.
27. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская тактика,

перинатальные исходы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(4):5–14. Режим доступа: https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2015/tom-14-nomer-4/26296.
28. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Дубова Е.А. Ультразвуковая и клинико-морфологическая оценка плацентарной дисфункции при критическом состоянии у плода. *Гинекология*. 2013;15(5):65–69. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21027119.
29. Палади Г., Илиади-Тулбуре К., Табуйка У. Задержка роста плода: диагностика и оптимальный метод родоразрешения. *Акушерство и гинекология*. 2011;(5):45–48. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Zaderjka-rosta-ploda-diagnostika-i-optimalnyi-metod-rodorazresheniya.html.
30. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub4.
31. Мерц Э. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2011. Т. 1, 720 с.
32. Sazonova M.A., Ryzhkova A.I., Sinyov V.V., Sazonova M.D., Kirichenko T.V., Doroschuk N.A. et al. Mutations of mtDNA in some Vascular and Metabolic Diseases. *Curr Pharm Des*. 2021;27(2):177–184. doi: 10.2174/1381612826999200820162154.
33. Филиппов Е.С., Перфильева Н.А. Задержка внутриутробного развития плода: современные аспекты проблемы. *Сибирский медицинский журнал*. 2017;(2):9–14. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/zaderzhka-vnutriutrobnogo-razvitiya-ploda-sovremennye-aspekty-problemy/viewer.
34. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. *Задержка роста плода. Врачебная тактика*. М.: МЕДпресс-информ; 2016.
35. Карапетян А.О., Баева М.О., Баев О.Р. Роль внеклеточной ДНК плода в прогнозировании больших акушерских синдромов. *Акушерство и гинекология*. 2018;(4):10–15. doi: 10.18565/aig.2018.4.10-15.
36. Дегтярева Е.И., Григорян О.Р., Волеводз Н.Н., Андреева Е.Н., Клименченко Н.И., Мельниченко Г.А. и др. Роль импринтинга генов при внутриутробной задержке роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2015;(12):5–10. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Rol-imprintinga-genov-pri-vnutriutrobnoi-zaderjke-rosta-ploda.html.
37. Dong X., Gou W., Li C., Wu M., Han Z., Li X., Chen Q. Proteinuria in preeclampsia: Not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2017;8:60–64. doi: 10.1016/j.preghy.2017.03.005.
38. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):16–23. doi: 10.18565/aig.2016.4.16-23.
39. Grannum P.A., Trudinger B., Berkowitz R. The ulitrasonic changes in the maturing placentaand their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;133(8):915–22. doi: 10.1016/0002-9378(79)90312-0.
40. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412–417. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
41. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Отслойка плаценты и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата в 2010–2016 годах). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;(4):86–90. Режим доступа: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12188.
42. Downes K.L., Grantz K.L., Shenassa E.D. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review. *Am J Perinatol*. 2017;34(10):935–957. doi: 10.1055/s-0037-1599149.
43. Hutabarat M., Wibowo N., Huppertz B. The trophoblast survival capacity in preeclampsia. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186909. doi: 10.1371/journal.pone.0186909.
44. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Коган Е.А., Щеголев А.И., Клименченко Н.И., Акатьева А.С. и др. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015;(4):25–31. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Kliniko-anamnesticheskie-osobennosti-placenta-i-placentarnaya-ploshadka-pri-rannei-i-pozdnei-preeklampsii.html.
45. Баринова И.В., Котов Ю.Б., Кондриков Н.И. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при антенатальной смерти плода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(3):14–19. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/3/031726-6122201333.
46. Coomarasamy A., Fisk N.M., Gee Y., Robson S.C. The investigation and management of the small for gestational age fetus. *RCOG*. 2014;31:1–16. Available at: https://www.gestation.net/RCOG_Small_Gest_Age_Fetus_No31.pdf.
47. Sibai B.M. Therapy: low-dose aspirin to reduce the risk of pre-eclampsia. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(1):6–8. doi: 10.1038/nrendo.2014.199.
48. Железова М.Е., Зефирова Т.П., Канюков С.С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности. *Практическая медицина*. 2019;17(4):8–14. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/zaderzhka-rosta-ploda-sovremennye-podhody-k-diagnostike-i-vedeniyu-beremennosti.

References

1. Zhang S., Hu Z., Tanji H., Jiang S., Das N., Li J. et al. Small-molecule inhibition of TLR8 through stabilization of its resting state. *Nat Chem Biol*. 2018;14(1):58–64. doi: 10.1038/nchembio.2518.
2. Aylamazyan E.K., Serov V.N., Radzinsky V.E., Saveleva G.M. (eds.) *Obstetrics. National guide. Moscow:* GEOTAR-Media; 2015. 1080 p. (In Russ.) Available at: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432150.html.
3. Voskamp B.J., Kazemier B.M., Ravelli A.C., Schaaf J., Mol B.W., Pajkrt E. Recurrence of small for gestational age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(5):374.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.01.045.
4. Shabalov N.P. Delay of intrauterine growth and development. In: *Neonatology*. 5th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2009. Vol. 1, pp. 113–138. (In Russ.) Available at: https://library.sammi.uz/Library/%D0%A0%D1%83%D1%81%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9/%D0%9D%D0%B5%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/%D0%9D%D0%B5%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%A8%D0%B0%D0%B1%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%B2%201%20%D1%82.pdf.
5. Guiducci C., Gong M., Cepika A.M., Xu Z., Tripodo C., Bennett L. et al. RNA recognition by human TLR8 can lead to autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2013;210(13):2903–2919. doi: 10.1084/jem.20131044.
6. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M., Kirillova G.N., Leonov S.A., Ogryzko E.V. et al. *Health in Russia – 2019*. Moscow: Rosstat; 2019. 96 p. (In Russ.) Available at: https://resursor.ru/statisticheskij-sbornik-zdravooxranenie-v-rossii-2019-polnaya-versiya/
7. Zamaleeva R.S., Cherepanova N.A., Frizin D.V., Frizina A.V. Using results of first-trimester biochemical screening and uterine artery pulsatility index for inclusion in risk groups for fetal growth restriction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(2):52–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-52-56.
8. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belotserkovtseva L.D. *Fetal growth retardation syndrome: pathogenesis, diagnostics, treatment, obstetric tactics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 120 p. (In Russ.) Available at: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431566.html.
9. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323–333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
10. Kanomata N., Nakahara R., Oda T., Aoyagi Y., Ishii G., Yokose T. et al. Expression and localization of mRNAs for matrix metalloproteinasesand their inhibitors in mixed bronchioloalveolar carcinomas with invasive components. *Mod Pathol*. 2005;18(6):828–837. doi: 10.1038/modpathol.3800365.
11. Li X.L., Guo P.L., Xue Y., Gou W.L., Tong M., Chen Q. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(1):47–52. doi: 10.1016/j.preghy.2015.12.003.
12. Morales-Roselló J., Khalil A. Fetal cerebral redistribution: a marker of compromise regardless of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(4):385–388. doi: 10.1002/uog.15664.
13. Stampalija T., Casati D., Monasta L., Sassi R., Rivolta M.W., Muggiasca M.L. et al. Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study. *BJOG*. 2016;123(12):1947–1954. doi: 10.1111/1471-0528.13607.
14. Sidorova I.S., Nikitina N.A. Pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(1):72–78. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Osobennosti-patogeneza-endotelioza-pri-preeklampsii.html.
15. Groom K.M., McCowan L.M., Stone P.R., Chamley L.C., McLintock C. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a prior history – an open-label randomised trial (the EPPI trial): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):367. doi: 10.1186/s12884-016-1162-y.
16. Visentin S., Crotti S., Donazzolo E., D'Aronco S., Nitti D., Cosmi E. et al. Medium chain fatty acids in intrauterine growth restricted and small for gestational age pregnancies. *Metabolomics*. 2017;13:54. doi: 10.1007/s11306-017-1197-8.
17. Makatsaria A.D., Chervenaka F.A., Bitsadze V.O. (eds). *High-risk pregnancy*. Moscow: MIA; 2015. 920 p. (In Russ.) Available at: https://akusher-lib.ru/books/beremennost-vysokogo-riska-2.

18. Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Ignatko I.V., Belotserkovtseva L.D. *Pathophysiology of the Fetus and Placenta*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 176 p. (In Russ.)
19. Vishnyakova P.A., Sukhanova Iu.A., Mikaelyan A.G., Bulatova Yu.S., Pyataeva S.V., Balashov I.S. et al. Fetal growth retardation and markers of mitochondrial dysfunction. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(6):31–36. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.6.31-36.
20. Sukhoi G.T., Vanko L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2012;(1):1244–496. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Immunnye-faktory-v-etiologii-i-patogeneze-oslojnenii-beremennosti.html.
21. Ni Y., Cheng W. Comparison of indications of pregnancy termination and prognosis of mothers and neonates in early- and late-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):315–322. doi: 10.3109/10641955.2016.1143486.
22. Degtyareva E.A., Zakharova O.A., Kufa M.A., Kantemirova M.G. Prediction lessons: Prognostication, prevention and early diagnosis of fetal growth retardation. Review of methods with an emphasis on world recommendations. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak = Status Praesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*. 2019;(1):45–51. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39240587.
23. Caldwell P.H., Codarini M., Stewart F., Hahn D., Sureshkumar P. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD002911. doi: 10.1002/14651858.CD002911.pub3.
24. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia. why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol*. 2013;99(1–2):1–9. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003.
25. Barbour T., Johnson S., Cohney S., Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7): 2673–2685. doi: 10.1093/ndt/gfs279.
26. Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Shchegolev A.I. Ultrasound and clinical-morphological evaluation of fetal-placental complex of pregnant women with intrauterine infection. *Ginekologiya = Gynecology*. 2015;17(5): 10–13. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/ehograficheskaya-i-kliniko-morfologicheskaya-otsenka-plodno-platsentarnogo-kompleksa-u-beremennyh-pri-platsentarnoy-disfunktsii-i.
27. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Cardanova M.A. A critical state of the foetus: definition, diagnostic criteria, obstetric tactics, perinatal outcomes. *Voprosu ginekologii akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2015;14(4):5–14. (In Russ.) Available at: https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2015/tom-14-nomer-4/26296.
28. Voevodin S.M., Shemanayeva T.V., Dubova E.A. Ultrasound and clinical-morphological assessment of placental dysfunction in critical fetal condition. *Gynecology*. 2013;15(5):65–69. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21027119.
29. Paladi G., Iliadi-Tulbure K., Tabuika U. Fetal growth retardation: diagnosis and optimal method of delivery. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(5):45–48. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Zaderjka-rosta-ploda-diagnostika-i-optimalnyi-metod-odorazresheniya.html.
30. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub4.
31. Merts E. *Ultrasound diagnostics in Obstetrics and Gynecology*. Moscow: Medpress-inform; 2011. Vol. 1, 720 p. (In Russ.).
32. Sazonova M.A., Ryzhkova A.I., Sinyov V.V., Sazonova M.D., Kirichenko T.V., Doroschuk N.A. et al. Mutations of mtDNA in some Vascular and Metabolic Diseases. *Curr Pharm Des.* 2021;27(2):177–184. doi: 10.2174/1381612826999200820162154.
33. Filippov E.S., Perfileva N.A. Delay of Intrauterine fetus development: modern aspects of the problem. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2017;(2):9–14. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/zaderzhka-vnutriutrobnogo-razvitiya-ploda-sovremennye-aspekty-problemy/viewer.
34. Makarov I.O., Yudina E.V., Borovkova E.I. *Fetal growth Retardation. Medical tactics*. Moscow: Medpress-inform; 2016. (In Russ.)
35. Karapetyan A.A., Baev M.O., Baev O.R. The role of extracellular fetal DNA in the prediction of the great obstetric syndromes. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(4):10–15. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.4.10-15.
36. Degtyareva E.I., Grigoryan O.R., Volevodz N.N., Andreeva E.N., Klimenchenko N.I., Melnichenko G.A. et al. Role of gene imprinting in intrauterine growth restriction. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(12):5–10. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Rol-imprintinga-genov-pri-vnutriutrobnoi-zaderjke-rosta-ploda.html.
37. Dong X., Gou W., Li C., Wu M., Han Z., Li X., Chen Q. Proteinuria in preeclampsia: Not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2017;8:60–64. doi: 10.1016/j.preghy.2017.03.005.
38. Shchegolev A.I. Modern morphological classification of damages to the placenta. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(4):16–23. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.4.16-23.
39. Grannum P.A., Trudinger B., Berkowitz R. The ulitrasonic changes in the maturing placentaand their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;133(8):915–22. doi: 10.1016/0002-9378(79)90312-0.
40. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412–417. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
41. Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Abruptio placentae and early neonatal mortality (according to Rosstat in 2010–2016). *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2018;(4):86–90. (In Russ.) Available at: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12188.
42. Downes K.L., Grantz K.L., Shenassa E.D. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review. *Am J Perinatol*. 2017;34(10):935–957. doi: 10.1055/s-0037-1599149.
43. Hutabarat M., Wibowo N., Huppertz B. The trophoblast survival capacity in preeclampsia. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186909. doi: 10.1371/journal.pone.0186909.
44. Khodzhayeva Z.S., Shmakov R.G., Kogan E.A., Shchegolev A.I., Klimenchenko N.I. et al. Clinical and anamnestic features, the placenta and placental bed in early and late preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(4):25–31. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Kliniko-anamnesticheskie-osobennosti-placenta-i-placentarnaya-ploshadka-pri-rannei-i-pozdnei-preeklampsii.html.
45. Barinova I.V., Kotov Yu.B., Kondrikov N.I. Clinical and morphological characteristics of the fetoplacental until antenatal fetal death. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(3):14–19. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/3/031726-6122201333.
46. Coomarasamy A., Fisk N.M., Gee Y., Robson S.C. The investigation and management of the small for gestational age fetus. *RCOG*. 2014; 31:1–16. Available at: https://www.gestation.net/RCOG_Small_Gest_Age_Fetus_No31.pdf.
47. Sibai B.M. Therapy: low-dose aspirin to reduce the risk of pre-eclampsia. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(1):6–8. doi: 10.1038/nrendo.2014.199.
48. Zheleznova M.E., Zefirova T.P., Kanyukov S.S. Fetal growth retardation: modern approaches to the diagnosis and management of pregnancy. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2019;17(4): 8–14. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/zaderzhka-rosta-ploda-sovremennye-podhody-k-diagnostike-i-vedeniyu-beremennosti.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – **Липатов И.С., Тезиков Ю.В.**
Написание текста – **Липатов И.С.**
Сбор и обработка материала – **Зуморина Э.М., Амосов М.С.**
Статистическая обработка – **Тезиков Ю.В.**
Редактирование – **Тезиков Ю.В.**

Contribution of authors

Study concept and design – **Igor S. Lipatov, Yuri V. Tezikov**
Text development – **Igor S. Lipatov**
Collection and processing of material – **Ellina M. Zumorina, Mikhail S. Amosov**
Statistical processing – **Yuri V. Tezikov**
Editing – **Yuri V. Tezikov**

Информация об авторах:

Липатов Игорь Станиславович, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; i.lipatoff2012@yandex.ru

Тезиков Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; yra.75@inbox.ru

Амосов Михаил Сергеевич, ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; jyckee@mail.ru

Зуморина Эллина Маратовна, врач акушер-гинеколог перинатального центра, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159; ellina.zumorina@yandex.ru

Information about the authors:

Igor S. Lipatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Yuri V. Tezikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology №1, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yra.75@inbox.ru

Mikhail S. Amosov, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; jyckee@mail.ru

Ellina M. Zumorina, doctor obstetrician-gynecologist of the Perinatal Center, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; ellina.zumorina@yandex.ru