

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**ДЮСЕМБИНОВА ШОЛПАН ДУЛАТОВНА**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ  
К ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАДЕРЖКИ СОЗРЕВАНИЯ ЦНС  
У ПЛОДОВ, ИМЕЮЩИХ ЗАДЕРЖКУ РОСТА**

3.1.4. – акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Павлова Наталия Григорьевна

Санкт-Петербург – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	19
1.1 Современные представления о патогенезе задержки роста и развития плода .	20
1.2 Пренатальная диагностика задержки роста и развития плода в современном акушерстве .....	30
ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ .....	38
2.1 Характеристика групп исследования .....	38
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1 Результаты оценки ультразвуковой фетометрии и доплерометрии у женщин основной группы .....	47
3.2.1 Сопоставление фетометрических показателей у пациенток основной группы и группы сравнения в III триместре беременности .....	47
3.2.2 Сопоставление доплерометрических параметров в функциональной системе мать-плацента-плод у пациенток основной группы и группы сравнения в III триместре беременности.....	48
3.3 Результаты иммуногистохимического исследования плацент.....	52
3.3.1 Изучение экспрессии VEGF и PlGF в плацентах женщин группы сравнения и основной группы В, родоразрешившихся в срочных родах.....	52
3.4 Результаты изучения параметров цикла активность-покой и его компонентов у плодов женщин основной группы .....	55
3.5 Определение прогностически значимых параметров и построение модели для определения степени тяжести задержки роста плода в 34/35 недель беременности	58
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
ВЫВОДЫ .....	74

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	76
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	78
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	80

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Известно, что задержка роста и развития является универсальной реакцией плода на плацентарную дисфункцию. Задержка роста и развития плода является междисциплинарной проблемой и привлекает особое внимание акушеров-гинекологов, перинатологов, неонатологов, неврологов, эндокринологов [Белоусова Т.В., 2015; Yada V.S., 2015; Malhotra A.A., 2019]. Встречаемость данного осложнения в структуре акушерских осложнений беременности растёт и достигает 22% [Katz J. et al., 2013; Wixey J.A., Chand K.K., 2017; Silver R.M., 2018]. Она зависит от этнической принадлежности и региона проживания беременных [Дегтярева Е.А., 2018; Cruz-Lemini M., Crispi F., 2012]. В России частота задержки роста и развития составляет 24% у доношенных и 18-40% у недоношенных детей [Стрижаков А.Н. и соавт., 2013; Петрова И.П., 2016; Близнацова Е.А., 2017].

Согласно теории «альфы и омеги» развитие плода в условиях декомпенсированного плацентарного кровообращения является причиной развития в постнатальной жизни гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, метаболического синдрома, а также ряда неврологических заболеваний [Chiossi G., 2017; Colella M., 2018; Flamant C., Gascoin G., 2013; Manning F.A., 2000; Vollmer B., 2019]. Тяжесть неблагоприятных постнатальных исходов, наблюдающихся в этих случаях, коррелирует со степенью недоношенности и незрелости новорожденных, родившихся в результате досрочного родоразрешения, осуществленного в интересах плода [Baschat A.A., 2010].

Задержка роста сочетается с задержкой созревания функциональных систем плода и, прежде всего, его центральной нервной системы, которая формируется, как правило, в условиях перинатальной гипоксии. При этом у новорожденных развивается равномерная или диссоциированная задержка становления тонических и рефлекторных реакций, а, в дальнейшем, около

трети таких детей страдают неврологическими расстройствами – от минимальных мозговых дисфункций до тяжелых заболеваний. В современном акушерстве и неонатологии созданы алгоритмы, шкалы, центильные таблицы для выявления плодов/новорожденных с тяжелыми степенями задержки. Однако, все эти параметры позволяют выявить не более 75% случаев задержки роста новорожденных [Triunfo S., Figueras F. и соавт., 2016]. Многие исследования в настоящее время сосредоточены на тяжелых степенях задержки роста, которые приводят к детской инвалидизации [Blair E.M., Nelson K.B., 2015; Freire G. и соавт., 2015; Intyre S.M. и соавт., 2013]. При этом незначительные степени задержки роста плода/новорожденного и её доклиническая стадия обуславливают проблемы с процессами восприятия, познания, ухудшения памяти, способностью к концентрации внимания в постнатальной жизни [Triunfo S., Figueras F., 2016]. Для диагностики такой «скрытой» задержки роста нужны дополнительные маркёры, характеризующие зрелость ЦНС плода, развивающиеся на протяжении всего онтогенеза человека. Одним из тестов, характеризующих координационную и интеграционную функции ЦНС, может быть цикл активность-покой, который является прообразом цикла «бодрствование-сон» у взрослых [Павлова Н.Г., 2010]. Отсутствие циклической организации поведения плода к 34/35 неделе, а также укорочение продолжительности в нем спокойного состояния, считают признаком, свидетельствующим о задержке функционального созревания координационной и интеграционной функций ЦНС [Белич А.И., 2010].

Известно, что развитие нормотрофного плода наблюдается при адекватных процессах васкуло- и ангиогенеза в плаценте. Последние находятся под контролем таких сосудистых факторов роста, как эндотелиальный (VEGF) и плацентарный (PlGF), изучению которых в последние годы придается большое значение [Макаров О.В., Волкова Е.В., 2013; Стрижаков А.Н., Кушлинский Н.Е., 2009; Shu-WeiLi, YiLing, 2014]. Анализ в плаценте экспрессии этих факторов, ее сопоставление с доплерометрическими параметрами плацентарного кровообращения и

функциональными маркерами созревания ЦНС плода поможет глубже понять патогенез задержки развития плода, в т.ч. его ЦНС, обеспечив раннюю диагностику данного осложнения беременности, профилактику его неврологических последствий для плода и новорожденного в зависимости от степени задержки его роста с целью выбора адекватной тактики ведения беременности, выбора сроков и способа родоразрешения, а также постнатального неврологического сопровождения.

### **Степень разработанности темы**

В последние годы возросла частота встречаемости задержки роста и развития плода в популяции беременных. Это связано как с улучшением пренатальной диагностики, так и увеличением возраста женщин, планирующих беременность, а также с социально-экономическими условиями в современном обществе.

В настоящее время имеется достаточно информации об этиологии задержки роста и развития плода и участии в её формировании социально-бытовых факторов, акушерских и экстрагенитальных заболеваний, факторов внешней среды [Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. и соавт., 2002; Ганичкина М.Б., 2017; Gardosi J., 2013].

На основании результатов многоцентрового рандомизированного исследования достигнут международный консенсус по пренатальному выявлению задержки роста плода, изложенный в Delphi протоколе (2016) и рекомендованный ко всеобщему применению всемирным обществом ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG, 2019) [Gordijn S.J. и соавт., 2016; Salomon L.J. и соавт., 2019]. Оценку физического развития новорожденных рекомендовано проводить с помощью номограмм T.F. Fentoni INTERGROWTH-21. Однако, в последнее время появились исследования, основанные на результатах масштабного систематического обзора, который показал, что эти популяционные номограммы могут идентифицировать только случаи тяжелой степени задержки роста

доношенных и недоношенных новорожденных [Chiossi G. и соавт., 2017]. При этом, плоды, имеющие доклинические и незначительные степени задержки роста, отражающиеся в кислородозависимых функциональных системах, остаются без внимания акушера-гинеколога, а, в дальнейшем, неонатолога и невролога. Это предопределяет невозможность организовать своевременное неврологическое сопровождение, обеспечивающее профилактику минимальных мозговых дисфункций на первом году жизни ребенка.

### **Цель исследования**

Разработать и обосновать пренатальную диагностику нарушений созревания координационной и интеграционной функций ЦНС в III триместре беременности у плодов с задержкой роста.

### **Задачи исследования:**

1. Проанализировать особенности акушерского и соматического анамнеза, а также течения настоящей беременности у пациенток, имеющих в 34/35 недель задержку роста плода, оценить чувствительность и специфичность УЗ-фетометрии, проведенной в эти сроки для прогноза задержки роста новорожденного.
2. Сопоставить эффективность выявления задержки роста разной степени у новорожденных с помощью шкал Г.М. Дементьевой (1984), INTERGROWTH-21 и T. Fenton.
3. Изучить и сопоставить в 34/35 недель наличие и параметры цикла активность-покой у плодов, имеющих разную степень задержки роста.
4. Определить и сравнить экспрессию VEGF и PlGF в плацентах, полученных после срочных родов при физиологической беременности и у пациенток, имеющих задержку роста плода.

5. Провести сопоставление параметров цикла активность-покой, доплерометрических характеристик в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод и экспрессии VEGF и PlGF в плацентах при разной степени задержки роста плодов.
6. Обосновать и разработать алгоритм патогенетической пренатальной диагностики задержки созревания координационной и интеграционной функций ЦНС у плодов, имеющих задержку роста.

### **Научная новизна исследования**

На основании комплексной оценки параметров цикла активность-покой и его компонентов в 34/35 недель беременности обоснована пренатальная диагностика нарушений развития координационной и интеграционной функций ЦНС у плодов, имеющих задержку роста. Установлено, что более чем у половины таких плодов цикл активность-покой к этому сроку отсутствует, а поведение представлено только активным состоянием; у остальных плодов – на 68% укорочено спокойное состояние, а амплитуды сердечного ритма и моторно-кардиального рефлекса снижены на 36,3% и 41,7% соответственно по сравнению с аналогичными значениями при физиологической беременности.

Показано, что у 75% женщин, не имеющих критических нарушений плацентарной гемодинамики, нарастание гемодинамических нарушений в функциональной системе мать-плацента-плод приводит к увеличению тяжести задержки роста новорожденного ( $r=0,36$ ;  $p=0,037$ ), при этом в 25% случаев задержка роста и развития формируется при отсутствии расстройств плацентарной гемодинамики, а треть таких новорожденных имеет гипотрофию II-III степени тяжести по Г.М. Дементьевой (1984).

Показано, что номограммы INTERGROW-21 и T. Fenton позволяют диагностировать незначительные и доклинические степени задержки роста и развития у новорожденных, значимые для верификации задержки созревания кислород-зависимых функциональных систем.



## Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что в плацентах женщин, имеющих плодов с задержкой роста, наблюдаются двукратное снижение экспрессии PIGF и на 20% увеличенная экспрессия VEGF по сравнению с таковыми в плацентах женщин при физиологической беременности, полученных в срочных родах.

Выявлены особенности экспрессии сосудистых факторов роста в плаценте, обуславливающие повышение резистентности в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод: прямая корреляционная зависимость между площадью экспрессии в плаценте VEGF и ИР, ПИ в маточных артериях, а также ЦПО ( $r_1=0,487$ ,  $p_1=0,035$ ;  $r_2=0,487$ ,  $p_2=0,035$ ;  $r_3=0,578$ ,  $p_3=0,030$  соответственно); прямая корреляционная зависимость между площадью экспрессии PIGF в плаценте и ИР в артерии пуповины ( $r=0,49$ ;  $p=0,033$ ).

Показано, что параметры цикла активность-покой зависят от экспрессии сосудистых факторов роста в плаценте: выявлена обратная корреляционная зависимость между площадью экспрессии VEGF и амплитудами моторно-кардиального рефлекса и сердечного ритма ( $r=-0,866$ ;  $p=0,05$ ;  $r=-0,866$ ;  $p=0,05$  соответственно).

Установлено, что в целях дальнейшего уточнения неврологического исхода у новорожденных, имевших в 34/35 недель фетометрические параметры ниже 10 перцентиля для срока беременности, целесообразно оценивать ростовые показатели по шкале Г.М. Дементьевой (1984), обладающей большей чувствительностью в отношении диагностики ЗРР.

Разработана прогностическая модель, позволяющая с высокой степенью вероятности пренатально диагностировать плодов, имеющих риск задержки роста и развития разной степени тяжести, с учетом функционального созревания ЦНС, этот диагностический подход позволит оценивать возможности постнатальной адаптации у этих плодов и необходимость неврологической поддержки.

## Материалы и методология

Для решения поставленных задач в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» и СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева» обследована 61 беременная в сроке достижения зрелости цикла активность-покой у плодов в физиологических условиях – 34/35 недель. Все пациентки, включенные в исследование, дали письменное согласие на участие в его проведении.

Группу сравнения составили 10 относительно здоровых женщин.

Критерии включения пациенток в группу сравнения:

- одноплодная физиологическая беременность на сроке 34/35 недель;
- фетометрические показатели или предполагаемая масса плода выше 10 перцентиля, характерного для срока гестации.

Основная группа исследования состояла из 51 пациентки, беременность которых осложнилась развитием ЗРРП.

Критерии включения в исследование:

1. одноплодная беременность;
2. 34/35 недель гестации;
3. фетометрические показатели или предполагаемая масса плода ниже 10 перцентиля для данного срока беременности.

Критерии невключения в исследование:

1. критические расстройства плацентарного кровообращения,
2. тяжелая экстрагенитальная патология у матери.

Основная группа обследованных женщин была разделена на две (А и В) в зависимости от наличия гипотрофии новорожденных по шкале Г.М. Дементьевой (1984): группа А (n=7) – женщины, у новорожденных которых гипотрофия отсутствовала, группа В (n=44) – женщины, у

новорожденных которых имелась гипотрофия. В дальнейшем, пациентки группы В были разделены на 3 подгруппы по тяжести гипотрофии новорожденных: 1 подгруппа (n=18) – гипотрофия I степени; 2 подгруппа (n=14) – гипотрофия II степени; 3 подгруппа (n=12) – гипотрофия III степени.

Для проведения анализа гемодинамических нарушений в функциональной системе мать-плацента-плод при формировании ЗРПП беременные группы В были разделены на 2 группы: n=34 – пациентки, имевшие нарушения гемодинамики в функциональной системе мать-плацента-плод; n=10 – беременные, не имевшие нарушений плацентарного кровотока. Степень гемодинамических нарушений в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод оценивали по классификации Павловой Н.Г. и соавт. (2007), где I степень – нарушение маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровотока; II степень – сочетание нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока; III степень – централизация плодово-плацентарного кровотока с его перераспределением в сторону жизненно важных органов. Плоды, имевшие критические нарушения в магистральных артериях плодово-плацентарной циркуляции, в нашем исследовании отсутствовали, поскольку к 34/35 неделе такие беременные, как правило, были родоразрешены.

Всем пациенткам проводили стандартное акушерское обследование, ультразвуковое исследование, включающее фетометрию, доплерометрию с применением цветного доплеровского картирования, исследование цикла активность-покой у плодов по данным кардиотокографии. После родов у всех женщин проводили забор плацентарной ткани из центральной зоны плаценты для иммуногистохимического анализа. Массо-ростовые параметры новорожденных оценивали по центильным таблицам Г.М. Дементьевой и соавт. (1984).

Все беременные основной группы были однократно обследованы в III триместре аналогично пациенткам группы сравнения. Результаты,

полученные при их обследовании, сравнивали с таковыми, полученными в сопоставимые сроки у пациенток группы сравнения.

## **Методы исследования**

### **I. Клинический метод**

У всех беременных проводили оценку соматического и акушерско-гинекологического анамнезов, изучали особенности течения настоящей беременности. При анализе анамнестических данных особое внимание уделяли наличию в анамнезе пациенток соматических заболеваний, сопровождающихся сосудистыми расстройствами.

### **II. Ультразвуковые методы**

#### **1. Ультразвуковая фетометрия**

Ультразвуковые исследования проводили на диагностическом ультразвуковом аппарате Voluson-730 Expert (General Electric, США) с доплеровским блоком, предоставляющим возможность осуществлять триплексное сканирование, а именно ультразвуковое изображение в В-режиме, цветное доплеровское картирование кровотока в исследуемом сосуде и одновременную регистрацию доплерограммы. Использовали трансабдоминальный конвексный датчик с частотой 2-9 МГц, работающий в импульсном режиме.

Предполагаемую массу плода (ПМП) вычисляли автоматически, по формуле, предложенной F.P. Hadlock и соавт. (1985), с помощью компьютера ультразвукового прибора на основании результатов измерения основных фетометрических параметров: бипариентальный размер (БПР), окружность головки (ОГ), окружность живота (ОЖ), длина бедра (ДБ). Использовали центильные таблицы F.P. Hadlock, инсталлированные в прибор.

## **2. Допплерометрическое исследование кровотока в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод с применением цветного доплеровского картирования**

Частотные фильтры, установленные на уровне 100 Гц, были применены для предотвращения низкочастотных сигналов, возникающих за счет пульсовых колебаний стенок сосудов. Обследование у плода происходило в период апноэ и двигательного покоя, для того чтобы исключить воздействие высокоамплитудных дыхательных движений и двигательной активности плода на кровотоки в магистральных сосудах функциональной системы мать-плацента-плод. Общая мощность доплеровского излучения не превышала 100 мВт/см<sup>2</sup>.

Допплерометрическое исследование кровотока проводили в артериях пуповины (АП), средней мозговой артерии (СМА) плода, а также в правой и левой маточных артериях (МА) беременной. Оценку качества кровотока в артериях пуповины выполняли в средней ее части, на достаточном удалении от места ее вхождения как в плаценту, так и в брюшную полость плода.

С целью визуализации у плода средней мозговой артерии изначально получали изображение головки плода, применяемое для измерения ее бипариетального размера. В последующем датчик парасагиттально сдвигали к основанию черепа до достижения плоскости, представляющей сечение ствола мозга, тем самым на данном уровне визуализировали сосуды виллизиева круга с использованием цветного доплеровского картирования. В передней части ножек мозга определяли основную мозговую артерию, а впереди от нее – место деления внутренней сонной артерии на две мозговые артерии – переднюю и среднюю. Бифуркацию общей подвздошной артерии, затем – наружной подвздошной артерии определяли при продольном сканировании в области боковой стенки малого таза с целью исследования кровотока в маточной артерии. После этого/чего получали изображение маточной артерии и регистрировали свойственные для нее кривые скоростей кровотока (КСК), перемещая датчик медиально к боковой поверхности матки.

Оценку кровотока в функциональной системе мать-плацента-плод проводили с помощью качественного анализа полученных КСК, позволяющий уменьшить влияние угла инсонации на полученные результаты. При выполнении качественного анализа КСК вычисляли следующие показатели: индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ).

С целью выявления признаков централизации плодово-плацентарного кровотока вычисляли церебро-плацентарное отношение (ЦПО), представляющее собой частное от деления значений пульсационного индекса в средней мозговой артерии плода и артерии пуповины.

$$ЦПО = \frac{ПИ (СМА)}{ПИ (АП)} \quad (1)$$

Уменьшение ЦПО ниже 1,0 считали перераспределением плодового кровотока в сторону жизненно важных органов, а именно мозга, сердца, надпочечников.

### **III. Анализ цикла активность-покой и его компонентов методом кардиотокографии**

Кардиотографическое исследование проводили на аппарате Sonicaid Team Care (Oxford, Великобритания) в положении женщины бок-полубок в течение 90 мин.

При оценке кардиотокограмм оценивали следующие параметры:

- среднюю (базальную) частоту сердечных сокращений плода;
- амплитуду осцилляции СР;
- миокардиальный рефлекс (нестрессовый тест);
- наличие/отсутствие цикла активность-покой;
- продолжительность спокойного состояния в цикле активность-покой при его наличии.

Метод кардиотокографии положен в основу оценки созревания координирующих и интегрирующих механизмов ЦНС. До 20 недель беременности для плода характерно так называемое недифференцированное состояние, сопровождающееся его редкими ритмичными движениями. В период недифференцированного состояния наблюдаются периоды снижения частоты сердечных сокращений (децелерации). При этом децелерации и движения плода разобщены во времени.

При анализе цикла активность-покой визуально определяли длительность активного и спокойного состояний плода (в мин.), наличие сформированного цикла. Активное состояние характеризуется выраженной двигательной активностью плода и максимальной вариабельностью сердечного ритма. При наличии монотонного сердечного ритма и отсутствии у плода двигательной активности выделяли спокойное состояние.

#### **IV. Иммуноцитохимические исследования сосудистых факторов роста – VEGF и PlGF**

Плаценту из центральной части закрепляли в 10% нейтральном забуференном формалине, обезвоживали с помощью автоматической станции Leica TP1020 (Германия), а затем заливали в парафин по общепринятой методике. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 5 мкм, их окрашивали гематоксилином и эозином.

Парафиновые срезы плаценты толщиной 5 мкм устанавливали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma, США). В качестве системы визуализации использовали Dako Cytomation LSAB2 System-HRP («Dako», Дания).

Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере pH 7,6. Визуализацию иммуногистохимической реакции выполняли по стандартной схеме. Для изучения содержания VEGF и PlGF использовали моноклональные

антитела (1:100, Abscam, Великобритания). Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили на микрофотографиях, полученных с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400 (Япония), цифровой камеры Nikon DXM1200 (Япония), персонального компьютера на базе Intel Pentium 4, программного обеспечения АСТ-1, версия 2.12. Из фотосъемки исключались поля зрения, содержащие дефекты ткани, дефекты окрашивания и артефакты. Фотосъемку производили на увеличении  $\times 200$  (окуляр  $10\times$ , объектив  $20\times$ ) с полным открытием апертуры диафрагмы, при поднятом конденсоре, в режиме Photo, время экспозиции  $1/20$  с, чувствительность камеры – максимальная, размер изображения  $3840\times 3072$  пикселей, графический формат изображения JPEG (normal). Количественное определение экспрессии проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия). Относительную площадь содержания (S, %) вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата. Оптическая площадь содержания вычислялась в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера. Использование показателя так называемой «оптической плотности экспрессии», являющейся базовым параметром программы «Видео Тест-Морфология 5.0», для анализа оптических параметров микрофотографий, считали приемлемым, поскольку измерения осуществляли по аналогии со спектрофотометрическим анализом.

## **V. Статистическая обработка результатов**

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2007 и IBM SPSS Statistics 26. Описанные количественные данные были представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. Для сравнения независимых выборок применялся критерий Манна-Уитни для двух



выборок или Краскела-Уоллиса для большего количества групп. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Сравнения групп по качественным признакам проводились с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона или точному критерию Фишера. Все апостериорные сравнения проводились с поправкой Бонферрони. Для выявления возможной связи между показателями проводился корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена. Для построения прогностической модели применялся линейный дисперсионный анализ с пошаговым отбором параметров. При уровне  $p < 0,05$  результаты считали статистически значимыми.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У беременных, имеющих плодов с задержкой роста, в 75% случаев регистрируются гемодинамические нарушения плацентарного кровообращения, степень которых прямо коррелирует с тяжестью задержки; в 25% случаев плацентарное кровообращение не нарушено, однако треть новорожденных имеет гипотрофию II-III степени по Г.М. Дементьевой (1984). Номограммы INTERGROWTH-21 и T. Fenton не позволяют верифицировать незначительные и доклинические степени задержки роста и развития новорожденных, что делает шкалу Г.М. Дементьевой предпочтительной для формирования неврологического прогноза.
2. Задержка роста и развития плода сопровождается у них нарушением становления цикла активность-покой к 34/35 неделе беременности: у  $\frac{2}{3}$  таких плодов цикл вообще не формируется, а поведение характеризуется только активным состоянием; у остальных – в цикле укорочено спокойное состояние и снижены амплитуды осцилляций сердечного ритма и моторно-кардиального рефлекса.

3. В патогенезе задержки становления цикла активность-покой имеют значение особенности экспрессии плацентарных сосудистых факторов PIGF и VEGF, обуславливающих повышение резистентности магистральных артерий плацентарного кровообращения. При этом созревание цикла активность-покой может быть нарушено и при отсутствии нарушений в магистральных артериях плацентарного кровообращения.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертационного исследования представлены и обсуждены на российских и международных конгрессах и конференциях: XVIII-XX Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и Дитя» (Москва, 2017-2019); II-III Международных конференциях «Гемостаз, тромбоз и репродукция» (Санкт-Петербург, 2018-2019), 3 Международном научном конгрессе «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2021).

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Полученные результаты исследования и теоретические знания внедрены в учебную работу кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Представленный алгоритм диагностики, позволяющий с высокой степенью вероятности пренатально диагностировать плоды, имеющих риск задержки роста и развития разной степени тяжести, с учетом функционального созревания ЦНС, дает возможность оценить постнатальную адаптацию у этих плодов и необходимость неврологического сопровождения новорожденных, внедрен в практическую деятельность СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева».

### **Личный вклад автора**

Автором совместно с научным руководителем выбрана тематика, предложена концепция и дизайн научного исследования. Автором лично сформирована база данных пациентов с исходами беременности, проведена обработка материала и статистический анализ, проведен анализ российских и зарубежных публикаций по теме диссертации, сбор клинико-анамнестических данных, проведение ультразвуковых исследований, кардиотокографических исследований с анализом цикла активность-покой. Автором было выполнено иммуногистохимическое исследование плацент. Лично автором было выполнено написание текста диссертации и научных публикаций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 100 страницах печатного текста, содержит 12 таблиц и 5 рисунков. Работа состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 154 источника, из которых 44 отечественных и 110 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные представления о патогенезе задержки роста и развития плода

Становление задержки роста и развития плода (ЗРП) – универсальная реакция, развивающаяся на фоне выраженной плацентарной дисфункции. Перинатальная смертность при ЗРП в 3-4 раза выше таковой в популяции с нормальным развитием [Bashat A.A., 2010]. Встречаемость данного осложнения беременности составляет 3-22% и зависит от этнической принадлежности и региона проживания женщин [Cruz- Lemini M., Crispi F., 2012]. В России 3-24% доношенных и 18-40% недоношенных новорожденных рождаются с проявлениями задержки роста и развития, что обуславливает актуальность исследований, посвященных этой проблеме в современной перинатологии [Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. и соавт., 2013].

В настоящее время накоплено достаточно данных о том, что у детей, имеющих пренатальную задержку роста, в зрелом возрасте развиваются сердечно-сосудистые, неврологические и метаболические заболевания. В частности, теория «альфа и омега» говорит о том, что патологические приспособительные реакции, наблюдающиеся у плода на фоне развития хронической плацентарной дисфункции, ведут к проявлению подобных заболеваний во взрослой жизни [Manning F.A., 2000]. Исследования последних лет показали, при ЗРП наблюдаются доклиническая и клиническая фазы, однако это деление условно [Bascat A.A., 2011]. Ведущая роль в патогенезе ЗРП отводится нарушению маточно-плацентарной перфузии, вследствие чего нарушается транспорт  $O_2$  и питательных веществ на фоне неполноценной инвазии трофобласта в спиральные артерии. При этом наблюдается неполное ремоделирование спиральных артерий, в результате которого происходит их неполная трансформация в миометральные сегменты на всем их протяжении [Graham J., 2018]. Причинами этого могут являться как неадекватное питание

самой беременной, так и клеточный апоптоз в области плацентарного ложа, ведущий к уменьшению числа клеток трофобласта [Kadyrov M., Schmitz C. и соавт., 2003; Burton G., 2017]. Существует и другая теория развития этого патологического процесса: инвазия трофобласта происходит физиологически, но его клетки не могут проникнуть в стенки артерий из-за их аномального взаимодействия с естественными клетками-киллерами, приводящими к чрезмерному ингибированию протеаз и уменьшению их высвобождения. Это приводит к снижению объемной скорости кровотока в межворсинчатом пространстве (МВП) [Hiby S.E, 2010; Lyall F., 2013]. Было показано, что в физиологических условиях кровотока в МВП уменьшается до  $2-10 \text{ см/с}^{-1}$  [Burton G., Wood S., 2011]. Это обеспечивает равномерную перфузию ворсинчатого дерева и оптимальный транспорт. При ЗРПП приток крови остается высокочастотным и пульсирующим, что может вызывать механическое повреждение плаценты [Collins S., Birks J.B., 2012]. Пульсирующий характер кровотока некоторые авторы объясняют сокращениями гладкой мускулатуры сосудов в зоне инвазии трофобласта, что приводит к прогрессированию импульсной перфузии плаценты. Этот феномен объясняют не сокращениями матки, а спонтанным сужением спиральных артерий, подвергаящим плаценту повторяющемуся повреждению типа «ишемия-реперфузия» [Burton G., 2018]. Этот процесс поддерживается возникающими острыми атеросклеротическими изменениями спиральных артерий, проявляющимися накоплением клеток и приводящими к сужению просвета [Khong Y., Brosens I., 2011; Labarrere C.A., 2017]. Глубоко под материнские спиральные артерии, разрушающимися полностью осуществляется инвазия трофобласта, а лабиринт плаценты представляет собой открытые окончания спиральных артерий.

Одним из факторов, регулирующих инвазию трофобласта, является прогестерон. При нормальном количестве прогестерона контакт с киллер-ингибирующими рецепторами происходит через прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF) [Бицадзе В.О., 2014]. PIBF представляет собой

молекулу, экспрессируемую трофобластом. Распределение PIBF в децидуальной оболочке совпадает с участками инвазии трофобласта [Miko E., Halasz M., 2011]. PIBF играет решающую роль в его инвазии путем подавления проинвазивных генов [Halasz M., 2013]. В результате иммунологических реакций PIBF повышается активность Т-хелперных клеток 2 типа (Th2) и уменьшается активность Т-хелперных клеток 1 типа (Th1), происходят изменения в сторону увеличения количества противовоспалительных цитокинов 4, 6 и 10 типов, вырабатываемых Th2, и снижается выработка провоспалительных цитокинов Th1 (интерлейкин-2, интерферон, фактор некроза опухоли), что несет за собой снижение активности естественных киллерных клеток. При нехватке PIBF примерно в 4 раза возрастает активность естественных киллерных клеток [Hudić I., Fatusić Z., 2009]. PIBF также способствует ингибированию фосфолипазы A2, которая снижает синтез простагландинов из арахидоновой кислоты, понижая выработку интерлейкина-12 и цитотоксическую активность НК-клеток [Par G., Geli J., Kozma N., 2003]. PIBF играет ведущую роль в развитии беременности. Уменьшение его уровня в крови было обнаружено у женщин, имеющих риск преждевременного прерывания беременности [Hudić I. et al., 2016; Ku C.W. et al., 2015].

Дисфункция плаценты обусловлена нарушениями в ней процессов васкуло- и ангиогенеза. Васкулогенез – образование и развитие кровеносных сосудов *de novo* из мезодермальных клеток-предшественников, тогда как ангиогенез – это создание новых сосудов из уже существующих. Оба эти процесса имеют важное значение, потому что от них зависит важнейшая транспортная функция плаценты. Размеры плаценты быстро увеличиваются, согласно нарастающим метаболическим потребностям растущего плода [Стрижаков А.Н. и соавт., 2015].

Образование новых капилляров во время васкулогенеза происходит путем перемещения и дифференцировки клеток-предшественников эндотелиальных клеток-гемангиобластов с дальнейшим их изменением под контролем ростовых

факторов bFGF (фактор роста фибробластов) и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и их рецепторов FGF-R и VEGF-R в эндотелиальные клетки [Соколов Д.И., 2007; Соколян А.В., 2009]. Показано, что формирование новой сети сосудов осуществляется за счет того, что VEGF экспрессируют клетки трофобласта, в то время как эндотелиальные, а также мезенхимальные клетки, из которых они дифференцируются, экспрессируют рецептор VEGF-R2. Группа VEGF состоит из нескольких подгрупп: А, В, С, D, Е. Выделяют несколько изоформ VEGF: (VEGF165, VEGF180, VEGF183, VEGF145, VEGF206), которые отличаются способностью взаимодействовать с компонентами экстрацеллюлярного матрикса и рецепторами клеточной поверхности. Доминирующими изоформами VEGF являются растворимые (VEGF165 и VEGF121), а VEGF189 и VEGF206, находятся в связанном состоянии, активизирующемся при протеолизе [Волкова Е.В., 2013; Макаров О.В., 2014; Forbes K., Westwood M., 2010].

В дальнейшем становление сосудистой сети плаценты происходит путем ангиогенеза. Ведущую роль в регуляции этого процесса играют и VEGF, и PlGF (плацентарный ростовой фактор). Установлено, что на ранних сроках беременности преобладает ветвистый ангиогенез. Он протекает в условиях гипоксии и контролирует экспрессию VEGF через VEGF-R2. Экспрессия VEGF в этих условиях максимальна. Тирозинкиназа с тремя видами рецепторов – flt-1, flk-1, flt-4, находящихся на поверхности эндотелиальных клеток, взаимодействует с VEGF [Hertig A., 2004]. На поздних сроках беременности при достаточном обеспечении тканей кислородом наблюдается ангиогенез без ветвления, который контролируется PlGF через VEGF-R1. PlGF принадлежит к подсемейству VEGF и является гликозилированным гомодимером. Выявлено, что ген, кодирующий синтез данного фактора, находится на длинном плече 14 хромосомы. PlGF, как и другие представители его семейства, обладает общими рецепторами: VEGF-R1 и VEGF-R2.

PlGF вырабатывается трофобластом, а эндотелиальные клетки и плацентарные макрофаги являются его источниками в плаценте. PlGF, как и

многочисленные пептиды и гормоны, секретируемые цито- и синтициотрофобластом, поступает в кровоток матери путем активного транспорта из цитотрофобласта. PIGF имеет выраженный ангиогенный потенциал, в частности, во время эмбриогенеза. К повреждениям в ходе развития ворсин хориона, снижению доставки  $O_2$  и питательных веществ к плоду, как правило, приводит уменьшение содержания PIGF в ткани трофобласта.

Степень экспрессии PIGF повышается при нарастании парциального давления кислорода и уменьшается при его понижении [Regnault T.R., Orbus R.J., 2002]. Было доказано, что уровень PIGF в крови матери прогрессивно уменьшается с увеличением тяжести ЗРП, и она максимальна при крайних её степенях [Макаров О.В. и соавт., 2013]. Снижение уровня PIGF в крови беременных обусловлено уменьшением объема физиологически развитой плацентарной ткани. Это подтверждается данными плацентографии, выполненной у беременных, имеющих плодов с ЗРП, демонстрирующими, что в этой ситуации наблюдается гипоплазия плацент и уменьшение её площади. При этом наблюдается значимое снижение плодово-плацентарного коэффициента [Додхоева М.Ф. и соавт., 2014].

В физиологических условиях материнские сосуды модифицируются так, чтобы обеспечивался нормальный маточно-плацентарный кровоток. В условиях ишемии активизируется система перекисного окисления липидов с выделением свободных радикалов  $O_2$ , а также происходит высвобождение эластазы из активных нейтрофилов, за счет уменьшения объемной скорости кровотока в МВП, что ведет к повреждениям эндотелия сосудов [Crocker I.P., 2003]. Таким образом, в одном случае, повышение агрегации и адгезии тромбоцитов, увеличение синтеза эндотелина и тромбоцитарного тромбоксана А в эндотелии осуществляется путем выделения тканевого тромбопластина в увеличенном объеме, а, в другом случае – путем уменьшения синтеза простаглицлина и эндотелиального фактора релаксации, являющихся вазодилататорами и цитопротекторами. В результате, происходит аномальное повышение индекса



тромбоксан/простаглицлин. На месте повреждения эндотелия наблюдается отложение фибрина, липидных депозитов, возрастает количество рецепторов, связывающих вазопрессорные вещества, что приводит к увеличению их чувствительности. Все это неминуемо приводит к возрастанию сопротивляемости сосудов [Crocker I.P., 2001]. Нарушения в маточно-плацентарном кровотоке происходят в результате активации коагуляционной системы с увеличением агрегации тромбоцитов, вместе с общей и локальной вазоконстрикцией. Под влиянием цитотоксических веществ, помимо эндотелиоцитов, нарушается и поверхностная структура синцитиотрофобласта, что ведет к еще большему увеличению свертываемости материнской крови в МВП. Нарушения, которые развиваются при этом, замыкают так называемый «порочный круг», приводя к повреждению целостности эндотелия сосудов трофобласта [Павлова Н.Г., 2007].

Повреждения дифференцировки ворсин плаценты имеют большое влияние в патогенезе ЗРП, проявляясь замедлением развития, преждевременным или диссоциированным созреванием этих ворсин. При этом в плаценте могут встречаться ворсины каждого из типов. Нарушение дифференцировки ворсин, сопровождается пониженным образованием синцитиокапиллярных мембран, что затрудняет реализацию обменных процессов в плацентарном барьере.

Одним из факторов, определяющим рост плода, является трансплацентарный перенос, который осуществляется путем диффузии и активного транспорта [Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н., 1985; Fowden A.L., 2001; Fowden A.L, Ward J.W., 2006]. Транспортная функция плаценты постепенно увеличивается на протяжении физиологической беременности. Это связано с процессом созревания и дифференцировки трофобласта. Способность плаценты к транспорту зависит от насыщенности плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотоков, степени проницаемости плацентарного барьера, состояния систем активного транспорта, уровня плацентарного метаболизма, обеспечивающего энергией

системы активного транспорта, а также метаболизма матери и плода, обуславливающего градиент концентрации веществ. Снабжение плода  $O_2$  и удаление  $CO_2$  происходят путем простой или облегченной диффузии и зависят от скорости кровотока в МВП. Не вызывает сомнений, что при снижении его интенсивности нарушается типичный для естественных условий градиент концентрации субстанций, подвергающихся диффузии. В итоге снижается поступление  $O_2$  и питательных веществ в ткани плаценты и плода. Нарушение переноса через плацентарный барьер белков, витаминов, аминокислот, пептидных гормонов и прочих веществ коррелирует в тканях плаценты со снижением оксигенации, которое ведет ко вторичному сбою системы активной транспортировки веществ и энергетическому дефициту [Osmond D.T, Nolan C.J., 2000].

В условиях ограниченной доставки  $O_2$  через плаценту происходит снижение его напряжения в крови плода и, соответственно, недостаточное поступление в клетки его тканей. Снижение объёмного кровотока в пупочной вене приводит к дилатации венозного протока и увеличению объёма крови, направляемой к сердцу плода. В случае развития плацентарной дисфункции возрастает центральное венозное давление, угнетается функция миокарда, что влечет за собой снижение максимальной скорости кровотока в фазу систолы предсердий в венозном протоке [Полянин А.А., Коган И.Ю., 2002]. Насыщенность глюконеогенеза в печени снижается, о чем свидетельствует увеличение концентрации предшественников глюконеогенеза – глицина, аланина и лактата в крови плодов с ЗРП. При продолжительном снижении напряжения  $O_2$  в крови плода развивается гипоксия, характеризующаяся недостатком внутриклеточного содержания  $O_2$  для осуществления аэробного метаболизма и выработки достаточного количества энергии. Формируется так называемый «гипоксический стресс» с выбросом адреналина и норадреналина, а также других соответствующих гормонов, что приводит к более выраженному перераспределению кровотока в сторону жизненно важных органов со значительным повышением сосудистого сопротивления в периферических

органах и системах [Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., 2015]. В исследованиях D. Hutter и J. Kingdom (2010) выявлено, что в условиях пренатальной гипоксии происходит централизация кровообращения плода в сторону жизненно важных органов («brain sparing effect»), а также параллельное снижение перфузии органов желудочно-кишечного тракта, почек и нижних конечностей. Увеличение постнагрузки правого желудочка сердца плода обусловлено стенозом периферических сосудов, при этом, вазодилатация церебральных артерий плода, в свою очередь, вызывает уменьшение постнагрузки на левый желудочек. Как следствие, это приводит к преимущественному смещению сердечного выброса в пользу левого желудочка (для усиления кровоснабжения мозга) [Emily C., Willem B., 2015; Fleiss B., 2019]. Данная патофизиологическая реакция приводит к усилению сердечного выброса через артериальный проток в нисходящую аорту из правого желудочка сердца плода, а также даёт возможность левому желудочку обеспечить кровоснабжение верхней части тела и головного мозга плода [Семина В.И., Степанова Ю.А., 2015; Emily C., Willem B., 2015].

В условиях плацентарной недостаточности повреждение мозга плода связывают с участием свободных радикалов  $O_2$ , выделение которых усиливается как за счет нарушения кровотока в сосудах мозга плода, так и активации их выделения клетками нервной ткани под влиянием токсинов. В процессе перехода от ишемии к перфузии происходит повреждение нервной ткани. Степень перинатальных повреждений ЦНС зависит как от продолжительности гипоксических явлений, так и от анатомической зрелости церебральных структур и срока гестации [Агеева М.И., 2008]. В условиях длительной гипоксии происходит перераспределение кровотока в церебральных артериях в сторону его уменьшения в корковых областях головного мозга [Baschat A.A., 2011]. В ряде исследований обнаружили, что уменьшение окружности головы плода сочетается со снижением объема серого вещества его головного мозга, что приводит в постнатальной жизни к снижению процессов восприятия, познания, способности к концентрации

внимания и ухудшению памяти [Businelli C. et al., 2015; Tolsa C.V. et al., 2004]. Имеются данные о том, что у новорожденных с задержкой развития наблюдаются снижение миелинизации и уменьшение объема заднего белого вещества, что подтверждено МРТ-исследованиями [Batalle D. et al., 2012; Caetano A.C.R. et al., 2015; E. Imamoglu et al., 2016]. Также показано, что страдают нейроны гиппокампа и происходит уменьшение объема мозжечка [Lodygensky G. et al., 2008; Padilla N. et al., 2014]. Примечательно, что дефицит общего объема мозга и целостности белого вещества лежит в основе снижения IQ и когнитивных нарушений у детей с задержкой развития [Cohen E. et al., 2015; Yawno T. et al., 2019].

Помимо структурных изменений головного мозга при ЗРПП наблюдаются гемодинамические нарушения мозгового кровообращения. Объектом исследования чаще всего является СМА, снижение пульсационного индекса (ПИ) в которой рассматривают как подтверждение дилатации сосудов головного мозга. Однако этот феномен можно выявить только в поздней стадии перераспределения кровотока [Rossi A. et al., 2011]. Было показано, что у плодов с задержкой роста расширение сосудов изначально проявляется в передней мозговой артерии, а затем в СМА, что свидетельствует о гиперперфузии лобной доли головного мозга [Hernandes-Andrade E. et al., 2012; Rossi A. et al., 2011]. При прогрессировании хронической гипоксии перфузия перераспределяется в пользу базальных ганглиев и происходит снижение ПИ в СМА. Таким образом, при прогрессировании гипоксии церебральная гемодинамическая адаптация состоит из двух стадий – начальная, направленная на защиту мозга, за которой следует вторая стадия декомпенсации, сопряженная с повреждением головного мозга [Hernandes-Andrade E. et al., 2012].

В результате перенесенной перинатальной гипоксии у новорожденных с задержкой развития отмечается отставание формирования активного, пассивного, постурального тонусов и рефлекторных реакций ЦНС. У этих новорожденных выявляется равномерная или диссоциированная задержка

становления тонических и рефлекторных реакций. При этом отмечают длительное сохранение гиперэхогенности перивентрикулярных зон головного мозга, что свидетельствует о нарушении гемодинамики [Ковальчук-Ковалевская О.В., 2010]. Снижение линейной скорости кровотока в СМА и основной артерии, а также высокое цереброваскулярное сопротивление, постепенно снижающееся к концу первого года жизни, но не достигающее нормальных значений, характерных для этого периода, – характерные черты мозговой гемодинамики у детей с ЗРР в неонатальном периоде. Такие проявления наблюдаются у каждого пятого ребенка на первом году жизни [Ожегов А.М. и соавт., 2012]. Отмечено, что в дальнейшем у этих детей в 2,4 раза чаще встречаются признаки минимальных мозговых дисфункций, ДЦП, двигательных нарушений и когнитивных расстройств [Bose C. et al., 2009]. В школьном возрасте около 32% детей с тяжелой формой ЗРР имеют проблемы с обучением и, как следствие, не могут окончить полный курс средней школы [Bose C. et al., 2009].

Таким образом, при развитии ЗРРП наблюдается каскад последовательных патологических проявлений, сопровождающихся развитием на каждом этапе компенсаторно-приспособительных, в том числе гемодинамических реакций. При срыве процессов адаптации возникает декомпенсация с необратимым поражением миокарда и мозга. Длительная гипоксия обуславливает нарушение созревания в онтогенезе ЦНС, что проявляется в раннем неонатальном периоде задержкой становления тонических и рефлекторных реакций, нарушением развития цикла бодрствование-сон, а в последующей жизни – минимальными мозговыми дисфункциями или значительными психомоторными и соматическими расстройствами.

## **1.2 Пренатальная диагностика задержки роста и развития плода в современном акушерстве**

В последние десятилетия представления о пренатальной диагностике ЗРП претерпели значительные изменения. Главенствующую роль в этом сыграло бурное развитие ультразвуковых диагностических технологий и морфологических методов, позволяющих более детально изучать ультраструктуру плаценты и тканей плода.

На сегодняшний день ведущим методом антенатальной диагностики ЗРП является ультразвуковой. Задача ультразвуковой фетометрии – выявление темпов роста плода, в том числе его замедления и прекращения. О выявлении ЗРП судят по фетометрическим параметрам и предполагаемой массе плода, соотнося полученные результаты измерений с процентильными нормативными таблицами. При этом долгое время считали, что важную роль в диагностическом алгоритме ЗРП имеют фетометрические параметры, которые должны быть снижены в разной или равнозначной степени ниже 10 перцентиля по отношению к таковым, характерным для данного срока гестации [Павлова Н.Г. и соавт., 2007; Vasak V. et al., 2015]. Пренатальный диагноз между ЗРП и конституционально малыми плодами (т.н. «малыми к сроку гестации» – small for gestation age) редко представляет сложности в тех случаях, когда у плодов, задержавшихся в росте, имеются расстройства плацентарного кровообращения. Однако, как показали исследования последних лет, при ЗРП доплерометрических нарушений плацентарного кровотока может и не наблюдаться [Obido A.O. et al., 2014]. Как показывают исследования, в структуре неблагоприятных перинатальных исходов большая доля приходится на плоды, имевшие «скрытую» ЗРП [Figueras F. et al., 2008; Severi F.M., 2002]. Поэтому в последние годы многие исследования посвящены поиску пренатальных маркеров для дифференциальной диагностики ЗРП и конституционально малых плодов.

Ведущую роль в патогенезе ЗРП занимает нарушение плацентарного кровообращения. Допплерометрия кровотока в артериях и венах функциональной системы мать-плацента-плод – способ оценки состояния плацентарного кровообращения и его адекватности потребностям плода во время беременности. В настоящее время, преждевременные роды учитывают с 22 недель гестации (согласно критериям живорождения и мертворождения, принятым ВОЗ), что неизбежно сказывается на постнатальных исходах [Romero R. et al., 2014]. У детей, рожденных в 22-25 недель беременности, на 25-50% возросла перинатальная заболеваемость, прежде всего неврологическая; однако важно отметить, что на сроке 25-28 недель каждая неделя пролонгирования беременности увеличивает шанс живорождения на 48% [Ancel P.Y. et al., 2004; Davey M.A. et al., 2011; Younge N. et al., 2017]. Для улучшения перинатальных исходов большинство авторов рекомендует динамическое доплерометрическое исследование плацентарного кровообращения, позволяющее анализировать патогенез гемодинамических нарушений, развивающихся у плодов с ЗРП, что, в свою очередь, определяет тактику ведения беременности и выбор сроков родоразрешения.

Нарушение кровотока в маточных артериях характеризуется снижением диастолического компонента, который развивается вследствие увеличения периферического сопротивления сосудов, обусловленного неполной инвазией трофобласта спиральных артерий. Во II триместре беременности патологические изменения в маточных артериях прямо коррелируют с риском преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, а также низкой оценкой новорожденного по шкале Апгар [Monaghan C. et al., 2018]. Установлено, что при прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов у плодов с ЗРП, предсказательная ценность определения ПИ в маточных артериях в III триместре беременности сопоставима с показателями ПИ в артерии пуповины [Boers K.E. et al., 2010; Boers K.E. et al., 2012; Oros D. et al., 2010]. Имеются данные, которые свидетельствуют о том, что повышение

резистентности в маточных артериях в III триместре у плодов с ЗРП связано с риском перинатальной смерти [Figueras F., Gratacos E., 2014].

В настоящее время показано, что доплерометрические показатели, оцененные в маточных артериях в конце первого триместра, также могут иметь предсказательную ценность в отношении развития преэклампсии, ЗРП, отслойки плаценты и мертворождения. Особенно этот скрининг важен для выявления женщин групп высокого риска по развитию преэклампсии, которые до 16 недель могут получить профилактическую терапию. Данный скрининг повысил выявление этих групп риска более чем на 95% [Akolekar R. et al., 2013].

Патологические КСК в артерии пуповины – это важный индикатор, который даёт как диагностическую, так и прогностическую информацию для определения тактики ведения беременности, осложненной ЗРП. С одной стороны, повышение ПИ в АП имеет большое значение для диагностики ЗРП, с другой стороны, повышение резистентности в АП, при котором диастолический кровоток имеет нулевой или реверсивный характер, коррелирует с плохими перинатальными исходами и смертностью [Figueras F., Gratacos E., 2014]. При мета-анализе, проведенном в 18 рандомизированных исследованиях, было выявлено, что доплерометрический скрининг в артериях пуповины улучшает перинатальные исходы у беременных групп высокого риска, снижая перинатальную смертность на 29% [Alfirevic Z., Stampalija T., Gyte G.M., 2013]. В многоцентровом исследовании Порто (2013) установлено, что при нулевом или реверсивном диастолическом кровотоке в АП наблюдаются неблагоприятные перинатальные исходы у плодов с ЗРП, если ПИ превышает 95 перцентиль [Unterscheider J., Daly S., Geary M.P. et al., 2013]. Однако, имеются данные, что новорожденные с задержкой роста могут имеют проблемы с вниманием, моторикой и социальной адаптацией даже при нормальных показателях артерий пуповины [Figueras F. et al., 2011].

Длительная гипоксия приводит к развитию централизации плодово-плацентарного кровотока с перераспределением кровоснабжения жизненно



важных органов, что отражается в снижении резистентности мозгового кровотока и ее повышении в плодово-плацентарном звене. Наиболее изученным мозговым сосудом плода является СМА. Показана взаимосвязь между снижением ПИ в СМА и неблагоприятными перинатальными и неврологическими исходами [Figueras F., Gratacos E., 2014]. Допплеровские исследования в СМА дают важные данные о сопротивлении кровотоку в этом сосуде, позволяющие выявить его нарушения в области лобных долей, которые в дальнейшем, у новорожденных проявляются в неврологических нарушениях [Baschat A.A., 2018]. Важно отметить, что динамические изменения ПИ в СМА более значимы, чем его однократное значение. Если индексы в СМА остаются в пределах нормы, но их прогрессивное значение изменяется в патологическую сторону, то можно говорить о гипоксии плода [Devore G.R., 2015]. Однако большая точность в прогнозировании перинатальных исходов придаётся церебро-плацентарному отношению (ЦПО). В исследовании A. Khalil (2016) было показано, что после 26 недель беременности ЦПО является предиктором мертворождения и младенческой смертности [Khalil A., Morales-Roselló J., 2016]. S. Bakalis и соавт. (2015) установили, что неблагоприятные перинатальные исходы наблюдались при предполагаемой массе плода менее 3 перцентиля по отношению к сроку беременности и централизации мозгового кровотока даже при неизменном кровотоке в артерии пуповины, что обусловлено низкой толерантностью этих плодов к родовому стрессу [Bakalis S. et al., 2015].

Венозный проток (ВП) является одним из основных доплеровских параметров для прогнозирования риска смерти плода при первичной плацентарной недостаточности. Отсутствие или обратная скорость кровотока в ВП во время сокращения предсердий ассоциированы с риском перинатальной смертности 40-100% [Cruze-Lemini M. et al., 2012; Figueras F., Gratacos E., 2014]. Систематический обзор из 18 наблюдательных исследований, включающий 2267 плодов, показал, что ВП обладает прогностической способностью в отношении предсказания перинатальной смертности

[Morris R.K. et al., 2010]. В 2017 г. опубликованы результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования TRUFFLE, где было показано, что при нарушении кровотока в ВП (отрицательная «а» волна) или патологических показателях кратковременной variability (STV<2,6 мс в 26-28<sup>6</sup>/<sub>7</sub> недель беременности; STV<3,0 мс в 29-31<sup>6</sup>/<sub>7</sub> недель беременности) до 32 недель беременности показано досрочное родоразрешение [Bilardo C.M. et al., 2017].

Еще одним индикатором нарушения плацентарной гемодинамики, значимой для перинатальных исходов, является кровоток в перешейке аорты (ПА) [Fouron J.C. et al., 2005]. Нарушения кровотока в ПА имеют значение в прогнозировании как неблагоприятных перинатальных исходов [Del Rio M. et al., 2008], так и неврологических заболеваний у новорожденных [Fouron J.C. et al., 2005]. Исследования Cruz-Martinez R. и соавт. показывают, что изменения в ПА предшествуют нарушениям кровотока в ВП на 1 неделю [Cruz-Martinez R. et al., 2011] и по данным, полученным в этом сосуде, невозможно спрогнозировать риск мертворождения [Cruz-Lemini M. et al., 2012]. Ранняя ЗРП без нарушения в ВП, но с обратным кровотоком в ПА указывает на высокий риск позднего неонатального неврологического повреждения. По мнению авторов, обратный кровоток в ПА может быть включен в клинические протоколы как признак тяжелой плацентарной недостаточности и показания для плановых родов после 34 недель беременности [Cruz-Lemini M. et al., 2012].

Несмотря на огромное количество уже имеющихся подходов к диагностике ЗРП, в последние годы было организовано многоцентровое исследование, результаты которого объединены в так называемом Delphi протоколе (2016), который обобщает единичные или множественные высокоинформативные маркеры задержки роста и развития плода при раннем (до 32 недель) и позднем (после 32 недель) формировании ЗРП. Согласно протоколу, ранняя задержка развития плода может быть установлена при наличии одного из трех признаков: ОЖ плода или ПМП меньше 3 перцентиля, отсутствия диастолического кровотока в АП, либо наличия комбинации двух

признаков из следующих: ОЖ плода или ПМП ниже 10 перцентиля, ПИ в АП или МА выше 95 перцентиля. Поздняя ЗРРП может быть установлена при наличии одного из двух признаков: ОЖ или ПМП ниже 3 перцентиля, либо наличия комбинации двух признаков из следующих: ОЖ или ПМП меньше 10 перцентиля, ЦПО меньше 5 перцентиля, ПИ в МА выше 95 перцентиля [Gordijn S.J. et al., 2016].

В современных публикациях тяжесть ЗРРП оценивают по имеющимся гемодинамическим нарушениям, которые являются определяющими для срока досрочного родоразрешения. Так, в 2014 году F. Figueras предложил клиническую классификацию и протокол по ведению случаев ЗРРП в зависимости от тяжести гемодинамических нарушений. Автор выделил 4 стадии развития плацентарных нарушений, основанных на динамике патологических КСК в АП: от сохраненного до реверсивного диастолического кровотока. На основании выявленной тяжести нарушений автор рекомендует срок родоразрешения от 27 до 30 недель. 4 стадия нарушений (самая тяжелая) регистрируется при реверсивном кровотоке в ВП и STV менее 2,6-3,0 мс или длительными децелерациями. В связи с высокой частой антенатальной гибели плода родоразрешение рекомендовано при достижении 26 недель гестации путем операции кесарева сечения. Досрочное родоразрешение в сроках до 26 недель рекомендовано проводить после перинатального консилиума [Figueras F., Gratacos E., 2014].

Методом первой очереди, «золотым стандартом» слежения за функциональным состоянием плода, доступным и безопасным, чувствительность которого составляет 100% при специфичности 50-75% является антенатальная кардиотокография (КТГ). В настоящее время зарубежные исследователи отдают предпочтение компьютерному анализу кардиотокограмм. Компьютерная оценка сигналов ЧСС базируется на том, что значимые характеристики нормы и патологии численно проградуированы, чтобы значения каждой кривой и ее участков могли быть оценены одинаково при любых обстоятельствах. Важное значение для такого подхода имеется при

интерпретации патологических паттернов ЧСС, которые находятся в «серой зоне», располагающейся между четкой нормой и патологией. Надобность компьютерного измерения ЧСС плода привела к возникновению системы Доуса-Редмана [Павлова Н.Г., 2015]. Цель системы – квалифицировать при удовлетворительном количестве информации нормально ли функциональное состояние плода и можно ли прекратить мониторинг. В рамках данной системы норма определяется как совокупность критериев, которые принято называть «критерии Доуса-Редмана». Тем не менее, к сожалению, внедрение такого подхода в клинической практике нередко носит механистический характер, а роль врача в проведении и анализе кардиотокограмм буквально сводится к нулю. Сохранение основ визуальной оценки кардиотокограмм, следующей за компьютерным их анализом, являющейся обязательной частью КТГ-мониторинга, разрешает не сделать аналогичных ошибок.

Метод КТГ положен в основу оценки созревания координирующих и интегрирующих функций ЦНС плода. Для плодов до 20 недель свойственно недифференцированное состояние, характеризующееся диффузными генерализованными реакциями, не зависящими от источника начального возбуждения и обусловленными синхронной активностью всех мотонейронов спинного мозга. Эти реакции проявляются в виде двигательных автоматизмов, децелераций и кратковременных дыхательных движений gasps [Белич А.И., 1989; Гармашева Н.Л. и соавт., 1998; Herr K.V. et al., 2018].

Как утверждает Белич А.И. (2010): «При увеличении срока беременности недифференцированное состояние постепенно заменяется промежуточным, с 21 недели появляются эпизоды активного состояния, а затем, с 23 недели, спокойного. По мере прогрессирования беременности постепенно уменьшается продолжительность промежуточного состояния, регистрируемого между активным и спокойным. Полное исчезновение промежуточного состояния происходит к 34 неделе беременности».

Большое значение при оценке функциональной зрелости ЦНС придается продолжительности переходных состояний – из спокойного к активному и

наоборот. Отмечено, что при физиологической беременности к 30 неделям происходит созревание перехода из спокойного в активное состояние. К 34 неделям отмечается четкая последовательность смены активного и спокойного состояний. Этот факт свидетельствует о тонкой высокоорганизованной регуляции, соответствующей высокому развитию ЦНС [Groome L.J. et al., 1996]. Процесс созревания переходных состояний у плода отражает общую зрелость циклической организации функциональных систем. В постнатальном периоде цикл активность-покой преобразуется в истинный цикл «бодрствование-сон». В исследованиях Евсюковой И.И. и соавт. (2020) выявлены особенности неврологического статуса новорожденных при наличии у них задержки роста и развития. Так, при гипотрофии новорожденного II степени формируется равномерное отставание позотонических и рефлекторных реакций на 2-4 недели, а по характеру поведенческих и вегетативных реакций у них выделяются фазы ортодоксального и, относительно короткая фаза, парадоксального сна. При гипотрофии III степени формируется диссоциированная задержка позотонических и рефлекторных реакций, а после ортодоксальной фазы сон носит фрагментарный характер: участки электрополиграммы, характерные для парадоксальной фазы сна, прерываются эпизодами (по 2,5-5 мин.) малоактивированного и активированного недифференцированного сна, а также кратковременными пробуждениями ребенка [Евсюкова И.И. и соавт., 2020].

Таким образом, комплексный подход к диагностике ЗРРП, основанный на фетометрических, доплерометрических и дополнительных функциональных методах, включающих циклическую организацию функциональных состояний плода, позволяет осуществить дифференциальную диагностику малых к сроку гестации плодов и плодов с ЗРРП. Используемый диагностический алгоритм позволит снизить перинатальную заболеваемость и смертность путем выбора своевременных срока и метода родоразрешения.

## ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

### 2.1 Характеристика групп исследования

По возрасту пациентки группы сравнения и основной группы, в том числе при делении группы В по подгруппам, отражающим тяжесть гипотрофии новорожденных были сопоставимы: группа сравнения – 26,0 лет (95% ДИ 23,9-28,1), группа А – 28,0 лет (95% ДИ 26,6-33,5), группа В – 29,0 лет (95% ДИ 27,8-30,2), в том числе 1 подгруппа – 29,0 лет (95% ДИ 28,0-30,0), 2 подгруппа – 29,0 лет (95% ДИ 27,7-30,3), 3 подгруппа – 29,0 лет (95% ДИ 27,8-30,2). В таблице 1 представлено распределение беременных по паритету.

Таблица 1 – Распределение пациенток по паритету

Паритет	Группы женщин (n=61)					
	сравнения (n=10)	основная (n=51)				
		А (n=7)	В (n=44)			Всего
			1 подгруппа (n=18)	2 подгруппа (n=14)	3 подгруппа (n=12)	
Первобеременные	4(12,1%)	2(28,6%)	11(33,3%)	8 (24%)	10 (30,3%)	29
Повторнобеременные Первородящие	1 (10%)	1(14,3%)	4 (40%)	5 (50%)	–	9
Повторнородящие	5 (45,4%)	4(57,1%)	3 (27,2%)	1 (9,09%)	2 (18,1%)	6

Как видно из таблицы 1, большинство обследованных пациенток (n=35) были первобеременными. Различий по паритету между беременными обследованных групп, в том числе по подгруппам, не выявлено.

Поскольку в патогенезе ЗРП большую роль играют экстрагенитальные заболевания, в том числе сосудистого генеза, проведено сопоставление данных соматического анамнеза у беременных обследованных групп (таблица 2).

Таблица 2 – Сопоставление частоты экстрагенитальных заболеваний у беременных обследованных групп

Заболевания	Группы женщин (n=61)					
	сравнения (n=10)	основная (n=51)				
		А (n=7)	В (n=44)			
			1 подгруппа (n=18)	2 подгруппа (n=14)	3 подгруппа (n=12)	Всего (n=44)
Заболевания ССС всего, в т.ч.:	–	–	6	4	6	16* (36,4%)
варикозная болезнь	–	–	3 (16,7%)	3 (21,4%)	3 (25%)	9
ВСД по гипертоническому типу	–	–	3 (16,7%)	1 (7,1%)	3 (25%)	7
Заболевания МВС всего, в т.ч.:	–	4 (57,1%)	5	3	6	14* (31,8%)
хр.цистит	–	1 (14,3%)	1 (5,6%)	–	2 (16,7%)	3
хр.пиелонефрит	–	3 (42,9%)	4 (22,2%)	3 (21,3%)	4 (33,4%)	11
Заболевания ЖКТ всего, в т.ч.:	1 (10%)	3 (41,8%)	5	2	3	10 (22,7%)
хр.гастрит	1 (10%)	2 (28,6%)	–	–	3 (25%)	3
ДЖВП	–	–	3 (16,7%)	1 (7,1%)	–	4
ЖКБ	–	1 (14,3%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	–	3
Заболевания ВДП всего, в т.ч.:	1 (10%)	4 (57,15)	6	1	6	13 (29,5%)
хр.тонзиллит	–	2 (28,6%)	3 (16,7%)	–	2 (16,7%)	5
хр. гайморит	1 (10%)	1 (14,3%)	2 (11,1%)	1 (7,5%)	4 (33,3%)	7
хр. бронхит	–	1 (14,3%)	1 (5,6%)	–	–	1
Ожирение	–	–	2 (11,1%)	3 (21,4%)	1 (8,3%)	6 (13,6%)
АИТ, субклинический гипотиреоз	2 (20%)	–	1 (5,6%)	2 (4,3%)	2 (16,7%)	5 (11,4%)
Наследственная тромбофилия	–	–	1 (5,6%)	–	2 (16,7%)	3(6,8%)
Эпилепсия	–	–	1 (5,6%)	2 (14,3%)	–	3(6,8%)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении групп В и сравнения

Как видно из таблицы 2, частота экстрагенитальных заболеваний у женщин основной группы А не отличалась от таковой группы сравнения. Однако у пациенток группы В, в отличие от женщин группы сравнения, чаще встречались хронические воспалительные заболевания мочеполовой и сердечно-сосудистой систем. В то время как заболевания верхних дыхательных путей в стадии ремиссии: тонзиллит, гайморит, бронхит, также заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, желчекаменная болезнь) с одинаковой частотой встречались у беременных основной группы В и группы сравнения. Кроме того, у единичных пациенток основной группы В были отмечены эпилепсия, наследственная тромбофилия высокого риска.

Проведен сравнительный анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза беременных обследованных групп. Встречаемость гинекологических заболеваний в анамнезе у обследованных беременных представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Частота встречаемости гинекологических заболеваний в анамнезе у пациенток обследованных групп

Заболевания	Группы женщин (n=61)					
	сравнения (n=10)	основная (n=51)				
		А (n=7)	В (n=44)			Всего (n=44)
			1 подгруппа (n=18)	2 подгруппа (n=14)	3 подгруппа (n=12)	
Эктопия шейки матки		1 (14,3%)	9 (50%)	5 (35,7%)	5 (41,7%)	19
СПКЯ	–	1 (14,3%)	1 (5,6%)	1 (7,1%)	1 (8,3%)	3
Хр. аднексит	2 (20%)	1 (14,3%)	2 (11,1%)	1 (7,7%)	4 (33,3%)	7
Миома матки	1 (10%)	2 (28,6%)	2 (11,1%)	2 (14,3%)	2 (16,7%)	6
Эндометриоз	–	2 (28,6%)	1 (5,6%)	1 (7,1%)	1 (8,3%)	3
Киста яичника	–	2 (28,6%)	1 (5,6%)	–	2 (16,7%)	3
Кольпит	–	–	3 (16,7%)	3 (21,4%)	–	6



Как видно из таблицы 3, при сравнении частоты гинекологических заболеваний, имевшихся в анамнезе у беременных сопоставляемых групп, различий не выявлено.

Поскольку в патогенезе плацентарной недостаточности большое значение имеют репродуктивно значимые инфекции, проанализирована их встречаемость у обследованных женщин (таблица 4).

Таблица 4 – Частота обнаружения возбудителей репродуктивно значимых инфекций при настоящей беременности у пациенток обследованных групп

Возбудитель	Группы женщин (n=61)					
	сравнения (n=10)	основная (n=51)				
		А (n=7)	В (n=44)			
			1 подгруппа (n=18)	2 подгруппа (n=14)	3 подгруппа (n=12)	Всего (n=44)
Уреаплазмы	–	2 (28,6%)	3 (16,7%)	2 (14,3%)	4 (33,3%)	9
Микоплазмы	–	1 (14,3%)	1 (5,6%)	–	3 (25%)	4
Хламидии	–	–	2 (11,1%)	–	1 (8,3%)	3

Анализ данных таблицы 4 показал, что репродуктивно значимые инфекции у женщин основной группы В встречались чаще, чем в группе сравнения ( $p=0,024$ ). При этом у 2 женщин группы В была обнаружена микст-инфекция. Частота встречаемости репродуктивно значимых инфекции женщин основной группы А не отличалась от таковой группы сравнения. У женщин группы сравнения репродуктивно значимые инфекции во влагалище и цервикальном канале не были выделены.

В таблице 5 представлены акушерские осложнения настоящей беременности у пациенток обследованных групп.

Таблица 5 – Акушерские осложнения настоящей беременности у пациенток обследованных групп

Осложнение	Группы женщин (n=61)					
	сравнения (n=10)	основная (n=51)				
		А (n=7)	В (n=44)			Всего (n=44)
1 подгруппа (n=18)	2 подгруппа (n=14)		3 подгруппа (n=12)			
Угроза прерывания всего, в т.ч.:	1 (10%)	4 (57,1%)	10	7	4	21** (47,7%)
угрожающий выкидыш	1 (10%)	3 (42,9%)	5 (27,8%)	7 (50,0%)	4 (43,3%)	16
угрож. преждевр. роды	–	1 (14,3%)	5 (27,8%)	–	–	5
Гепатоз	–	–	–	–	2 (16,7%)	2 (16,7%)
Отеки беременных	1 (10%)	4 (57,1%)	7 (38,9%)	7 (50,0%)	5 (41,7%)	19 (43,2%)
ГСД на диете	–	–	2 (11,1%)	3 (21,4%)	–	5 (11,4%)
Анемия беременных	–	3 (42,9%)	6 (33,3%)	3 (21,4%)	5 (41,7%)	14* (31,8%)
Бессимптомная бактериурия	–	–	3 (16,7%)	2 (14,3%)	–	5 (11,4%)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении групп В и сравнения

Из таблицы 5 видно, что частота встречаемости акушерских осложнений основной группы А не отличалась от таковой группы сравнения. При этом у женщин группы В одним из самых частых осложнений беременности, по сравнению с пациентками группы сравнения, являлась угроза её прерывания ( $p=0,036$ ). Помимо этого, у первых по сравнению со вторыми чаще встречались проявления преэклампсии ( $p=0,036$ ) в виде отеков беременных и гепатоза, а также анемия беременных ( $p=0,048$ ). По частоте остальных акушерских осложнений различий между женщинами сопоставляемых групп не выявлено.

Проведено сопоставление сроков и способов родоразрешения у беременных обследованных групп. У 9 женщин группы сравнения произошли срочные

(40,1±0,27 недель) спонтанные роды через естественные родовые пути, у 1 женщины – в срочных родах проведена экстренная операция кесарева сечения в связи со слабостью родовой деятельности. Женщины группы А также были родоразрешены в срочных родах (38,8±0,50 недель). При этом, больше половины (57,1%) беременных группы А были экстренно родоразрешены путем операции кесарева сечения ввиду отсутствия эффекта от родовозбуждения, в родах при наличии слабости родовой деятельности или начавшейся гипоксии плода. Беременные группы В были родоразрешены досрочно 36,7±0,39 недель (p=0,000) по отношению к таковым группы сравнения; при этом 1 подгруппа – в 37,7±0,34, 2 подгруппа – в 36,5±0,37 и 3 – в 35,9±0,48 недель. В группе В досрочно родоразрешены 50% женщин (n=22), в том числе 36,3% пациенток – через естественные родовые пути, остальные – путем операции кесарева сечения. Обнаружено, что чем тяжелее наблюдалась степень гипотрофии новорожденного, тем раньше было предпринято родоразрешение (r=-0,475; p=0,001).

Распределение пациенток по способу родоразрешения представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение беременных обследованных групп по способу родоразрешения

Способ родоразрешения		Группы женщин (n=61)					
		сравнения (n=10)	основная (n=51)				
			А (n=7)	В (n=44)			
				1 подгруппа (n=18)	2 подгруппа (n=14)	3 подгруппа (n=12)	Всего
Естественные родовые пути	спонтанные	9 (90%)	3 (42,9%)	5	1	3	9 (20,5%)
	индуцированные	–	–	–	3	–	3 (6,8%)
Кесарево сечение	экстренное	1 (10%)	4 (57,1%)	9	7	7	23 (52,3%)
	плановое	–	–	4	3	2	9 (20,5%)

Как следует из таблицы 6, более чем у трети беременных группы В (36,4%) показанием к экстренному родоразрешению явилось возникшее нарушение функционального состояния плода. Кроме того, у пятой доли пациенток группы В была выполнена операция кесарева сечения в плановом порядке на фоне имеющейся у них хронической плацентарной недостаточности по сочетанным показаниям (рубец на матке, рубцовая деформация шейки матки и др.). 15,9% женщин группы В были родоразрешены в экстренном порядке в связи с отсутствием эффекта от родовозбуждения или в родах при наличии слабости родовой деятельности.

Детям, родившимся у женщин группы сравнения и основной группы А, реанимационные мероприятия не потребовались: оценка новорожденных по шкале Апгар на 1/5 мин. после рождения составила  $8,0 \pm 0,25 / 8,6 \pm 0,16$  и  $7,83 \pm 0,16 / 8,50 \pm 0,34$  баллов соответственно. Оценка по Апгар новорожденных у пациенток 1 и 2 подгрупп группы В ( $7,51 \pm 1,85 / 7,72 \pm 0,19$ ;  $7,21 \pm 0,21 / 7,71 \pm 0,24$  баллов соответственно) не отличалась от таковой в группе сравнения, в то время как у новорожденных от женщин 3 подгруппы была достоверно ниже таковых 1 подгруппы ( $p=0,003$ ) и группы сравнения ( $p=0,000$ ) и составила  $6,58 \pm 0,31 / 6,83 \pm 0,34$  баллов.

Перинатальный исход зависит не только от оценки новорожденного по шкале Апгар, но и от его отдаленных неврологических проявлений. Известно, что задержка роста плода сопровождается нарушением созревания ЦНС, которая в раннем неонатальном периоде сочетается с задержкой становления тонических и рефлекторных реакций. Своевременная диагностика задержки развития ЦНС, которая может предшествовать задержке роста плода, позволяет обеспечить такому новорожденному неврологическое сопровождение с первых дней жизни, позволяющее реабилитацию ЦНС у новорожденного на первом году жизни за счет пластических проявлений. В настоящее время в неонатологическую практику внедрены международные стандарты оценки доношенных новорожденных по диаграммам INTERGROWN-21 (2016), а недоношенных – по диаграммам T.R. Fenton (2013). В нашем же исследовании ретроспективное деление женщин

основной группы В на подгруппы проведено на основании таблиц Г.М. Дементьевой (1984). Этот выбор был нами сделан после изучения чувствительности этих методов в отношении диагностики задержки роста у новорожденных. Сравнительная оценка чувствительности методов диагностики росто-весовых характеристик новорожденных представлена в таблице 7 на основании анализа этих данных у детей, родившихся у женщин основной группы В.

Таблица 7 – Распределение доношенных и недоношенных новорожденных от женщин основной группы В по шкалам INTERGROWTH-21 (2016), T.R. Fenton (2013) и Г.М. Дементьевой (1984)

Шкалы	Группа В(n=44)					
	1 подгруппа (n=18)		2 подгруппа (n=14)		3 подгруппа (n=12)	
	донош.	недонош.	донош.	недонош.	донош.	недонош.
Дементьева Г.М.	18 (40,9%)	–	2 (4,5%)	12 (27,3%)	–	12 (27,3%)
INTERGROWTH-21	–	–	2 (4,5%)	–	–	–
T.R. Fenton	–	–	–	2 (4,5%)	–	12 (27,3%)

Из таблицы 7 видно, что по таблицам Г.М. Дементьевой (1984) 44 новорожденных, родившихся у женщин основной группы В, имели росто-весовую задержку. Это осложнение удавалось выявить только у 16 из них согласно шкалам INTERGROWTH-21 (2016) и T.R. Fenton (2013): у 14 недоношенных и 2 доношенных новорожденных. Остальные новорожденные были расценены как нормотрофные с недостаточным питанием.

Таким образом, у беременных основной группы по сравнению с таковыми группы сравнения соматический и акушерский анамнезы были более отягощены, они были раньше родоразрешены, чаще путем операции кесарева сечения, причем

у трети ввиду нарушения функционального состояния плода. В целях постнатальной диагностики задержки роста и развития новорожденных, уточнения последующего неврологического исхода целесообразно оценивать росто-весовые показатели по шкале Г.М. Дементьевой (1984), обладающей большей чувствительностью в отношении диагностики ЗРР.

## **ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1 Результаты оценки ультразвуковой фетометрии и доплерометрии у женщин основной группы**

Оценку ультразвуковой фетометрии проводили в 34/35 недель беременности – срок достижения зрелости цикла активность-покой у плодов в физиологических условиях.

#### **3.2.1 Сопоставление фетометрических показателей у пациенток основной группы и группы сравнения в III триместре беременности**

Проведена ретроспективная оценка фетометрических параметров, полученных пренатально у новорожденных от матерей сопоставляемых групп. Полученные данные приведены в таблице 8.

Из таблицы 8 видно, что в 34/35 недель значения ОГ, ДБ и ПМП плодов у беременных основной группы А были на 2,1%, 5,6%, 23,6% соответственно меньше таковых у плодов группы сравнения. При этом БПР, ОГ, ОЖ, ДБ и ПМП у плодов женщин основной группы В, входящих в 1 подгруппу, были меньше, чем таковые у плодов группы сравнения на 7,8%, 7,9%, 17,4%, 10,9% и 35% соответственно. Чем тяжелее была степень гипотрофии у новорожденных, тем больше отличались фетометрические пренатальные показатели от таковых группы сравнения и 1 подгруппы. У пациенток 2 подгруппы группы В фетометрические показатели не отличались от таковых 1 подгруппы этой группы, однако ОГ, ОЖ и ДБ плодов женщин 3 подгруппы были меньше на 6,3%, 9,3%, 9,8% соответственно по сравнению с таковыми у пациенток 1 подгруппы.

Таблица 8 – Фетометрические показатели (мм), полученные пренатально, у новорожденных от пациенток основной группы и группы сравнения (34/35 недель)

Показатель	Группы обследуемых женщин (n=61)				
	сравнения (n=10)	основная (n=51)			
		А (n=7)	В(n=44)		
			1 подгруппа (n=18)	2 подгруппа (n=14)	3 подгруппа (n=12)
БПР	91,1 (88,7;93,5)	85,5 (82,8;88,2)	84,4 <sup>□□</sup> (82,7;86,1)	80,7 <sup>◇◇</sup> (77,0;84,4)	79,7 <sup>°°</sup> (75,6;83,8)
ОГ	335,2 (327,4;343,1)	328,1 <sup>^^</sup> (311,6;344,5)	308,8 <sup>□□□</sup> (303,2;314,4)	294,6 <sup>◇◇◇</sup> (280,7;308,5)	289,5 <sup>°°°△△△</sup> (276,4;302,5)
ОЖ	340,9 (330,0;351,9)	299,4 (267,7;331,1)	281,5 <sup>□□□</sup> (243,4;289,6)	269,4 <sup>◇◇◇</sup> (256,1;282,7)	255,2 <sup>°°°△△△</sup> (237,6; 272,8)
ДБ	73,5 (71,6;75,3)	69,4 <sup>^^</sup> (68,4;70,4)	65,5 <sup>□□□</sup> (63,5;67,5)	62,1 <sup>◇◇◇</sup> (58,6;65,5)	59,1 <sup>°°°△△△</sup> (55,4;63,0)
ПМП	3324,0 (3096,0;3552,1)	2538,0 <sup>^^</sup> (2022,2;3053,7)	2145,2 <sup>□□□</sup> (1994,0;2295,6)	1855,7 <sup>◇◇◇</sup> (1589,6;2121,9)	1642,0 <sup>°°°</sup> (1377,4;1906,5)

Примечание: \*\*\* –  $p < 0,001$  дано по отношению к группе сравнения и 1 подгруппе;  
 ^ – дано по сравнению группы В с пациентками группы сравнения;  
 □ – дано по сравнению 1 подгруппы с пациентками группы сравнения  
 ◇ – дано по сравнению 2 подгруппы и пациентками группы сравнения  
 ° – дано по сравнению 3 подгруппы и пациентками группы сравнения  
 △ – дано по сравнению 3 подгруппы с пациентками 1 подгруппы

### 3.2.2 Сопоставление доплерометрических параметров

#### в функциональной системе мать-плацента-плод у пациенток основной группы и группы сравнения в III триместре беременности

Одновременно с фетометрией в 34/35 недель всем пациенткам выполняли доплерометрические исследования кровотока в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод.

Показатели доплеровского исследования кровотока в основных артериях функциональной системы мать-плацента-плод у обследованных беременных в 34/35 недель беременности представлены в таблице 9.



Таблица 9 – Допплерометрические показатели в основных артериях функциональной системы мать-плацента-плод в 34/35 недель беременности у пациенток основной группы и группы сравнения

Параметры		Группа обследуемых женщин (n=61)				
		сравнения (n=10)	Основная(n=51)			
			группа А (n=7)	группа В(n=44)		
				1 подгруппа (n=18)	2 подгруппа (n=14)	3 подгруппа (n=12)
МА	ИР	0,47 (0,43;0,50)	0,48 (0,45;0,51)	0,55 (0,51;0,59)	0,58 (0,52;0,64)	0,64 <sup>ooo</sup> (0,59;0,68)
	ПИ	0,71 (0,59; 0,84)	0,77 (0,70;1,72)	1,07 (0,81;1,34)	1,28 <sup>oo</sup> (0,89;1,67)	1,30 <sup>oo</sup> (0,79;1,80)
АП	ИР	0,52 (0,48;0,55)	0,60 (0,46;0,74)	0,63 <sup>□</sup> (0,60;0,66)	0,69 <sup>oo</sup> (0,65;0,72)	0,69 <sup>ooo</sup> (0,64;0,74)
	ПИ	0,74 (0,63; 0,79)	0,65 (0,52;0,68)	1,02 <sup>□</sup> (0,87;1,17)	1,40 <sup>oo</sup> (1,16;1,66)	1,39 <sup>ooo</sup> (0,64;2,12)
СМА	ИР	0,77 (0,73;0,80)	0,78 (0,69;0,86)	0,69 (0,55;0,83)	0,65 (0,38;0,91)	0,73 (0,66;0,81)
	ПИ	1,62 (1,44; 1,73)	1,40 (1,23;2,79)	1,77 (1,51;2,02)	1,59 (1,24;1,93)	1,53 (0,98;2,08)
ЦПО		1,65 (0,93;2,37)	1,28 (1,21;1,39)	1,03 <sup>□</sup> (0,79;1,28)	0,82 <sup>o</sup> (0,45;1,18)	0,82 <sup>o</sup> (0,57;1,08)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  дано по отношению к группе сравнения

\*\* –  $p < 0,01$  дано по отношению к группе сравнения

\*\*\* –  $p < 0,001$  дано по отношению к группе сравнения

□ – дано по сравнению 1 подгруппы и пациентками группы сравнения

◇ – дано по сравнению 2 подгруппы и пациентками группы сравнения

° – дано по сравнению 3 подгруппы и пациентками группы сравнения

Как видно из таблицы 9, параметры сосудистого сопротивления в магистральных артериях функциональной системы мать–плацента–плод у пациенток группы А не отличались от таковых женщин группы сравнения. При этом у женщин основной группы В выявлено более высокое сосудистое сопротивление плодово-плацентарного кровотока по сравнению с группой сравнения: так ИР в АП был выше почти на треть (до 32,6% у 3 подгруппы), а ПИ в АП был выше более, чем на 80%. Кроме того, у пациенток 2 и 3 подгрупп

основной группы В отмечалась более высокая резистентность маточных артерий: ИП был выше на 36%, а ПИ на 83% у плодов 3 подгруппы женщин по сравнению с показателями плодов женщин группы сравнения. ЦПО в плодово-плацентарной системе женщин основной группы В было ниже наполовину (до 50,3% 3 подгруппы) по сравнению с таковым у пациенток группы сравнения. Достоверных различий резистентности СМА у пациенток сопоставляемых групп и подгрупп выявить не удалось.

Поскольку у пациенток основной группы В наблюдались различные степени гемодинамических нарушений в артериях функциональной системы мать-плацента-плод, мы ретроспективно проанализировали их пренатальную встречаемость в зависимости от тяжести выявленной гипотрофии новорожденных. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Наличие и тяжесть гемодинамических нарушений в артериях функциональной системы мать–плацента–плод у пациенток основной группы В, имеющих разную тяжесть гипотрофии новорожденных (n=44)

Гемодинамические нарушения		Основная группа В (n=44)		
		1 подгруппа (n=18)	2 подгруппа (n=14)	3 подгруппа (n=12)
отсутствуют (n=10)		7 (38,9%)	2 (14,3%)	1 (8,3%)
I степень (n=22)	МА (n=17)	7 (38,9%)	8 (57,1%)	2 (16,7%)
	АП (n=5)	2 (11,1%)	2 (14,3%)	1 (8,3%)
II степень (n=6)		2 (11,1%)	–	4 (33,3%)
III степень (n=6)		1 (5,5%)	2 (14,3%)	3 (25%)

Из таблицы 10 следует, что нарушения маточно-плацентарного кровотока наблюдались у 85,2% (n=29) всех женщин, имевших доплерометрические нарушения плацентарной гемодинамики. При этом, у 42% (n=12) из них они

сочетались с нарушениями плодово-плацентарной гемодинамики. У 15% (n=5) беременных маточно-плацентарный кровоток не страдал, однако имелись стойкие нарушения кровообращения в артериях пуповины, не исчезающие при изменении положения тела пациентки на бок/полубок.

Проведен корреляционный анализ зависимости степени гемодинамических нарушений в артериях функциональной системы мать-плацента-плод и выявленной гипотрофии новорожденного у пациенток основной группы В, имевших нарушения плацентарного кровообращения. Подтвердилась прямая зависимость между тяжестью гипотрофии новорожденного и степенью гемодинамических нарушений в артериях функциональной системы мать-плацента-плод ( $r=0,36$ ;  $p=0,037$ ).

Отдельный интерес представляли 10 беременных основной группы В, поскольку у них нарушения плацентарной гемодинамики отсутствовали, однако у детей была выявлена гипотрофия новорожденных: у 1 новорожденного – гипотрофия III степени, у 2 – II степени, а у 7 – I степени. При этом, все пренатальные фетометрические показатели у новорожденного, имевшего III степень гипотрофии, были ниже 3 перцентиля. Роды у этой пациентки произошли на 37 неделе беременности плодом массой 1770 г, ростом 44 см. Аналогичные фетометрические показатели (<3 перцентиля) наблюдались у всех новорожденных, родившихся на 37 неделе с гипотрофией II степени (масса<sub>1</sub> – 2310 г, рост<sub>1</sub> – 45 см; масса<sub>2</sub> – 2440 г, рост<sub>2</sub> – 46 см) и 4 плодов с гипотрофией I степени. Фетометрия остальных новорожденных (n=3) соответствовала 5-10 перцентиле для срока беременности.

Таким образом, увеличение тяжести гемодинамических нарушений в функциональной системе мать-плацента-плод приводит к нарастанию степени гипотрофии новорожденных. Однако у четвертой части женщин, имевших гипотрофию плода, нарушения плацентарного кровообращения в III триместре отсутствуют, при этом  $\frac{1}{3}$  из них рождается с гипотрофией II-III степени.

### 3.3 Результаты иммуногистохимического исследования плацент

#### 3.3.1 Изучение экспрессии VEGF и PlGF в плацентах женщин группы сравнения и основной группы В, родоразрешившихся в срочных родах

Нарушение инвазии трофобласта, сопровождающееся недоразвитием сосудистой сети плаценты, обуславливает формирование расстройств плацентарной гемодинамики и последующей ЗРП. В связи с этим, была изучена и сопоставлена экспрессия сосудистых факторов роста (VEGF и PlGF) в плацентах, полученных после срочных родов у пациенток группы сравнения и основной группы В.

Проведено изучение экспрессии PlGF и VEGF в центральных участках плаценты у пациенток группы сравнения (n=10) и основной группы В (n=12). Данные иммуногистохимических показателей экспрессии VEGF и PlGF в плацентах женщин группы сравнения и основной группы представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Иммуногистохимические показатели экспрессии VEGF и PlGF в плацентах женщин группы сравнения и основной группы, родоразрешившихся в срочных родах

Показатели экспрессии	PlGF		VEGF	
	Группы пациенток		Группы пациенток	
	основная группа (n=12)	группа сравнения (n=10)	основная группа (n=12)	группа сравнения (n=10)
Относительная площадь экспрессии (%)	6,30** (5,25;7,36)	11,39 (4,40;18,39)	5,45** (3,93;6,92)	4,07 (1,66;6,49)
Средняя яркость экспрессии (у.е.)	178,34 (173,66;183,0)	175,18 (165,18;185,1)	165,65* (157,96;183,01)	175,18 (165,18;185,18)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  дано по отношению к группе сравнения

\*\* –  $p < 0,01$  дано по отношению к группе сравнения

Из таблицы 13 видно, что при доношенной беременности относительная площадь экспрессии PIGF была в 2 раза меньше, а относительная площадь экспрессии VEGF на 20% больше в плацентах женщин основной группы, чем таковые в плацентах беременных группы сравнения. Кроме того, выявлено, что средняя яркость экспрессии VEGF в плацентах женщин основной группы была меньше на 7%, чем в плацентах женщин группы сравнения. Средняя яркость экспрессии PIGF в сопоставимых группах достоверно не различалась.

На рисунках 1 и 2 представлены препараты плацент пациенток группы сравнения и основной группы. На рисунках видно, что маркер PIGF в плацентах женщин обеих групп определяется, преимущественно, по периферии терминальных ворсин, в отличие от экспрессии маркера VEGF, который определяется в центре ворсин.

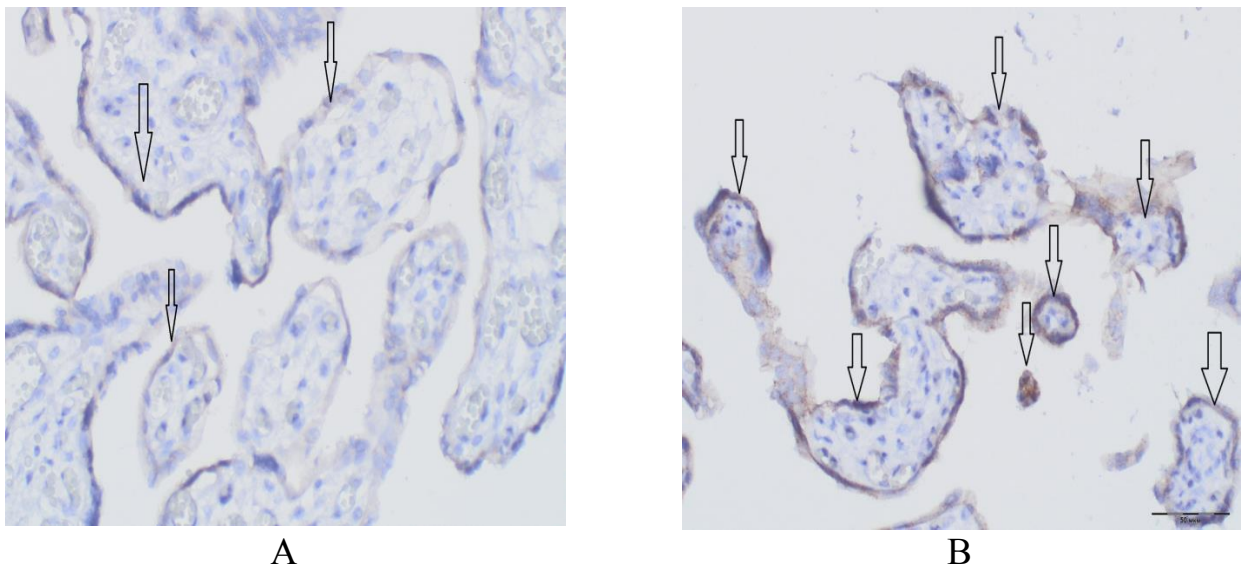


Рисунок 1 – Сравнение площади экспрессии PIGF в терминальных ворсинах центральной части плаценты пациенток А – основной группы и В – группы сравнения. Стрелками указана экспрессия PIGF.

Окраска: иммуногистохимическая реакция на PIGF

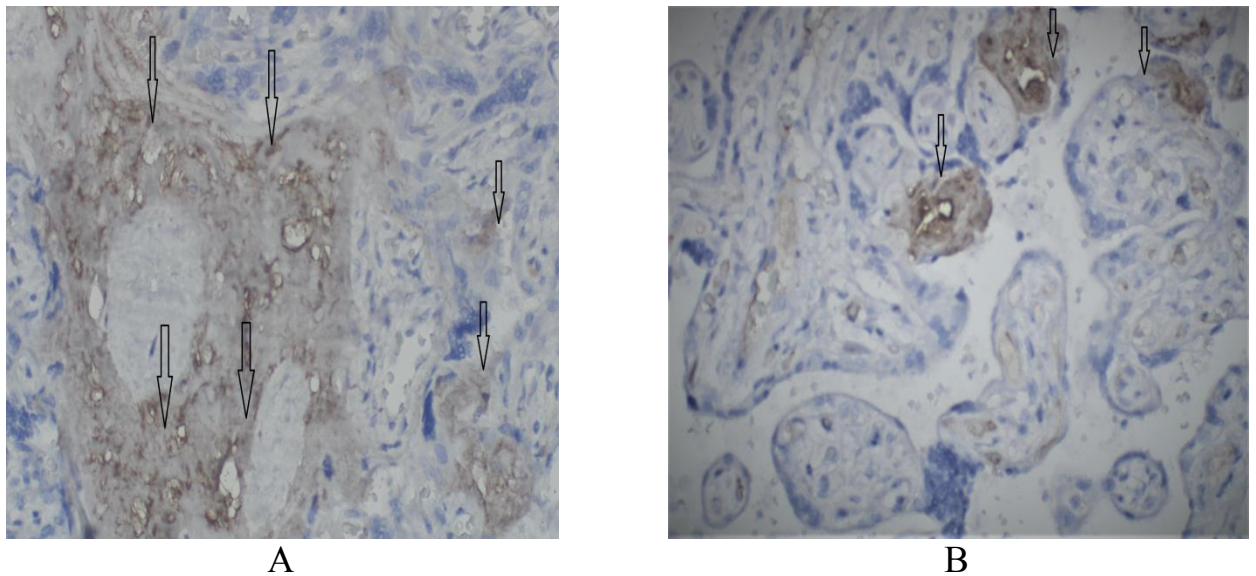


Рисунок 2 – Сравнение площади экспрессии VEGF в ворсинах хориона центральной части плаценты пациенток А – основной группы и В – группы сравнения. Стрелками указана экспрессия VEGF. Окраска: иммуногистохимическая реакция на VEGF

Проведен корреляционный анализ между показателями экспрессии в плацентах VEGF, PlGF и доплерометрическими показателями кровотока в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод у пациенток основной группы. Выявлена прямая корреляционная зависимость между экспрессией VEGF в центральной зоне плаценты и ИР, ПИ в маточных артериях, а также ЦПО ( $r_1=0,487$ ,  $p_1=0,035$ ;  $r_2=0,487$ ,  $p_2=0,035$ ;  $r_3=0,578$ ,  $p_3=0,030$  соответственно). Установлена прямая корреляционная зависимость между экспрессией PlGF в центральной зоне плаценты и ИР в артерии пуповины ( $r=0,49$ ;  $p=0,033$ ).

Таким образом, в плацентах женщин, имеющих плодов с задержкой роста наблюдаются значимые снижения экспрессии PlGF и увеличения экспрессии VEGF по сравнению с плацентами группы сравнения. Выявленные особенности изменения сосудистых факторов обуславливают повышение резистентности магистральных артерий в функциональной системе мать-плацента-плод.

### **3.4 Результаты изучения параметров цикла активность-покой и его компонентов у плодов женщин основной группы**

Одним из методов, характеризующих зрелость координационной и интеграционной функций ЦНС плода, считают цикл активность-покой, который формируется на протяжении всего онтогенеза человека. Отсутствие циклической организации поведения плода в 34/35 недель, а также укорочение в цикле продолжительности спокойного состояния, считают признаками, свидетельствующим о задержке функционального созревания ЦНС, которая может предшествовать или сопровождать задержку роста.

Установлено, что к 34/35 неделе беременности у 53% плодов всех женщин основной группы цикл активность-покой отсутствовал, в том числе у 2 плодов пациенток группы А. Следовательно, компоненты цикла удалось выявить у 47% плодов женщин основной группы.

Проведено сопоставление параметров цикла активность-покой у плодов пациенток его имевших в 34/35 недель беременности. Полученные данные приведены на рисунке 3.

Из рисунка 3 видно, что параметры цикла активность-покой у плодов основной группы А не отличались от таковых группы сравнения. У плодов основной группы В продолжительность спокойного состояния в цикле активность-покой была уменьшена более чем на половину (на 68% у 3 подгруппы) по отношению к таковой у плодов здоровых женщин при физиологической беременности. Также у плодов основной группы наблюдались более низкие амплитуды СР (ниже на 36,3% у 3 подгруппы) и МКР (ниже на 41,7% у 3 подгруппы) по сравнению с таковыми группы сравнения.

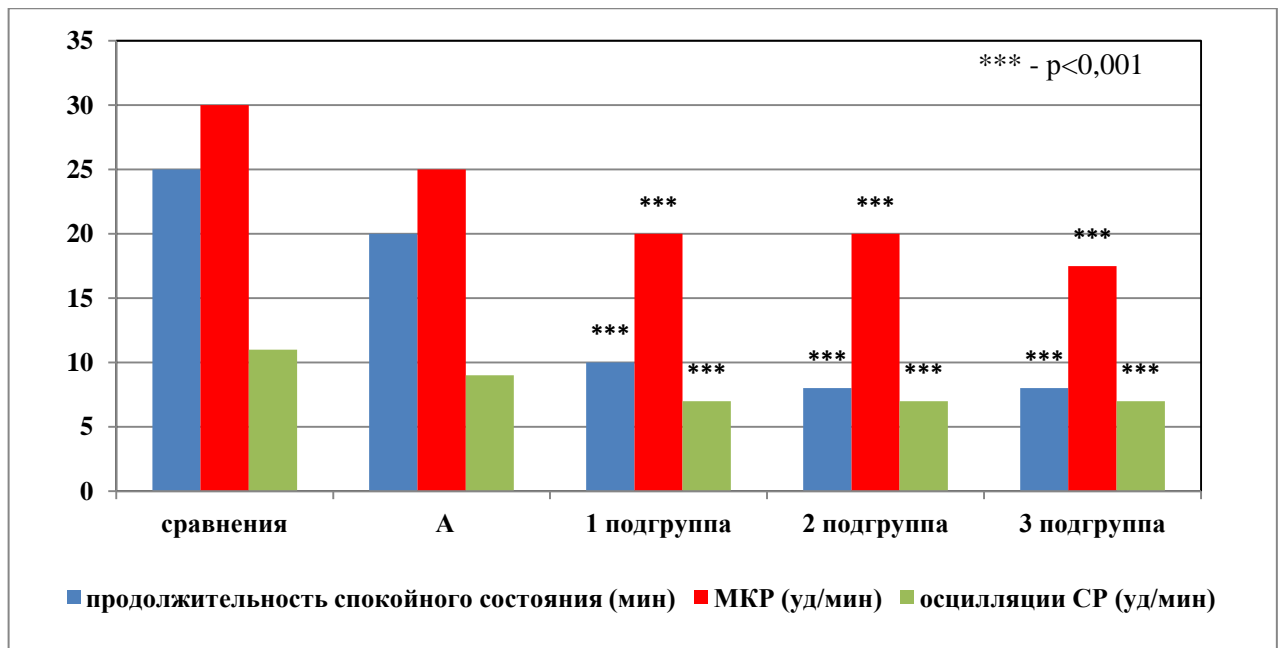


Рисунок 3 – Сопоставление параметров цикла активность–покой у плодов женщин основной группы и группы сравнения в III триместре беременности

Пациентки основной группы В (n=44) были разделены на тех, которые имели (n=34) и не имели (n=10) нарушения гемодинамики (НГ) в функциональной системе мать-плацента-плод. Установлено, что к 34/35 неделям беременности цикл активность-покой не сформировался у 66% плодов (n=22) женщин с НГ и у 60% (n=6) беременных без НГ.

Проведено сопоставление продолжительности спокойного состояния, амплитуд осцилляции СР и МКР у тех плодов пациенток с наличием и отсутствием нарушений гемодинамики в функциональной системе мать-плацента-плод, у которых в 34/35 недель удалось выделить спокойную фазу цикла активность-покой (рисунок 4).

Из рисунка 4 видно, что у плодов женщин, имевших НГ и без НГ, продолжительность спокойного состояния в цикле активность–покой была практически равнозначно уменьшена на 50% по отношению к таковой у плодов женщин группы сравнения. Помимо этого, у плодов женщин, имевших и не имевших НГ наблюдались более низкие амплитуды СР и МКР (на 45 и 57%, а также 18,7 и 19,8%, соответственно).



У 3 плодов женщин, не имевших НГ, фетометрические показатели находились между 5-10 перцентилями, а при рождении они были оценены как имеющие гипотрофию I степени. Анализ показал, что цикл активность-покой у них в 34/35 недель отсутствовал.

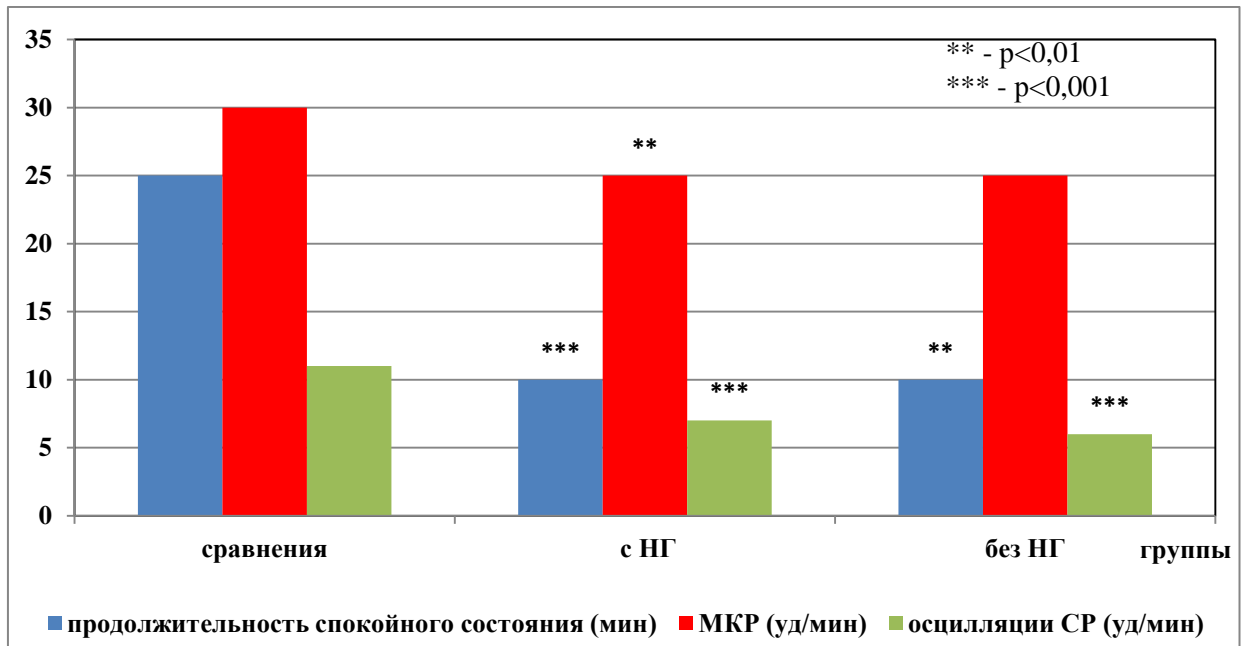


Рисунок 4 – Сопоставление параметров цикла активность–покой у плодов женщин основной группы с отсутствием и наличием гемодинамических нарушений, и группы сравнения

Примечание: р дано по сравнению с группой сравнения

Выявлена обратная корреляционная зависимость между наличием гемодинамических расстройств в функциональной системе мать-плацента-плод и присутствием компонентов в цикле активность-покой у плодов ( $r=-0,39$ ;  $p=0,021$ ). Выявлена обратная корреляционная зависимость между продолжительностью спокойного состояния в цикле активность-покой и степенью тяжести гипотрофии новорожденного ( $r=-0,35$ ;  $p=0,05$ ). Установлено, что у плодов женщин основной группы В выявлена обратная зависимость между площадью экспрессии VEGF и амплитудой МКР ( $r=-0,866$ ;  $p=0,05$ ), а также амплитудой осцилляций сердечного ритма ( $r=-0,866$ ;  $p=0,05$ ).

Таким образом, у плодов задержка роста сопровождается нарушением становления цикла активность-покой: к 34/35 неделям беременности он формируется только у трети таких плодов при укороченном спокойном состоянии в нем, максимально выраженном при тяжелой задержке роста. Задержка формирования цикла активность-покой может наблюдаться у плодов с ЗРП при отсутствии гемодинамических нарушений в основных артериях функциональной системы мать-плацента-плод.

### **3.5 Определение прогностически значимых параметров и построение модели для определения степени тяжести задержки роста плода в 34/35 недель беременности**

Известно, что задержке роста плода предшествует задержка созревания ЦНС, высокочувствительной к кислородной недостаточности. Одним из тестов, характеризующих координационную и интеграционную функции ЦНС, считают цикл активность–покой. Отсутствие циклической организации поведения плода к 34/35 неделе, а также укорочение в цикле продолжительности спокойного состояния, считают признаком, свидетельствующим о задержке функционального созревания ЦНС. Этот факт обуславливает необходимость поиска возможностей прогнозирования у плода не только наличия и степени задержки роста и развития, но и функциональной зрелости кислородозависимой ЦНС, что позволит предвидеть возможности постнатальной адаптации и необходимости неврологического сопровождения.

С помощью линейного дискриминантного анализа проведен пошаговый отбор параметров, максимально коррелирующих в 34/35 недель с наличием и степенью тяжести задержки роста плода. Ими оказались (таблица 12).

Таблица 12 – Параметры, изученные у плодов, имеющие значение для определения у них наличия и степени тяжести задержки роста в 34/35 недель

беременности

(по результатам линейного дискриминантного анализа)

Параметры	Лямбда Уилкса				Точное F			
	Статистика	ст.св.1	ст.св.2	ст.св.3	Статистика	ст.св.1	ст.св.2	P
ПСС	0,325	1	2	59	61,262	2	59	<0,001
ПМП	0,204	2	2	59	35,142	4	116	<0,001
ИР МА	0,174	3	2	59	26,484	6	114	<0,001

Примечание: ПСС– продолжительность цикла активность–покой;

ПМП – предполагаемая масса плода;

ИР МА – индекс резистентности в маточных артериях

На основании отобранных параметров рассчитан прогностический индекс (F1), указывающий на наличие и степень тяжести задержки роста плода с учетом зрелости его ЦНС:

$$F1 = -4,899 + 0,139ПСС + 0,695ИР МА + 0,001ПМП \quad (2)$$

при значениях  $F1 > 1,3495$  – задержка роста плода отсутствует;

при значениях  $-0,993 < F1 < 1,3495$  – задержка роста и развития 1 степени, соответствующая задержке роста новорожденного 1 степени;

при значениях  $F1 < -0,993$  – задержка роста и развития 2,3 степени, соответствующая задержке роста новорожденного 2, 3 степени.

Решено построить территориальную карту. Для ее формирования проведен расчет прогностического индекса (F2), на основе составляющих, что и F1:

$$F2 = 1,927 - 0,013ПСС + 2,688ИР МА - 0,002ПМП \quad (3)$$

при значениях  $F2 < -0,2505$  – отсутствует задержка роста плода;

при значениях  $-0,133 > F2 > 0,2505$  – задержка роста и развития 1 степени, соответствующая задержке роста новорожденного 1 степени;

при значениях  $F2 > -0,133$  – задержка роста и развития 2,3 степени, соответствующая задержке роста новорожденного 2, 3 степени.

После расчета индексов F1 и F2 определяем положение точки пересечения координат F1 и F2 на территориальной карте (рисунок 5).

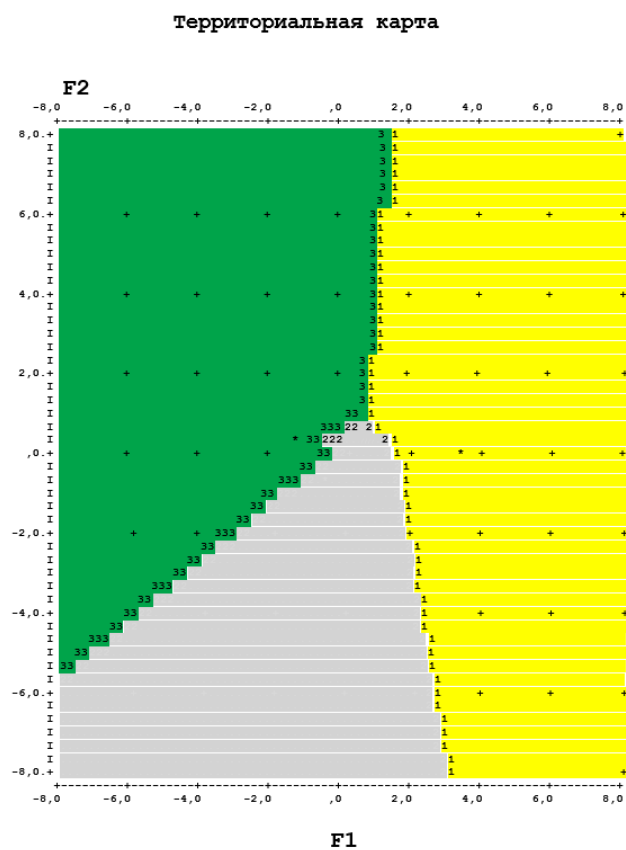


Рисунок 5 – Территориальная карта, пренатального прогноза наличия и тяжести задержки роста и развития у новорожденного

Примечание:

- ЗРП отсутствует
- ЗРП I степени
- ЗРП II степени

При ее нахождении в зеленом секторе – задержка роста и развития плода отсутствует, в желтом секторе имеется задержка роста и развития 1 степени, соответствующая задержке роста новорожденного 1 степени, в сером секторе – задержка роста и развития 2-3 степени, соответствующая задержке роста новорожденного 2,3 степени.

Чувствительность модели в отношении пренатального прогноза наличия и тяжести задержки роста и развития у новорожденного составляет 73,0%, специфичность –86,5%; в отношении отсутствия задержки роста и развития – 86,7%, 100%; гипотрофии I степени – 68,4%, 75%; II-III степени – 69,0%, 82,4% соответственно.

Таким образом, разработана прогностическая модель, позволяющая с высокой степенью вероятности пренатально в 34/35 недель выявлять плоды, имеющих не только задержки роста разной степени тяжести, но и функционального созревания ЦНС. Подобный диагностический подход позволит оценивать возможности постнатальной адаптации у этих плодов и необходимость своевременной неврологической поддержки у новорожденных группы риска.

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Детская неврологическая инвалидность, в целом, связана с патологией перинатального периода в 60% случаев, в том числе в 24% случаев рождаются дети с детским церебральным параличом [Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., 2015]. По данным литературы в России каждый третий ребенок имеет различные нервно-психические расстройства, из них 80% обусловлены перинатальными факторами, в том числе 47% являются последствиями внутриутробной гипоксии [Володин Н.Н. и соавт., 2005]. Вопрос профилактики функциональных нарушений развития ЦНС у новорожденных, родившихся с задержкой роста, в последние годы приобрел особенное значение. В постнатальном периоде дети, имеющие задержку роста, страдают соматическими заболеваниями и отклонениями нервно-психического развития [Бикметов Е.С. и соавт., 2012; Morsing E., Asard M., 2011]. Совокупность этих фактов обозначает серьезную медико-социальную проблему для общества и необходимость поиска путей для её решения.

В нашем исследовании было показано, что у беременных основной группы были отягощены соматический и акушерский анамнезы, они были раньше родоразрешены по сравнению с женщинами группы сравнения ( $36,7 \pm 0,39$  и  $40,1 \pm 0,27$  недель;  $p=0,000$  соответственно), причем чаще путем операции кесарева сечения. Это согласуется с результатами ряда исследований, такими как у E. Malacova (2018), где было показано, что при задержке роста плода высока вероятность неблагоприятных исходов родов и рождения недоношенных новорожденных [Malacova E., et al., 2018]. В исследованиях M. Kovo (2015) также было показано, что у женщин с задержкой роста плода более высокая частота преждевременных родов при сроке менее 34 недель беременности [Kovo M. et al., 2015].

Одной из важных задач неонатолога является определение наличия и степени задержки роста и развития новорожденного с целью разработки

тактики ведения неонатального периода и необходимости дальнейшего неврологического сопровождения ребенка с первых дней его жизни. В 1980 году Г.М. Дементьевой были разработаны отечественные нормативные параметры оценки физического развития доношенных и недоношенных новорожденных, основанные на их росто-весовых характеристиках и последующем выделении трех степеней тяжести гипотрофии [Дементьева Г.М., 1981]. Эта классификация была долгое время основной в отечественной неонатологии. Однако в настоящее время в клиническую практику внедрены международные стандарты оценки роста доношенных новорожденных INTERGROWTH-21 и недоношенных по центильным кривым Т. Fenton [Villar J., Giuliani F., 2016; Fenton T.R., 2013]. Международные стандарты оценки роста доношенных новорожденных INTERGROWTH-21 разрабатывались под эгидой ВОЗ с 2006 года для выявления недостаточного питания у новорожденных с задержкой роста и уменьшения риска метаболических и сердечно-сосудистых нарушений в их дальнейшей жизни [Рюмина И.И. и соавт., 2021].

Наше исследование включало 51 пациентку, у которых пренатально в 34/35 недель были выявлены фетометрические показатели меньше 10 перцентиля и родились с гипотрофией по данным шкалы Г.М. Дементьевой 20 доношенных новорожденных, в том числе 11 – с I степенью, 6 – со II степенью и 3 – с III степенью гипотрофии, а также 24 недоношенных новорожденных, в том числе 7 – с I степенью, 8 – со II степенью и 9 – с III степенью гипотрофии. У 7 доношенных новорожденных постнатально гипотрофия не подтвердилась. Таким образом, шкала Дементьевой Г.М. демонстрирует 74% чувствительность при 100% специфичности в отношении прогноза рождения доношенных новорожденных с задержкой роста по фетометрическим показателям ниже 10 перцентиля в 34/35 недель гестации. Постнатальный анализ этих же новорожденных по диаграммам INTERGROWTH-21 и Т. Fenton выявил только 36% (n=16) новорожденных с задержкой роста из 44, обнаруженных с помощью шкалы Г.М. Дементьевой,

в т.ч. 2 доношенных и 14 недоношенных новорожденных. Все эти плоды имели тяжелую степень гипотрофии (II и III). По этим данным можно сделать вывод, что шкалы INTERGROWTH-21 и T. Fenton не чувствительны к новорожденным, имеющим незначительные степени задержки роста. Так, чувствительность неонатальной шкалы INTERGROWTH-21 по выявлению задержки роста доношенных новорожденных, на основании фетометрических показателей ниже 10 перцентиля в 34/35 недель гестации в 10 раз ниже, чем у шкалы Г.М. Дементьевой, она составляет 7,4% при 100% специфичности. Правомочно сделать вывод о том, что в целях выявления малых степеней задержки роста новорожденных целесообразно оценивать их росто-весовые показатели по шкале Г.М. Дементьевой.

Известно, что в 34/35 недель беременности ультразвуковая фетометрия не имеет 100% чувствительности и специфичности в отношении диагностики задержки роста новорожденного [Ярыгина Т.А., 2021; Fadigas C. et al., 2015; Sovio U. et al., 2015]. В наше исследование были включены пациентки, имевшие в этот срок беременности фетометрические показатели ниже 10 перцентиля. При этом, ложноположительный результат в отношении рождения доношенных новорожденных с задержкой роста был диагностирован в 13,7% случаев. А. Ciobanu и соавт. (2019) сообщают, что при использовании этих же критериев фетометрии в 31-34 недели частота выявления доношенных новорожденных с задержкой роста составила 38%; она увеличивалась до 46% при выполнении исследования в 35/36 недель [Ciobanu A., Khan N., 2019]. Т.А. Ярыгина (2021) при выполнении аналогичных фетометрических исследований показала частоту выявления доношенных новорожденных с задержкой роста в 50% [Ярыгина Т.А., 2021]. С. Fadigas (2015) выявил 70% чувствительность при 90% специфичности в отношении рождения доношенных новорожденных с задержкой роста при использовании фетометрических показателей ниже 10 перцентиля в 35-37 недель беременности [Fadigas C. et al., 2015]. При этом,



все вышеперечисленные исследователи оценивали доношенных новорожденных по INTERGROWTH-21.

К.Н. Nicolaides и соавт. (2015) проанализировали предсказательную ценность рождения недоношенных новорожденных при выполнении фетометрии в 19-24 недели и использования порогового значения ниже 5 перцентиля для прогноза рождения недоношенных новорожденных с задержкой роста в 32, 32–36 и 37 недель беременности. Результаты показали, что частота выявления таких недоношенных новорожденных составила 90, 68 и 44% соответственно с частотой ложноположительных результатов 10%. Однако автор показал, что если выполнение фетометрии перенести на 32 неделю, то эффективность выявления недоношенных новорожденных с задержкой роста возрастает до 90% [Nicolaides К.Н. et al., 2015]. К сожалению, нам не удалось сопоставить чувствительность и специфичность по шкалам Г.М. Дементьевой и Т. Fenton по отношению к недоношенным новорожденным с задержкой роста, поскольку в нашем исследовании все 7 плодов, имевшие в 34/35 недель пренатально фетометрические показатели ниже 10 перцентиля, родившиеся нормотрофными, появились на свет в срочных родах.

На сегодняшний день доплерометрия является ведущим методом оценки плацентарной гемодинамики и включает в себя исследования кровообращения в артериях и венах функциональной системы мать-плацента-плод. В нашем исследовании у большинства женщин (66%) имелись нарушения только маточно-плацентарного кровотока, развившиеся на фоне увеличения периферического сопротивления сосудов, обусловленного неполной инвазией трофобласта в спиральные артерии [Медведев М.В, Алтынник Л.А. 2009; Graham J. et al., 2019]. Более  $\frac{3}{4}$  детей, родившихся у этих женщин, имели задержку роста I и II степени. Если же наблюдалось сочетание расстройств маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики (14% женщин), обусловленной уменьшением васкуляризации терминальных ворсин [Westergaard Н.В. et al., 2001], более чем  $\frac{2}{3}$  новорожденных имели задержку роста III степени. При централизации плодово-плацентарного кровообращения

(14% женщин) более 80% плодов имели тяжелую задержку роста (II и III степень). Плоды, имевшие критические нарушения в магистральных артериях плодово-плацентарной циркуляции, в нашем исследовании отсутствовали, поскольку к 34/35 неделе такие беременные, как правило, родоразрешены. Корреляционный анализ подтвердил, как и ожидалось, что чем более значимыми были пренатальные нарушения плацентарной гемодинамики у наших пациенток, тем тяжелее была задержка роста у их новорожденных ( $r=0,36$ ;  $p=0,037$ ). Аналогичные данные приведены Е.В. Тимохиной (2012), которая показала, что нарастание степени тяжести задержки роста плода обусловлено прогрессирующими нарушениями маточно-плацентарного и плодового кровотоков [Тимохина Е.В., 2012]. Такие же данные были получены и многими другими авторами [Копылова Ю.А., 2014; Figueras F. et al., 2008].

Отдельный интерес в нашем исследовании представляли женщины, у которых в 34/35 недель беременности нарушения плацентарного кровообращения отсутствовали, но пренатальные фетометрические показатели были ниже 10 перцентиля и постнатально была подтверждена задержка роста новорожденного ( $n=10$ ). Все эти дети родились на 37 неделе беременности. Известно, что при отсутствии нарушений плацентарного кровотока дифференциальный диагноз между малыми к сроку гестации плодами и плодами, имеющими задержку роста, до сих пор представляет предмет дискуссии. При этом, у последних, согласно данным литературы, увеличивается риск мертворождения, оценки по шкале Апгар менее 4 баллов на пятой минуте жизни и неонатальной смертности [Clausson B. et al. 2001; Gardosi J., Fransis A., 2009].

Согласно Delphi протоколу (2016), при отсутствии нарушений плацентарного кровотока задержку роста устанавливают при предполагаемой массе плода менее 3 перцентиля для данного срока беременности [Gordijn S.J. и соавт., 2016]. В нашем исследовании таких пациенток оказалось 7. У трех из них новорожденные родились с задержкой роста II и III степени при нормальной резистентности артерий пуповины, при этом ЦПО

в плодово-плацентарной циркуляции составляло менее 5 перцентиля. Подобный эффект централизации мозгового кровотока при неизменном кровотоке в артерии пуповины и фетометрических параметрах менее 3 перцентиля S. Bakalis и соавт. (2015) рассматривают, как фактор риска неблагоприятных перинатальных исходов. Авторы считают, что такие плоды плохо переносят родовой стресс [Bakalis S. et al., 2015]. Остальные 3 женщины, с ненарушенным плацентарным кровотоком, имели фетометрические параметры между 5 и 10 перцентилями по отношению к сроку беременности. Вместе с тем, при рождении все их новорожденные были оценены нами по шкале Г.М. Дементьевой как имеющие задержку роста I степени. А по критериям Delphi протокола установить пренатально такую задержку роста этих трех плодов не удалось. Следовательно, в таких случаях, акушер-гинеколог не может учесть задержку роста плода для определения тактики ведения родов, а неонатолог – особенности постнатальной адаптации новорожденного и необходимости организации дальнейшего неврологического сопровождения.

В патогенезе плацентарной недостаточности и задержки роста и развития плода ведущую роль играют гемодинамические нарушения, обусловленные морфологическими изменениями в плаценте. В последние годы многие исследования посвящены влиянию сосудистых факторов роста на морфогенез плаценты при плацентарной недостаточности и задержке роста плода. Установлено, что процессы васкулогенеза и ангиогенеза осуществляются под контролем сосудистых факторов роста: VEGF и PlGF. В исследованиях Н.Г. Павловой и А.Н. Закуриной (2010) выявлено, что значения показателей доплерометрии в магистральных сосудах функциональной системы мать-плацента-плод отражают морфометрию терминальных ворсин плаценты. Авторами было доказано, что функционально более значимой зоной плаценты является центральная, так как с увеличением срока физиологической беременности наблюдается значимое усиление плацентарного кровотока в центре по сравнению с периферией [Павлова Н.Г. и соавт., 2010; Negrini R.

et al., 2010]. В нашем исследовании проведено иммуногистохимическое исследование VEGF и PlGF в центральных зонах плаценты у женщин, родивших доношенных новорожденных основной группы (n=12) и группы сравнения (n=10). Установлено, что относительная площадь экспрессии PlGF в плаценте женщин с нарушениями гемодинамики и задержкой роста плода была в 2 раза меньше, чем таковая у женщин группы сравнения. Однонаправленные данные получили Стрижаков В.Н. и соавт. (2009) при исследовании уровня PlGF в крови беременных, имеющих плодов с задержкой роста. При нарастании гемодинамических расстройств до критического уровня PlGF уменьшался на 52-72% по сравнению с таковым при физиологической беременности в сопоставимые сроки [Стрижаков В.Н., 2009].

В нашем исследовании относительная площадь экспрессии VEGF в плацентах женщин с нарушениями плацентарной гемодинамики и задержкой роста плода была больше на 20%, чем у пациенток группы сравнения. Прямая корреляционная связь между повышением уровня VEGF и тяжестью задержки роста плода была выявлена Е.В. Тимохиной. Автор показала, что в плацентах таких женщин уже в 16-22 недель гестации его значения на 90,46% превышают физиологические, они в III триместре достигают своих максимальных значений и превышают физиологические показатели более чем в 10 раз [Тимохина Е.В., 2012]. Известно, что под влиянием VEGF материнские сосуды изменяются таким образом, чтобы обеспечить циркуляцию крови в маточно-плацентарном кровотоке [Redman C.W., Sargent I.L., 2005]. В нашем исследовании резистентность маточных артерий, определенная при доплерометрии, зависела от площади экспрессии VEGF в центральной зоне плаценты: чем больше была площадь экспрессии VEGF в центральной зоне плаценты, тем выше была резистентность маточных артерий ( $r_1=0,487$ ,  $p_1=0,035$ ;  $r_2=0,487$ ,  $p_2=0,035$ ;  $r_3=0,578$ ,  $p_3=0,030$ ). Как известно, PlGF обеспечивает пролиферацию вневорсинчатого трофобласта, при этом не оказывая влияния на процессы его миграции и инвазии [Torry D.S., Hinrichs M., 2004]. Нами установлено, что чем меньше была площадь экспрессии PlGF, тем больше было сопротивление

кровотоку в артерии пуповины ( $r=0,49$ ;  $p=0,033$ ). Вышеперечисленное свидетельствует о том, что доплерометрические параметры в сосудах плацентарного кровообращения отражают степень морфологических расстройств сосудистой сети плаценты.

Задержка роста и развития плода сопровождается перинатальной гипоксией, являющейся причиной возникновения перинатальных повреждений головного мозга. В последние годы значительное внимание уделяется оценке развития нервной системы в онтогенезе, поскольку это оказывает влияние на качество жизни человека [Павлова Н.Г., 2000; Arcangeli T. et al., 2012; Baschat A.A., 2011]. Развивающийся мозг новорожденного имеет потенциал регенерации и пластичности, поэтому необходимо оценить степень нарушений развития ЦНС, чтобы определить тактику ведения в постнатальной жизни [Gleeson J.G., Polleux F., 2012]. Недостаточное количество нейронов во внутриутробном периоде не восполняется после рождения, возможна лишь их функциональная реабилитация.

Развитие мозга в общем происходит в течение всей внутриутробной жизни, начиная с трех недель беременности и вплоть до пубертатного периода, в отличие от других органов, неблагоприятный период развития которых укладывается в первые два месяца беременности. [Kolb B., Mychasiuk R., Gibb R., 2014]. При этом, в онтогенезе отмечается большое число критических периодов созревания ЦНС. В ранние сроки беременности могут быть нарушены стадии образования нейронов и их миграция (фаза цито- и гистогенеза). Спурт, так называемый «малый спурт», образования основных клеток мозга – нейронов развивается с 10 по 18 недели беременности. Мигрирующие нейроны находятся в тесном контакте с клетками радиальной глии, в состав которых входит гликоген. Клетки радиальной глии распространяются из вентрикулярной зоны к более поверхностным участкам мозга, создавая для нейронов «энергетический коридор». После окончания процесса миграции развивающиеся нейроны попадают в условия аэробного существования, и в дальнейшем становятся очень чувствительными к концентрации кислорода

[Павлова Н.Г., 2003]. На следующем этапе развития ЦНС происходят процессы роста и дифференцировки нейронов, сопровождающиеся увеличением объема клеток и усложнением их структурной и молекулярной организации. Спурты развития глии, дендритов и синапсов начинаются после 25 недели беременности и продолжаются после рождения. Интенсивность пролиферации глиальных клеток, сопровождающаяся интенсивным ростом дендритов и формированием синапсов, называют «большим спуртом». Процесс миелинизации начинается в стволе мозга и достигает полушарий к концу беременности. Этот процесс имеет особое значение, так как миелинизация моторных нервов происходит уже после рождения [Павлова Н.Г., 2003].

Наиболее тонким показателем зрелости ЦНС плода является организация его функционального состояния в цикле активность-покой. На протяжении всего онтогенеза человека наблюдается формирование цикла активность-покой, а его нарушения свидетельствуют о задержке созревания координационной и интеграционной функций [Obido A.O., Patel K.R., 2014]. Отсутствие циклической организации поведения плода к 34/35 неделе, а также укорочение в цикле продолжительности спокойного состояния, считают признаком, свидетельствующим о задержке функционального созревания ЦНС [Белич А.И., 2010].

В нашем исследовании установлено, что задержка роста и развития плода сопровождается нарушением становления цикла активность-покой. Так, у  $\frac{2}{3}$  плодов с задержкой роста к 34/35 неделе цикл активность-покой был вообще не сформирован, а поведение плодов было представлено только активным состоянием. У остальных плодов обе фазы цикла были представлены, однако задерживалось его становление. Так, у плодов женщин как с нарушениями плацентарной гемодинамики, так и без нее, продолжительность спокойного состояния была уменьшена на 68% по отношению к таковой у плодов здоровых женщин. Кроме того, у них наблюдались более низкие амплитуды МКР (на 41,7%) и осцилляций СР (36,3%) по сравнению с плодами здоровых женщин при физиологической беременности. В исследованиях Павловой Н.Г.

(2000) было установлено, что максимальные изменения показателей сердечного ритма плода в сторону снижения амплитуд осцилляции СР и МКР, а также параметров цикла активность–покой в сторону укорочения спокойного состояния и удлинения продолжительности промежуточного состояния были у тех плодов, которые в раннем неонатальном периоде имели неврологические нарушения в виде диссоциированной задержки становления тонических и рефлекторных реакций [Павлова Н.Г., 2000]. В нашем исследовании было показано, что чем тяжелее была у плодов степень тяжести задержки роста, тем меньше была продолжительность спокойного состояния ( $r=-0,35$ ;  $p=0,05$ ). Наше исследование подтвердило данные Павловой Н.Г. (2000), что чем тяжелее были расстройства плацентарного кровообращения, тем реже у плода формировался цикл активность-покой [Павлова Н.Г., 2000]. В тех же случаях, когда это все же наблюдалось, уменьшалась продолжительность спокойной фазы.

В нашем исследовании мы проанализировали связь между экспрессией сосудистых факторов VEGF и PlGF и функциональным состоянием плода, оценивая зрелость координационной и интеграционной функций ЦНС. Корреляционный анализ показал, что компоненты цикла (МКР, осцилляции СР) обратно зависят от экспрессии VEGF ( $r=-0,866$ ;  $p=0,05$ ;  $r=-0,866$ ;  $p=0,05$ ). При этом известно, что МКР отражает сопряженную реакцию сердечного ритма и произвольной двигательной активности, по которой можно оценивать координационную деятельность ЦНС [Белич А.И., 2010]. В то время как при гипоксии происходит угнетение функций ЦНС, что проявляется снижением амплитуды МКР и осцилляций СР.

Многие исследователи [Baschat A.A., 2014; Hernandez–Andrade E. et al. 2013; Papastefanou I. et al., 2020] считают, что при раннем развитии ЗРП доплерометрическое исследование кровотока в магистральных сосудах плацентарного кровообращения является главным предиктором функционального состояния плода и оптимального срока родоразрешения. Ведущими факторами, предопределяющими возникновение перинатальных повреждений головного мозга, большинство авторов считают гестационный

возраст и массу плода при родоразрешении [Hernandez–Andrade E. et al., 2013]. Однако, при позднем развитии ЗРПІ прогностически значимые маркеры перинатальных неврологических нарушений окончательно не определены [Baschat A.A.,2014]. Проведенные нами исследования показали, что особенности формирования цикла активность-покой у плодов с задержкой роста зависят от плацентарной гемодинамики. Было установлено, что чем тяжелее были расстройства плацентарного кровообращения, тем реже у плода формировался цикл активность-покой ( $r=-0,39$ ;  $p=0,021$ ). В тех же случаях, когда он все же наблюдался, регистрировалась укороченная спокойная фаза.

В нашем исследовании у плодов женщин, не имевших нарушений гемодинамики, в 34/35 недель фетометрические показатели находились между 5 и 10 перцентилями, однако доношенные новорожденные были оценены как имеющие задержку роста I степени по Г.М. Деметьевой (1984). При ретроспективном анализе было установлено, что у этих плодов цикл активность-покой не сформировался, т.е. их поведение характеризовалось только активным состоянием. Этот факт свидетельствует о том, что у плодов/новорожденных задерживалось созревание координационной и интеграционной функций их ЦНС. Этот феномен может служить маркером, позволяющим дифференцировать малых к сроку гестации плодов и плодов, задержавшихся в росте и имеющих задержку развития ЦНС.

Комплексное изучение пренатальных фетометрических и функциональных параметров, полученных у плодов с задержкой роста методом линейного дискриминантного анализа, позволило выявить их комбинацию, значимую для прогноза наличия и степени тяжести задержки роста новорожденного. С этой целью составлена территориальная карта, образованная при расчете двух прогностических индексов (F1 и F2) на основании следующих показателей: предполагаемой массы плода, индекса резистентности маточных артерий и продолжительности спокойного состояния в цикле активность-покой. Существенное значение имеет тот факт, что



в предложенных моделях расчет прогностических индексов может быть выполнен на основании параметров, полученных неинвазивными методами. Наша модель с высокой степенью достоверности позволяет выявить в 34/35 недель плодов, имеющих не только разную степень задержки роста, но и задержку функционального созревания ЦНС.

Таким образом, проведенное нами комплексное исследование, включающее фетометрическое и доплерометрическое исследования кровотока в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод, выполненное в 34/35 недель, дополненное анализом экспрессии сосудистых факторов роста в плаценте позволило патогенетически обосновать целесообразность включения цикла активность-покой в алгоритм обследования при ЗРРП. Нарушение становления в онтогенезе цикла активность-покой свидетельствует о задержке созревания координационной и интеграционной функций ЦНС плода, что позволяет пренатально поставить диагноз ЗРРП и обеспечить адекватную тактику родоразрешения и постнатального неврологического сопровождения.

## ВЫВОДЫ

1. Пациентки, у которых в 34/35 недель отсутствуют критические нарушения плацентарного кровотока, но имеется задержка роста плода, в половине случаев досрочно родоразрешаются, чаще операцией кесарево сечения (63,7%), в  $\frac{1}{3}$  случаев ввиду нарушения функционального состояния плода. Чувствительность и специфичность УЗ-фетометрии в отношении выявления задержки роста плода в этот срок составляет 74% и 100% соответственно.
2. У 75% беременных, имеющих в 34/35 недель плодов с задержкой роста, нарастание нарушений плацентарной гемодинамики сопровождается увеличением тяжести задержки роста, выявляемой у новорожденных ( $r=0,36$ ;  $p=0,037$ ); у остальных 25% женщин задержка роста плода различной степени тяжести развивается при отсутствии нарушений кровообращения в магистральных артериях плацентарного кровотока.
3. Задержка роста сопровождается нарушением становления у плода цикла активность-покой: в 34/35 недель у  $\frac{2}{3}$  цикл вообще не формируется, а поведение представлено только активным состоянием, у остальных – на 68% укорочено спокойное состояние и снижены амплитуды осцилляций СР и МКР на 36,3% и 41,7% соответственно.
4. В плацентах, полученных в срочных родах, у женщин, имеющих плодов с задержкой роста, наблюдается снижение в 2 раза площади экспрессии PlGF и увеличение на 20% VEGF по сравнению с таковыми показателями у женщин при физиологической беременности.
5. Цикл активность-покой является универсальным маркером, позволяющим при его полном отсутствии или анализе компонентов пренатально в 34/35 недель верифицировать задержку созревания координационной и интеграционной функций ЦНС плода; амплитуды его компонентов

обратно коррелируют с гемодинамическими расстройствами в функциональной системе мать-плацента-плод ( $r=-0,39$ ;  $p=0,021$ ); со степенью тяжести гипотрофии новорожденного ( $r=-0,35$ ;  $p=0,05$ ), а также с площадью экспрессии VEGF ( $r=-0,866$ ;  $p=0,05$ ;  $r=-0,866$ ;  $p=0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В 34/35 недель всем беременным, имеющим по данным ультразвуковой фетометрии плодов с задержкой роста (менее 10 перцентиля к гестационному сроку), независимо от результатов доплерометрического исследования целесообразно:

1) с целью выявления группы риска по рождению детей с нарушением координационной и интеграционной функций ЦНС провести визуальную оценку цикла активность-покой методом КТГ; маркером нарушений является полное отсутствие цикла или, при возможности его верификации, укорочение менее 20 минут спокойного состояния в цикле активность-покой;

2) для пренатального прогнозирования наличия и тяжести задержки роста новорожденного, учитывающего степень зрелости ЦНС, следует рассчитать прогностические индексы F1 и F2 (основного и подтверждающего), использующие шкалу Г.М. Дементьевой:

$$F1 = -4,899 + 0,139 \text{ПСС} + 0,695 \text{ИР МА} + 0,001 \text{ПМП}$$

$$F2 = 1,927 - 0,013 \text{ПСС} + 2,688 \text{ИР МА} - 0,002 \text{ПМП},$$

где ПСС – продолжительность спокойного состояния;

ИР МА – индекс резистентности маточных артерий

ПМП – предполагаемая масса плода

Примечание:

$F1 > 1,3495$  – задержка роста плода отсутствует;

$-0,993 < F1 < 1,3495$  – имеется задержка роста и развития плода, соответствующая задержке роста новорожденного 1 степени;

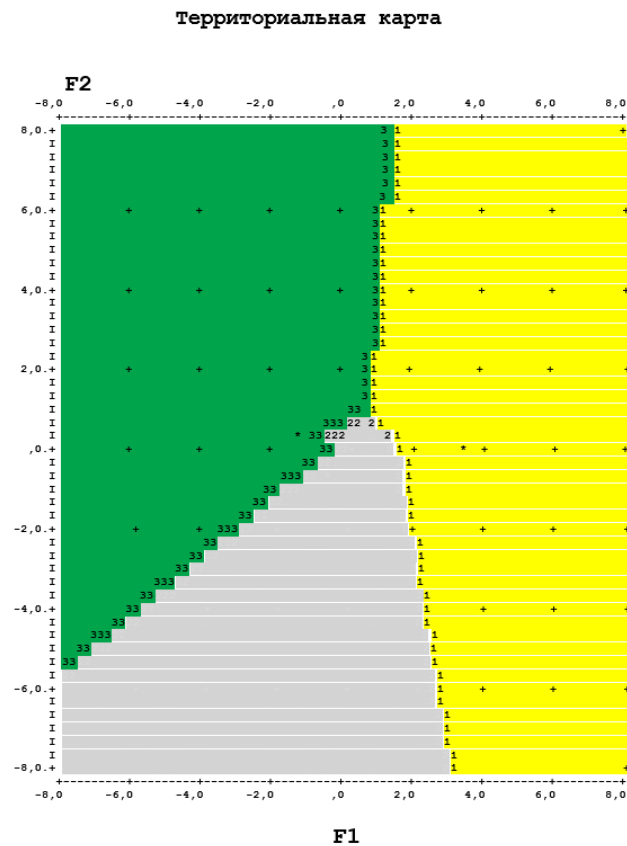
$F1 < -0,993$  – имеется задержка роста и развития плода, соответствующая задержке роста новорожденного 2, 3 степени;

$F2 < -0,2505$  – задержка роста плода отсутствует;

$-0,133 > F2 > 0,2505$  – задержка роста и развития плода, соответствующая задержке роста новорожденного 1 степени;

$F2 > -0,133$  – задержка роста и развития плода, соответствующая задержке роста новорожденного 2, 3 степени.

После расчета индексов F1 и F2 требуется определить положение точки пересечения координат F1 и F2 на территориальной карте пренатального прогноза



наличия и тяжести задержки роста и развития у новорожденного:

Примечание:

- ЗРПП отсутствует
- ЗРПП I степени
- ЗРПП II степени

3) с целью своевременной профилактики неврологических нарушений целесообразно оценивать росто-весовые показатели у новорожденных группы риска по шкале Г.М. Дементьевой (1984).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

PIBF – прогестерон индуцированный блокирующий фактор

PIGF – плацентарный фактор роста

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

АП – артерий пуповины

БПР – бипариетальный размер

ВДП – верхние дыхательные пути

ВП – венозный проток

ДБ – длина бедра

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗРР – задержка роста и развития

ЗРРП – задержка роста и развития плода

ИР – индекс резистентности

КСК – кривые скоростей кровотока

КТГ – кардиотокография

МА – маточные артерий

МВП – межворсинчатое пространство

МВС – мочевыделительная система

МКР – моторно-кардиальный рефлекс

ОГ – окружность головы

ОЖ – окружность живота

ПА – перешеек аорты

ПИ – пульсационный индекс

ПМП – предполагаемая масса плода

СМА – средняя мозговая артерия

СР – сердечный ритм

ССС – сердечно-сосудистая система

ЦНС – центральная нервная система

ЦПО – церебро-плацентарное отношение

ЧСС – частота сердечных сокращений

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева, М.И. Диагностическое значение доплерографии в оценке функционального состояния плода: дисс. на соискание ученой степени доктора медицинских наук/ М.И. Агеева. – Москва, 2008. – 237 с.: ил.
2. Белич, А.И. Становление цикла «активность-покой» плода человека / А.И. Белич, В.В. Нацвлишвили // Вестник АМН СССР. – 1989. – № 3. – С. 35-40.
3. Белич, А.И. Эволюционный подход к изучению становления ЦНС плода / А.И. Белич // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – № 5. – С. 12–16.
4. Белич, А.И. Эволюционный подход к изучению становления ЦНС плода / А.И. Белич // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – № 5. – С. 12–6.
5. Белоусова, Т.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции / Т.В. Белоусова, И.В. Андрюшина // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т.14, № 1. – С. 23-30.  
<https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1259>.
6. Бикметова, Е.С. Задержка роста плода. Частота, факторы риска / Е.С. Бикметова, А.Г. Тришкин, Н.В. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – С. 27-31.
7. Блинецова, Е.А. Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / Е.А. Блинецова, Л.К. Антонова, Н.И. Кулакова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3. – С. 83-88.



8. Ведение беременности при задержке роста плода / М.Б. Ганичкина, Д.А. Мантрова, Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 10. – С. 5-11. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.10.5-11>.
9. Волкова, Е.В. Роль про- и антиангиогенных факторов роста в определении степени тяжести преэклампсии / Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк, Л.С. Джохадзе // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – Т.3, № 18. – С. 50-53.
10. Гармашева, Н.Л. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека / Н.Л. Гармашева, Н.Н. Константинова. – Л.: Медицина, 1985. – 160 с.
11. Гармашова, Н.Л. К вопросу о становлении рефлекторной деятельности / Н.Л. Гармашова, Н.Н. Константинова А.И. Белич // Журнал эволюционной биологии и физиологии. – 1998. – Т.34, № 1. – С. 96-106.
12. Дементьева, Г.М. Дифференцированная оценка детей с низкой массой при рождении / Г.М. Дементьева, Е.В. Короткова // Вопросы охраны материнства и детства. – 1981. – № 2. – С. 15-20.
13. Дементьева, Г.М. Оценка физического развития новорожденного / Г.М. Дементьева, Е.В. Короткова. – М.: Б.и., 1984. – 56 с.
14. Додхоева, М.Ф. Механизмы плацентарной недостаточности у беременных женщин с эндемическим зобом / М.Ф. Додхоева, А.В. Колобов, В.Е. Карев // Доклады академии наук Республики Таджикистан. – Душанбе, 2014. – № 2. – С. 1-8.
15. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни / Т.В. Белоусова, И.В. Андрюшина / Возможности нутритивной коррекции. Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Vol.14, № 1. – P. 23-30.

16. Закономерности и тенденции младенческой и детской смертности в Российской Федерации /А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Намазова-Баранова Л.С. [и др.] // Проблемы социальной гигиены здравоохранения и истории медицины. – 2015. – № 1. – С. 35–40.
17. Закурина, А.Н. Плацентарная недостаточность – морфо-функциональные параллели / А.Н. Закурина, Д.Э. Коржевский, Н.Г. Павлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т.LIX, № 5. – С. 51-55.
18. Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни / Н.Н. Володин, А.С. Буркова, М.И. Медведев [и др.]. – М.: Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2005. – С. 67-79.
19. Ковальчук-Ковалевская, О.В. Особенности формирования функций ЦНС у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / О.В. Ковальчук-Ковалевская. – Санкт-Петербург, 2005. – 181 с.: ил.
20. Копылова Ю.В. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плацентарной недостаточности: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук /Ю.В. Копылова. – Москва, 2014. – 24 с.
21. Медведев, М.В. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы /М.В. Медведев, Л.А. Алтынник. – М.: Реальное время, 2009. – С. 19-24.
22. Ожегов, А.М. Мозговая и сердечная гемодинамика у детей первого года жизни, родившихся с задержкой внутриутробного развития / А.М. Ожегов, Е.А. Трубачев, И.Н. Петрова // Детская больница. – 2012. – Vol.48, № 2. – Р. 34-36.
23. Опыт внедрения международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21<sup>st</sup> / И.И. Рюмина, М.М. Маркелова, М.В. Нароган [и др.] //

- Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т.66, № 1. – Р. 117-124. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-117-124>.
24. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у детей с задержкой внутриутробного развития /И.Н. Петрова, Е.А. Трубачев, Т.В. Коваленко [и др.] //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61, № 3. – С. 40-45. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-40-45>.
25. Павлова, Н.Г. Антенатальная диагностика, профилактика и лечение функциональных нарушений развития центральной нервной системы плода: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук/ Н.Г. Павлова. – Санкт-Петербург, 2000. – 214 с.
26. Павлова, Н.Г. Антенатальная кардиотокография – проблемы и возможности / Н.Г. Павлова //Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т.LXIV, № 2. – С. 64-67.
27. Павлова, Н.Г. Значение экспериментально-клинического подхода к изучению взаимодействий в функциональной системе мать-плацента-плод / Н.Г. Павлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – № 5. – С.7–10.
28. Павлова, Н.Г. Неврология плода – возможности и перспективы исследования / Н.Г. Павлова, Н.Н. Константинова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т.52, № 2. – С. 86-94.
29. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике /В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина, Д.Х. Хизроева [и др.]// Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 2. – С. 79-88.
30. Патофизиология плода и плаценты /А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко [и др.]. – ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176 с.

31. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева, Т.Г. Ковалева [и др.]. – СПб.: Нордмед-Издат, 2002. – 25 с.
32. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие / Под ред. Н.Г. Павловой, О.Н. Аржановой, М.С. Зайнулиной. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 27 с.
33. Полянин, А.А. Венозное кровообращение плода при нормально протекающей и осложненной беременности / А.А. Полянин, И.Ю. Коган. – СПб.: Издательский дом «Река-Л», 2002. – 158 с.
34. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк [и др.]//Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С.64-70
35. Семина, В.И. Перинатальная гипоксия: патогенетические аспекты и подходы к диагностике (обзор литературы). Часть 2/ В.И. Семина, Ю.А. Степанова //Медицинская визуализация. – 2015. – № 3. – С. 99-106.
36. Синдром задержки роста плода / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 136 с.
37. Соколов, Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты / Д.И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – № 3. – С. 129-133.
38. Соколян, А.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании акушерской патологии у беременных с хронической венозной недостаточностью: дисс. канд. мед. наук /А.В. Соколян – М., 2009. – 139 с.
39. Стрижаков, А.Н. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, Н.Е. Кушлинский, Е.В. Тимохина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т.8, № 4. – С. 5–11.

40. Тимохина, Е.В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Е.В. Тимохина. – Москва, 2012. – 48 с.
41. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью /О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк [и др.]// Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2013. – Т.7, № 3. – С. 13-19.
42. Церебральная оксиметрия как метод диагностики перинатального поражения мозга у новорожденных с задержкой внутриутробного развития /И.И. Евсюкова, О.В. Ковальчук-Ковалевская Н.А. Зверева [и др.] //Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т.8, № 1. – С. 9-14.
43. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода /Е.А. Дегтярева, О.А. Захарова, М.А. Куфа [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т.63, № 6. – С. 37-45.
44. Ярыгина, Т.А. Прогнозирование риска рождения маловесного для гестационного возраста плода по результатам скрининговых исследований: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Т.А. Ярыгина. – Москва, 2021. – 150 с.
45. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics / H.B. Westergaard, J. Langhoff-Roos, G. Lingman [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol.17, № 6. – P. 466-476. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00415.x.
46. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence / I. Novak, S. McIntyre, C. Morgan [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* – 2013, Oct. – Vol.55, № 10. – P. 885-910. doi: 10.1111/dmcn.12246. Epub 2013 Aug 21.

47. Alfirevic, Z. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies / Z. Alfirevic, T. Stampalija, G.M.L. Gyte // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013, Nov. – Vol.2013, № 11. – P. CD007529. doi:10.1002/14651858.CD007529.pub3.
48. Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome/D. Batalle, E. Eixarch, F. Figueras [et al.] // *Neuroimage.* – 2012. – Vol.60, № 2. – P. 1352-1366.
49. Assessment of Intracranial Structure Volumes in Fetuses With Growth Restriction by 3-Dimensional Sonography Using the Extended Imaging Virtual Organ Computer-Aided Analysis Method/ A.C.R. Caetano, A.C.P. Zamarian, E.A. Júnior [et al.] // *Journal of ultrasound in medicine.* – 2015. – Vol.34, № 8. – P. 1397-1405.
50. Assessment of placental blood flow between 22 and 34 weeks of gestation by 3D-sonography power Doppler vascular indices / R. Negrini, L.C.S. Bussamra, S. Valladão de Freitas [et al.]// *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Jul. – Vol.284, № 1. – P. 53-7. doi: 10.1007/s00404-010-1595-x.
51. Baschat, A.A. Fetal growth restriction - from observation to intervention / A.A. Baschat // *J Perinat Med.* – 2010. – Vol.38, № 3. – P. 239–46. doi: 10.1515/JPM.2010.041.
52. Baschat, A.A. Neurodevelopment after fetal growth restriction / A.A. Baschat // *Fetal Diagn Ther.* – 2014. – Vol.36, № 2. – P. 136-42. doi: 10.1159/000353631. Epub 2013 Jul 23.
53. Baschat, A.A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction / A.A. Baschat // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2011, May. – Vol.37, № 5. – P. 501-14. doi: 10.1002/uog.9008.

54. Baschat, A.A. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus / A.A. Baschat // *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol.* – 2018, May. – Vol.49. – P. 53-65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009. Epub 2018 Mar 1.
55. Blair, E. Fetal growth restriction and risk of cerebral palsy in singletons born after at least 35 weeks' gestation /E. Blair, K.B. Nelson // *Am J Obstet Gynecol.* –2015, Apr. – Vol.212, № 4. – P. 520.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.1103.Epub 2014 Oct 30.
56. Burton, G.J. Oxidative stress / G.J. Burton, E. Jauniaux// *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol.* – 2011. – Vol.25. – P. 287-299.
57. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction / E. Hernandez-Andrade, T. Stampalija, F. Figueras // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2013, Apr. – Vol.25, № 2. – P. 138-44. doi: 10.1097/GCO.0b013e32835e0e9c.
58. CHERG Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis/ J. Katz, A. Lee, N. Kozuki [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol.382, № 9890. – P. 417-425.
59. Clinical evaluation of a first trimester pregnancy algorithm predicting the risk of small for gestational age neonates/K. Graham, F. Park, A. McLennan [et al.] // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2019. – T.59, № 5. – C. 670-676.
60. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth /E. Morsing, M. Asard, D. Ley [et al.] // *Pediatrics.* – 2011, Apr. – Vol.127, № 4. – P. e874-82. doi: 10.1542/peds.2010-1821.
61. Cohen, E. Brain-sparing in intrauterine growth restriction: considerations for the neonatologist/ E. Cohen, W. Baerts, F. van Bel // *Neonatology.* – 2015. – Vol.108, № 4. – P.269-276.

62. Cohen, E. Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction /E. Cohen, W. Baerts, F.van Bel // Considerations for the Neonatologist Neonatology. – 2015. – Vol.108, № 4. – P. 269-76.doi: 10.1159/000438451.Epub 2015 Aug 29.
63. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers/ R. Akolekar, A. Syngelaki, L. Poon [et al.] // Fetal DiagnTher. – 2013. – Vol.33, № 1. – P. 8-15.doi: 10.1159/000341264.Epub 2012 Aug 16.
64. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure /S.J. Gordijn, I.M. Beune, B. Thilaganathan [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. – Vol.48, № 3. – P. 333-9. doi: 10.1002/uog.15884.
65. Customized vs population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcome: systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies/G. Chiossi, C. Pedroza, M. Costantine [et al.] //Ultrasound in obstetrics & gynecology. – 2017. – T.50, № 2. – C. 156-166.
66. Customized vs population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcome: systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies/G. Chiossi, C. Pedroza, M. Costantine [et al.] //Ultrasound in obstetrics & gynecology. – 2017. – Vol.50, № 2. – P. 156-166. doi: 10.1002/uog.17381. Epub 2017 Jul 6.
67. DeVore, G.R. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses / G.R. De Vore // Am J Obstet Gynecol. – 2015, Jul. – Vol.213, № 1. – P. 5-15. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.024.
68. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction / I.P. Crocker, S. Cooper, S.C. Ong [et al.] //Am J Pathol. – 2003, Feb. – Vol.162, № 2. – P. 637-43. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63857-6.



69. Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age // N. Padilla, C. Junqué, F. Figueras [et al.] // *Brain Res.* – 2014, Jan. – Vol.1545. – P. 1-11. doi: 10.1016/j.brainres.2013.12.007.
70. Does being born small-for-gestational-age affect cerebellar size in neonates?/ E. Imamoglu, T. GURSOY, S. Sancak [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2016. – Vol.29, № 6. – C. 892-896. doi: 10.3109/14767058.2015.1022863. Epub 2015 May 6.
71. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction /M. Del Río, J.M. Martínez, F. Figueras [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008, Jan. – Vol.31, № 1. – P. 41-7. doi: 10.1002/uog.5237.
72. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction / C. Borradori Tolsa, S. Zimine, S.K. Warfield [et al.] // *Pediatr Res.* – 2004, Jul. – Vol.56, № 1. – P. 132-8. doi: 10.1203/01.PDR.0000128983.54614.7E. Epub 2004 May 5.
73. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer, and utilization/ D.T. Osmond, C.J. Nolan, R.G. King [et al.] // *Diabetologia.* – 2000. – Vol.43, № 5. – P. 576-582. doi: 10.1007/s001250051346.
74. EUROPOP. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey / P.-Y. Ancel, N. Lelong, E. Papiernik [et al.] // *Hum Reprod.* – 2004. – Vol.19, № 3. – P. 734–40.
75. Evaluation of fetal cerebral blood flow perfusion using power Doppler ultrasound angiography (3D-PDA) in growth-restricted fetuses /A. Rossi, I. Romanello, L. Forzano [et al.] // *Facts Views Vis Obgyn.* – 2011. – Vol.3, № 3. – P. 175-80.
76. Expression of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 and placental growth factor in fetal growth restriction cases and intervention effect of

- tetramethylpyrazine /S.W. Li, Y. Ling, S. Jin [et al.]// Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. – 2014. – P. 663-667. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60112-7.
77. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta /C.A. Labarrere, H.L. DiCarlo, E. Bammerlin [et al.]// Am J Obstet Gynecol. – 2017, Mar. – Vol.216, № 3. – P. 287.e1-287.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.029. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28034657.
78. Fenton, T.R. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format/ T.R. Fenton //BMC pediatrics. – 2003. – Vol.3, № 1. – C. 1-10.
79. Fenton, T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants/ T.R. Fenton, J.H. Kim //BMC pediatrics. – 2013. – Vol.13, № 1. – C. 59.
80. Fetal growth restriction alters cerebellar development in fetal and neonatal sheep / T. Yawno, A. Sutherland, Y. Pham [et al.]//Frontiers in physiology. – 2019. – Vol.10. – P. 560.
81. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28<sup>th</sup> week of gestation / C. Bose, L.J. Van Marter, M. Laughon [et al.] // Pediatrics 2009. – Vol.124, № 3. – P. 450–458. DOI: 10.1542/peds.2008-3249.
82. Figueras, F. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol / F. Figueras, E. Gratacós // Fetal Diagn Ther. – 2014. – Vol.36. – P. 86-98. <https://doi.org/10.1159/000357592>.
83. Flamant C., Short-term outcome and small for gestational age newborn management / C. Flamant, G. Gascoïn // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013. – Vol.42, № 8. – P. 985-95.2013.doi: 10.1016/j.jgyn.2013.09.014.

84. Fleiss, B. Neuroprotection of the preterm brain / B. Fleiss, P. Gressens // *Handb Clin Neurol.* 2019. – Vol.162. – P. 315-328. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00015-1.
85. Forbes, K. Maternal growth factor regulation of placental development and fetal growth / K. Forbes, M. Westwood // *Journal of Endocrinology.* – 2010. –Vol.207, № 1. – P.16.
86. Fowden, A.L. Growth and metabolism // *Fetal growth and development* / Eds. R. Harding, A. Bocking. – Cambridge university press, 2001. – P. 44-69.
87. Freire, G. Cerebral palsy: Phenotypes and risk factors in term singletons born small for gestational age /G. Freire. – 2015. – Vol.10, № 2. – P. 108.
88. Gardosi,J. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles / J. Gardosi, A. Francis /*Am J Obstet Gynecol.* – 2009, Jul. – Vol.201, № 1. – P. 28.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.04.034.
89. Gleeson, J.G. Neurodevelopment and disease /J. Gleeson, F. Polleux // *CurrOpinNeurobiol.* – 2012. – Vol.22. – P. 735-736.
90. Hadlock, F.P. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study /F.P. Hadlock, R.B. Harrist, R.S. Sharman [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 1985. – Vol.151, № 3. – P. 333-337.
91. Hernandez-Andrade, E. Can anomalies of fetal brain circulation be useful in the management of growth restricted fetuses? / E. Hernandez-Andrade, J.A. Serralde, R. Cruz-Martinez // *Prenat Diagn.* – 2012. – Vol.32, № 2. – P. 103-12. doi: 10.1002/pd.2913.
92. Herr, K.B. Modulation of Motoneuronal Activity With Sleep-Wake States and Motoneuronal Gene Expression Vary With Circadian Rest-Activity Cycle

- /K.B. Herr, G.L. Mann, L. Kubin // *Front IntegrNeurosci.* – 2018. – Vol.12. – P. 32. doi: 10.3389/fnint.2018.00032. eCollection 2018.
93. How can we better predict the risk of spontaneous miscarriage among women experiencing threatened miscarriage? / C.W. Ku, J.C. Allen Jr., R. Malhotra [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2015. – Vol.31, № 8. – P. 647-51. doi:10.3109/09513590.2015.1031103. Epub 2015 Jun 2.
94. Hudić, I. Progesterone – induced blocking factor (PIBF) and Th(1)/Th(2) cytokine in women with threatened spontaneous abortion / I. Hudić, Z.J. Fatusić // *Perinat Med.* – 2009. – Vol.37, № 4. – P. 338-42. doi: 10.1515/JPM.2009.061.
95. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival / B. Vasak, S. Koenen, M. Koster [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol.45, № 2. – P. 162–7. doi:10.1002/uog.14644.
96. Hutter, D. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review / D. Hutter, J. Kingdom, E. Jaeggi // *Medicine International journal of pediatrics.* – 2010, Oct. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1259>.
97. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT) / K. Boers, S.M.C. Vijgen, J.A.M. van der Post [et al.] // *BMJ.* – 2010, Dec. – Vol.341. – P.c7087. doi: 10.1136/bmj.c7087.
98. INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Consortium. INTERGROWTH-21<sup>st</sup> very preterm size at birth reference charts / J. Villar, F. Giuliani, T. Fenton [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol.387, № 10021. – P. 844-845. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(16\)00384-6](https://doi.org/10.1016/S01406736(16)00384-6).
99. Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus / G.A. Lodygensky, M.L. Seghier, S.K. Warfield [et al.] // *Pediatr Res.* – 2008. – Vol.63, № 4. – P. 438-43. doi: 10.1203/PDR.0b013e318165c005. PMID: 18356754.

100. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth / L.J. Salomon, Z. Alfirevic, F.S. Costa [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019, Jun. – Vol.53, № 6. – P. 715-723. doi: 10.1002/uog.20272.
101. Khong, Y. Defective deep placentation / Y. Khong, I. Brosens // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2011. – Vol.25, № 3. – P. 301-311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.012>.
102. Kolb, B. Brain development, experience, and behavior / B. Kolb, R. Mychasiuk, R. Gibb // *Pediatr Blood Cancer.* – 2014. – Vol.61, № 10. – P. 1720-3. doi: 10.1002/pbc.24908.
103. Lower Urinary and Serum Progesterone-Induced Blocking Factor in Women with Preterm Birth / I. Hudić, J. Szekeres-Bartho, B. Stray-Pedersen [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2016. – Vol.117. – P. 66-9. doi: 10.1016/j.jri.2016.07.003. Epub 2016 Jul 25.
104. Lyall, F. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome / F. Lyall, S.C. Robson, J.N. Bulmer // *Hypertension.* – 2013. – Vol.62, № 6. – P. 1046-54. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892. Epub 2013 Sep 23.
105. Manning, F.A. The Alpha-Omega Theory: the prenatal original of postnatal diseases / F.A. Manning // *OBS Management.* – 2000. – Vol.12, № 10. – P. 30–45.
106. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2 / S.E. Hiby, R. Apps, A.M. Sharkey [et al.] // *J Clin Invest.* – 2010. – Vol.120. – P. 4102-4110.
107. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study / J. Gardosi, V. Madurasinghe, M. Williams [et al.] // *BMJ.* – 2013, Jan 24. – Vol.346. – P. f108. doi: 10.1136/bmj.f108.

108. Maternal serum sFlt-1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia / A. Hertig, N. Berkane, G. Lefevre [et al.] // Clin Chem. – 2004. – № 50. – P. 170-177.
109. Measurement of spiral artery jets: general principles and differences observed in small- for- gestational- age pregnancies / S. Collins, J. Birks, G. Stevenson [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2012. – Vol.40, № 2. – P.171-8. doi: 10.1002/uog.10149.
110. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler /D. Oros, F. Figueras, R. Cruz-Martinez [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2010. – Vol.35, № 4. – P. 456-461. doi: 10.1002/uog.7588.
111. Morales-Roselló, J. A Fetal cerebroplacental ratio and adverse perinatal outcome / J. Morales-Roselló, A. Khalil // J Perinat Med. – 2016. – Vol.44, № 3. – P. 355. doi: 10.1515/jpm-2016-0040.
112. Morphology of active sleep-quiet sleep transitions in normal human term fetuses / L.J. Groome, J.M. Benanti, L.S. Bentz [et al.] // J Perinat Med. 1996. – Vol.24, № 2. – P. 171-6. doi: 10.1515/jpme.1996.24.2.171.
113. Neonatal and long-term consequences of fetal growth restriction/ M. Colella, A. Frérot, A. Novais [et al.] //Current pediatric reviews. – 2018. – Vol.14, № 4. – P. 212-218. doi: 10.2174/1573396314666180712 114531.
114. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact /A. Malhotra, B.J. Allison, M. Castillo-Melendez [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2019. – Vol.10. – P. 55 doi: 10.3389/fendo.2019.00055.eCollection 2019.
115. Neonatal morbidity after induction vs. expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT / K. Boers, L. van Wyk,

- J.A.M. van der Post [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol.206, № 4. – P. 344.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.01.015. Epub 2012 Jan 13.
116. Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing / F. Figueras, R. Cruz-Martinez, M. Sanz-Cortes [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol.38, № 3. – P. 288-94. doi: 10.1002/uog.9041. Epub 2011 Aug 10.
117. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review / T. Arcangeli, B. Thilagnathan, R. Hooper [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol.40. – P. 267-275.
118. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study / J. Unterscheider, S. Daly, M. Geary [et al.] // *Multicenter Study Am J Obstet Gynecol.* – 2013, Apr. – Vol.208, № 4. – P. 290.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.007.
119. Papastefanou, I. Competing risks model for prediction of small-for-gestational-age neonates from maternal characteristics and medical history / I. Papastefanou, D. Wright, K. Nicolaides // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2020. – Vol.56, № 2. – P. 196-205. doi: 10.1002/uog.22129. Epub 2020 Jul 10.
120. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G.J. Burton, E. Jauniaux, G.J. Burton [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018, Feb. – Vol.218, № 2S. – P. S745-S761. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
121. Perinatal loss at term: role of uteroplacental and fetal Doppler assessment / C. Monaghan, J. Binder, B. Thilaganathan [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol.52, № 1. – P. 72-77. doi: 10.1002/uog.17500.
122. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards / B. Clausson, J. Gardosi, A. Francis [et al.] // *BJOG.* – 2001. – Vol.108, № 8. – P. 830–4. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2001.00205.x.

123. Placental expression of VEGF, PIGF and their receptors in a model of placental insufficiency-intrauterine growth restriction (PI-IUGR) /T.R.H. Regnault, R.J. Orbus, B. de Vrijer [et al.] // *Placenta* Feb-Mar 2002. – Vol.23, № 2-3. – P. 132-44.doi: 10.1053/plac.2001.0757.
124. Placental pathology, first-trimester biomarkers and adverse pregnancy outcomes/ A. Obido, K. Patel, A. Spitalnik [et al.] // *J Perinatol.* – 2014. – Vol.34. – P. 186–91. doi: 10.1038/jp.2013.176.
125. Prediction of delivery of small-for-gestational-age neonates and adverse perinatal outcome by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation / S. Triunfo, F. Crispi, E. Gratacos [et al.]// *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2017. – Vol.49, № 3. – P. 364–371.
126. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 35-37 weeks/ C. Fadigas, Y. Saiid, R. Gonzalez [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol.45, № 5. – P. 559-565.
127. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 19-24 weeks / K. Nicolaides, C. Lesmes, D. Gallo [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol.46, № 3. – P. 332-40. doi: 10.1002/uog.14855. Epub 2015 Aug 6.
128. Pre-eclampsia and maternal anemia display reduced apoptosis and opposite invasive phenotypes of extravillous trophoblast // M. Kadyrov, C. Schmitz, S. Black [et al.] // *Placenta.* – 2003. – Vol.24. – P. 540-548.
129. Pregnancy outcome and placental findings in pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia / M. Kovo, L. Schreiber, O. Elyashiv [et al.]// *J.Reprod Sci.* – 2015. – Vol.22, № 3. – P. 316-21. doi: 10.1177/1933719114542024.



130. Progesterone regulates IL12 expression in pregnancy lymphocytes by inhibiting phospholipase A2 / G. Par, J. Geli, N. Kozma [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2003. – Vol.49, № 1. – P.1-5. DOI: 10.1034/j.1600-0897.2003.01149.x.
131. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) and trophoblast invasiveness. /E. Miko, M. Halasz, B. Jericevic-Mulac [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2011, Jun. – Vol.90, № 1. – P. 50-7. doi: 10.1016/j.jri.2011.03.005. Epub 2011 May 31.
132. Progesterone-induced blocking factor differentially regulates trophoblast and tumor invasion by altering matrix metalloproteinase activity / M. Halasz, B. Polgar, G. Berta [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2013. – Vol.70, № 23. – P. 4617-30. doi: 10.1007/s00018-013-1404-3. Epub 2013 Jun 27.
133. Programming placental nutrient transport capacity / A.L. Fowden, J.W. Ward, F.P. Wooding [et al.] // *J Physiol.* – 2006. – Vol.572, Pt 1. – P. 5-15. doi: 10.1113/jphysiol.2005.104141.
134. Redman, C.W. Latest advances in understanding preeclampsia / C.W. Redman, I.L. Sargent / *Science.* – 2005, Jun. – Vol.308, № 5728. – P. 1592-4. doi: 10.1126/science.1111726.
135. Review: neuroinflammation in intrauterine growth restriction / J.A. Wixey, K.K. Chand, P.B. Colditz [et al.] // *Placenta.* – 2017 – Vol.54. – P.117–124. doi: 10.1016/j.placenta.2016.11.012.
136. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study /M. Cruz-Lemini, F. Crispi, T. Van Mieghem [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* – 2012. – Vol.32, № 1-2. – P. 116-22. doi:10.1159/000333001. Epub 2012 Jul 6.
137. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study / M. Cruz-Lemini, F. Crispi, T. Van Mieghem [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* – 2012. – Vol.32, № 1–2. – P. 116–22. doi: 10.1159/000333001.

138. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta- analysis /E. Malacova, A. Regan, N. Nassar [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics &Gynaecology. – 2018, Jan. – Vol.125, № 2. – 183-192. doi: 10.1111/1471-0528.14906. Epub 2017 Oct 3.
139. Risk-scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes / M. Davey, L. Watson, J. Rayner [et al.] // Cochrane database Syst Rev. – 2011. – Vol.9, № 11. – CD0(11):CD004902.
140. Romero, R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S. Dey, S. Fisher // Science. – 2014. – Vol.345, № 6198. – P. 760–5.
141. Routine ultrasound at 32 vs 36 weeks' gestation: prediction of small-for-gestational-age neonates / A. Ciobanu, N. Khan, A. Syngelaki [et al.] //Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2019. – Vol.53, № 6. – C. 761-768.
142. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study / U. Sovio, I. White, A. Dacey [et al.] //The Lancet. – 2015. – Vol.386, № 10008. – P. 2089-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00131-2. Epub 2015 Sep 7.
143. Sequence of changes in myocardial performance index in relation to aortic isthmus and ductus venosus Doppler in fetuses with early-onset intrauterine growth restriction /R. Cruz-Martinez, F. Figueras, A. Benavides-Serralde [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2011, Aug. – Vol.38, № 2. – P. 179-84. doi: 10.1002/uog.8903. Epub 2011 Jul 15.
144. Silver, R.M. Examining the link between placental pathology, growth restriction, and stillbirth/R.M. Silver //Best practice & research Clinical obstetrics &gynaecology. – 2018. – Vol.49. – P. 89-102. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.03.004. Epub 2018 Mar 26.

145. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome / F. Figueras, E. Eixarch, E. Meler [et al.] // *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008. – Vol.136, № 1. – P. 34–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.02.016>.
146. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. N. Younge, R. Goldstein, C. Bann [et al.] // *N Engl J Med.* 2017. – Vol.376, № 7. – P. 617–28.
147. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency / R. Morris, T. Selman, M. Verma [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2010, Sep. – Vol.152, № 1. – P. 3-12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.04.017.
148. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency / J. C. Fouron, J. Gosselin, M.J. Raboisson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005, Feb. – Vol.192, № 2. – P. 497-503. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.026.
149. Torry, D.S. Determinants of placental vascularity / D. Torry, M. Hinrichs, R.J. Torry // *Am J Reprod Immunol.* – 2004. – Vol.51, № 4. – P. 257-68.
150. TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26-32 weeks: key messages from the TRUFFLE study / C.M. Bilardo, K. Hecher, G.H.A. Visser [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. – Vol.50, № 3. – P. 285-290. doi: 10.1002/uog.18815.
151. Ultrasound evaluation of cortical brain development in fetuses with intrauterine growth restriction / C. Businelli, C. de Wit, G.H.A. Visser [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015, Jul. – Vol.28, № 11. – P. 1302-1307. doi: 10.3109/14767058.2014.953474. Epub 2014 Sep 10.

152. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome / S. Bakalis, R. Akolekar, D. Gallo [et al.]//Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015. – Vol.45, № 4. – P. 409–20. doi: 10.1002/uog.14822.
153. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery / F. Doppler, C. Severi, A. Bocchi [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2002, Mar. – Vol.19, № 3. – P. 225-8.doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00652.x.
154. Vollmer, B. School age neurological and cognitive outcomes of fetal growth retardation or small for gestational age birth weight / B. Vollmer, C.J. Edmonds //Frontiers in Endocrinology. – 2019. – Vol.10. – P. 186.