

Обзор литературы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 618.33-02:618.36-008.64

Горюнова А.Г., Симонова М.С., Мурашко А.В.

СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА И АДАПТАЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119045, г. Москва; Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 119045, г. Москва

Для корреспонденции: Горюнова Александра Геннадьевна — аспирант каф. акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; sashagorunova@mail.ru

Рассмотрены современные данные об этиологии, патогенезе, течении беременности, методах диагностики синдрома задержки роста плода. Приведены сведения о роли факторов роста и их рецепторов, а также современные взгляды на проблему плацентарной недостаточности как основную причину синдрома задержки роста плода.

Ключевые слова: синдром задержки роста плода; плацентарная недостаточность; плацентарный фактор роста; фетометрия.

Для цитирования: Горюнова А.Г., Симонова М.С., Мурашко А.В. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3(2): 76—80. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-76-80

Goryunova A.G., Simonova M.S., Murashko A.V.

FETAL GROWTH RETARDATION SYNDROME AND ADAPTATION OF PLACENTA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, 119991, Moscow, Russian Federation

There are considered modern data on etiology, pathogenesis, course of the pregnancy, methods of diagnosing of the fetal growth retardation syndrome. There is presented information about the role of growth factors and their receptors, as well as modern views on the problem of placental insufficiency as a major cause of fetal growth retardation syndrome.

Key words: fetal growth retardation; placental insufficiency; placental growth factor; fetometry.

For citation: Goryunova A.G., Simonova M.S., Murashko A.V. Fetal growth retardation syndrome and adaptation of placenta. *Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova* (V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal). 2016; 3(2): 76—80. (In Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-76-80

For correspondence: Aleksandra G. Goryunova, MD, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; sashagorunova@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 16.01.2016

Accepted 12.05.2016

Синдром задержки роста плода (СЗРП) является причиной перинатальной заболеваемости и смертности, риска внезапной младенческой смертности во всем мире, представляя проблему для здравоохранения в целом [1]. В соответствии с показателями статистики Всемирной организации здравоохранения, число новорожденных с синдромом задержки роста плода варьирует в диапазоне от 31,1% в странах Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы. В США СЗРП отмечается в 10—15% родов, при этом признаки перинатальной гипоксии встречаются у 30% детей с диагнозом СЗРП. В России этот синдром отмечается с частотой 2,4—17% случаев по данным различных авторов. Для сравнения, по статистическим данным 1998 г., частота СЗРП в США находится в диапазоне 3—7%, в европейских странах около 4% [2]. СЗРП занимает второе место после преждевременных родов, являясь причиной рождения маловесных детей [3]. Дети с диагнозом СЗРП составляют 30,1% от числа недоношенных новорожденных, из которых около 23% встречаются среди детей с

очень низкой массой тела и около 38% — с экстремально низкой массой тела [4]. В структуре перинатальной смертности 20% занимают случаи СЗРП, которые не были своевременно диагностированы.

В дальнейшем у детей с диагнозом СЗРП часто отмечается снижение когнитивных функций, 60% детей в перспективе отстают в физическом развитии, в 80% случаев встречается дисгармоничность развития, в 42% — снижение темпов психомоторного развития по сравнению с детьми, родившимися от нормально протекавшей беременности [5].

Согласно мнению отечественных и зарубежных исследователей, СЗРП диагностируют на основании снижения массы тела конкретного плода по сравнению со среднестатистической массой тела плода, соответствующей данному сроку беременности. В зарубежных изданиях используются три определения: small for gestation age (SGA) — плод с низкой (ниже 10-й перцентили) массой для данного срока беременности, appropriate for gestation age (AGA) — плод с со-

ответствующей данному сроку беременности массой (между 10-й и 90-й перцентилями), *large for gestation age* (LGA) — плод с большой (выше 90-й перцентили) массой для данного срока беременности. Необходимо отметить, что понятия «*small for gestation age*» и «плод с гипотрофией» нельзя назвать синонимами. Не каждый плод с SGA имеет патологическую задержку роста, конкретно данный плод может иметь конституционально малый вес, т. е. быть абсолютно здоровым с малой массой тела [6, 7]. Для обозначения СЗРП в иностранной литературе используется термин «*intrauterine growth restriction*» (IUGR) [1]. По данным зарубежных исследований, 70% новорожденных с массой тела менее 10-й перцентили для данного гестационного срока оказались конституционально малы, в 30% случаев новорожденным выставлен диагноз СЗРП.

Согласно множеству отечественных и зарубежных публикаций и исследований, факторами риска возникновения СЗРП являются: материнские факторы, к которым относятся хроническая артериальная гипертензия или артериальная гипертензия, ассоциированная с беременностью, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, заболевания легких, анемия, хроническая почечная недостаточность, антифосфолипидный синдром, недостаточное питание и вредные привычки; плодовые факторы, включающие в себя генетические заболевания, врожденные пороки развития, внутриутробную инфекцию, многоплодную беременность; плацентарные факторы, такие как плацентарная недостаточность и инфаркт плаценты [8].

Исследования отражают связь между низким социально-экономическим статусом и проживанием беременной в странах с плохо развитой инфраструктурой и низким качеством предоставляемой медицинской помощи с СЗРП. Плохое питание, анемия беременных, отсутствие должной перинатальной медицинской помощи являются предрасполагающими факторами к увеличению частоты случаев СЗРП. В исследованиях, изучающих влияние вредных привычек, таких как курение и употребление алкоголя, на развитие СЗРП во время беременности, доказано, что курение увеличивает риск СЗРП в 3,5 раза по сравнению с некурящими [9]. У женщин, выкуривающих до 15 сигарет в день в течение всего срока беременности, особенно в III триместре, риск рождения ребенка с диагнозом СЗРП увеличивается до 16% [10, 11]. Вместе с тем исследование доказало, что масса плода у женщины, бросившей курить до 16 нед беременности, практически равна массе ребенка, родившегося у никогда не курившей женщины [12].

Риск возникновения СЗРП повышают такие заболевания, как гестационный сахарный диабет, преэклампсия, почечная недостаточность и т. д. Плацентарная недостаточность, ассоциированная с преэклампсией, может быть вызвана нарушением инвазии трофобласта в мышечный слой спиральных артерий, что приводит к атерозу, окклюзии и инфаркту плаценты [13, 14]. Гестационный сахарный диабет может обусловить изменения в эндотелиальном слое сосудов и структурные изменения

в децидуальных артериях плаценты и, следовательно, гипоперфузию и задержку роста плода. Также развитие СЗРП ассоциируется с почечными заболеваниями (нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, трансплантат почки и гемодиализ) [8].

Плодовые факторы, в частности генетические аномалии, составляют 5—20% случаев СЗРП. Хромосомные аномалии, такие как трисомия по 21, 18, 13 и 16-й хромосомам, ассоциированы с развитием СЗРП [15, 16]. Инфекция является причиной СЗРП в 5% случаев. Инфекции включают в себя вирусные (краснуха, цитомегаловирус, герпес, СПИД) и паразитарные заболевания (малярия, сифилис). Бактериальные инфекции редко ассоциируются с СЗРП, хотя случаи СЗРП описывались при туберкулезе, хламидиозе. Наиболее часто встречаются случаи СЗРП у беременных, имеющих в анамнезе цитомегаловирус [16, 17]. В странах Африки задержку роста плода также связывают с вирусом малярии. Механизм возникновения СЗРП при малярии связан с недостаточным транспортом питательных веществ и кислорода к плоду вследствие разрушения эритроцитов [18].

Важнейшими факторами, влияющими на рост и развитие плода, являются гормоны роста, инсулин и некоторые другие гормональные субстанции [19]. К числу факторов, вызывающих нарушение нормального роста и развития плода, относится недостаточная продукция факторов роста или недостаточность специфических рецепторов. В 2000 г. проведено исследование 5584 одноплодных беременностей на сроке 10—14 нед гестации. Производилось определение уровня хорионического гонадотропина (B-hCG) и протеина А, ассоциированного с беременностью (PAPP-A). Результаты показали, что низкий уровень B-hCG и PAPP-A в последующем вызывает осложнения во время беременности [20]. В 2005 г. проведено исследование 4390 женщин с одноплодной беременностью на сроке 11—13 нед гестации, которое подтвердило, что низкий уровень PAPP-A — предиктор неблагоприятного исхода беременности [21]. Низкий уровень PAPP-A был также назван «предсказателем» развития СЗРП в 2009 г. на основании проведения других исследований [22, 23]. Чувствительность обнаружения СЗРП при характерном уровне PAPP-A в I триместре ниже 5 перцентилей — в диапазоне только между 8 и 33%, и поэтому использование PAPP-A как одиночного маркера СЗРП является недостаточным [21, 24]. Ангиогенным факторам, таким как эндотелиальный фактор роста (VEGF) и плацентарный фактор роста (PlGF), тоже посвящено множество публикаций и исследований [25]. Известно, что растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) препятствует воздействию VEGF и PlGF, блокируя их взаимодействие со специфическими рецепторами. Дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами скорее всего связан с такими ассоциированными с беременностью состояниями, как преэклампсия и СЗРП [25].

Определение соотношения плацентарных белков при беременности, протекающей без осложнений, и у беременных с СЗРП различной степени тяжести имеет, воз-

можно, прогностическое значение, в связи с чем этому аспекту уделяется много внимания. В результате множества проведенных исследований доказано, что концентрации плацентарных белков исходно достоверно отличались от показателей при физиологически нормальной беременности, причем выраженность отклонений показателей плацентарных белков коррелировала с длительностью и степенью тяжести СЗРП [22, 23].

Современные исследования позволили установить, что среди внутриклеточных регуляторов, контролирующих рост и развитие сосудов, важное место занимают биологически активные полипептиды — факторы роста, стимулирующие или ингибирующие ангиогенез, а также другие клеточные процессы, включая митогенные эффекты. Среди достаточно большого числа факторов роста важную роль в процессах ангиогенеза, дифференцировки, инвазии, миграции трофобластов, в контроле за последующим развитием плацентарной ткани и ее сосудистой сети играют сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор (EGF) и трансформирующий фактор роста (TGF β) [23, 25].

Чаще всего возникновение и развитие СЗРП связано с плацентарной недостаточностью, что, по статистике, составляет 80—90% случаев. Степень тяжести СЗРП также коррелирует со степенью тяжести плацентарной недостаточности. К развитию плацентарной недостаточности (ПН) приводит множество факторов, среди которых снижение перфузионного давления в матке или изменение реологических свойств крови, первичные нарушения имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта, инфаркт и отслойка плаценты. Исследования японских ученых доказали, что частота возникновения инфаркта плаценты, тромбоза плодовых сосудов во время беременности, осложненной СЗРП, выше, чем при беременности, протекавшей без осложнений [26].

Считается, что в основе развития двух типов СЗРП (симметричного и асимметричного) лежат разные механизмы патогенеза. Симметричную форму чаще всего связывают с генетическими патологиями, аномалиями развития плода и персистирующими инфекционными заболеваниями матери. Основная роль отводится энтеровирусам и вирусу герпеса [27], цитомегаловирусу и вирусу краснухи [3]. Продукция противовоспалительных цитокинов, запуская выброс эндотелиоцитами простациклина, протеина С, приводит к нарушениям коагуляционного гомеостаза в маточно-плацентарном бассейне, нарушению иммунных, гормональных и метаболических взаимоотношений матери и плода. Ведущим патогенетическим фактором асимметричной задержки роста и развития плода, которая составляет 90% случаев СЗРП, является плацентарная недостаточность на фоне нарушения маточно-плацентарного кровотока с последующим развитием хронической внутриутробной гипоксии плода [28, 35].

При диагностике СЗРП используются различные методики, в том числе данные наружного акушерского обследования, такие как высота стояния дна матки и окружность живота. Однако опираться при постановке

диагноза только на результаты клинических методов обследования нецелесообразно, так как они позволяют выявить всего лишь 30—50% случаев СЗРП [29]. Также необходимым пунктом диагностики является определение точного гестационного срока. «Золотым стандартом» диагностики СЗРП по сей день является ультразвуковая фетометрия [29, 30]. В университете Оксфорда проводится исследование, целью которого является определение антропометрических стандартов для плода на определенном гестационном сроке (INTERGROWTH-21st Project). Женщинам предлагается пройти 6 ультразвуковых исследований при сроках 14—18, 19—23, 24—28, 29—33, 34—38 и 39—42 нед, на основе полученных данных составляют антропометрические протоколы, которые позволяют выставить диагноз СЗРП. Однако антропометрические особенности разнообразны для каждой нации, поэтому предложенные протоколы индивидуальны для каждой страны [31].

Российские ученые также проводят много подобных исследований. Так, В.Н. Демидовым проведено исследование, целью которого являлось определение гипотрофии плода. Для исследования сформированы две группы: в первую группу входили женщины со сроком беременности 27—40 нед, с различной степенью тяжести задержки роста плода; вторая группа являлась контрольной и состояла из 70 женщин с физиологически нормально протекающей беременностью. В результате исследования установлено, что точность диагностики гипотрофии плода составила 91,8%, специфичность — 91,4%, чувствительность — 92,4%. Неточность при определении гипотрофии на одну степень констатирована в 32% наблюдений и на две степени — в 6% случаев [32].

В I триместре беременности о возможном возникновении СЗРП в дальнейшем косвенно могут свидетельствовать такие эхографические показатели, как уменьшение объема плодного яйца за счет эктоцеломы (раннее маловодие) [33]. При одновременном снижении объемов плодного яйца и амниотической полости в сочетании с аномалиями желточного мешка риск развития СЗРП возрастает до 74%. Во II и III триместрах ультразвуковое исследование базируется на определении 4 основных параметров: бипариетального размера, окружности головы, длины трубчатых костей, окружности живота и корреляции данных параметров. Диагностику можно начинать с 14 нед беременности [34]. По размерам головы и трубчатых костей возможно выявить лишь около 50% случаев СЗРП, так как эти параметры не имеют прямой зависимости от питания плода, поэтому остаются практически неизменными при его нарушении. Наиболее информативным параметром считается окружность живота, так как при недостаточном питании изменяется размер живота, поскольку он определяется в основном размерами печени, которые в свою очередь зависят от накопления гликогена. Запасы гликогена быстро истощаются при наличии плацентарной недостаточности, и возникает риск развития

асимметричной формы СЗРП. Достоверность диагностических показателей по данным измерения окружности живота составляет 73%. Для определения выраженности диспропорции вычисляют отношение длины окружности головы и бедра к окружности или среднему диаметру живота. К примеру, если отношение длины окружности головы и длины бедра к окружности живота ниже нормы, это скорее всего указывает на наличие асимметричной формы СЗРП. При комбинированном использовании большего числа параметров точность диагностики возрастает до 90% [14].

На основании результатов фетометрии представляется возможным определить степень задержки роста плода, которая, как правило, соотносится со степенью тяжести плацентарной недостаточности: I степень — задержка роста плода на 2 нед., II степень — задержка на 3—4 нед., III степень — задержка более чем на 4 нед. [35].

Синдром задержки роста плода считается проявлением наиболее тяжелой формы плацентарной недостаточности. Учитывая это, колоссальное значение имеют динамическое наблюдение за состоянием плода, оценка фетометрического профиля плода, доплерометрия плодового и маточно-плацентарного кровотоков. Многие зарубежные авторы считают одним из самых важных признаков СЗРП маловодие. Однако данный признак можно назвать косвенным, так как у 8—10% плодов, родившихся с диагнозом СЗРП, количество околоплодных вод не было уменьшено, и в 40% случаев СЗРП имело место увеличение количества околоплодных вод [36].

Синдром задержки роста плода ассоциируется с высокой перинатальной смертностью, поэтому для акушеров очень важно вовремя распознавать случаи СЗРП. При использовании самых современных методов диагностики вероятность своевременной постановки диагноза увеличивается.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Baschat A.A., Hecher K. Fetal growth restriction due placental disease. *Semin. Perinatol.* 2004; 28(1): 67—80.
- Militello M., Pappalardo E.M., Carrara S. Obstetric management of IUGR. *J. Prenat. Med.* 2009; 3(1): 6—9.
- Демидов В.Н., Розенфельд Б.Е. Гипотрофия плода и возможности ее ультразвуковой диагностики. *Проблемы репродукции.* 1998; (4): 11—8.
- Логвинова И.И., Емельянова А.С. Факторы риска рождения маловесных детей, структура заболеваемости, смертности. *Рос. педиатр. журн.* 2000; (4): 50—4.
- Chatelain P. Children born with intrauterine growth retardation or small for gestational age: Long-term growth and metabolic consequences. *Endocrine Regul.* 2000; 34: 33—6.
- Ross M.G., Smith C.V. (Eds). *Fetal Growth Restriction.* 2015; Vol. 1: 36—43.
- Демидов В.Н., Розенфельд Б.Е. Возможности ультразвуковой диагностики внутриутробной задержки развития плода. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.* 2000; (1): 14—9.
- Suhag A., Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and diagnosis. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 2013; 2: 102—11.
- Strobino D.M., Ensminger M.E., Kim Y.J., Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 142(5): 504—14.
- Lieberman E., Gremy I., Lang J.M., Cohen A.P. Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am. J. Publ. Hlth.* 2004; 84(7): 1127—31.
- Shu X.O., Hatch M.C., Mills J. et al. Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study. *Epidemiology.* 1995; 6: 115—20.
- MacArthur C., Knox E.G. Smoking in pregnancy: effects of stopping at different stages. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1988; 95: 551—5.
- Walfisch A., Hallack M. Hypertension. In: James D.K., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B. (Eds). *High Risk Pregnancy Management Options.* Philadelphia: Elsevier; 2006: 772—97.
- Figueras F., Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis and management. *Obstet. And Gynecol.* 2011; 204(4): 288—300.
- Baschat A.A., Galan H.L., Gabbe S.G. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe S.G., Neibyl J.R., Simpson J.L. (Eds). *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies.* Philadelphia: Elsevier; 2012: 706—41.
- Hendrix N., Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin. Perinatol.* 2008; 32(3): 161—5.
- Divon M.Y., Ferber A. Overview of causes and risk-factors for fetal growth restriction. In: Lockwood C.J., Barss V.A. (Eds). *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 2013; 2(2): 102—11.
- Adanu R.M.K. Malaria in pregnancy. In: Queenan J.T., Hobbins J.C., Spong C.Y. (Eds). *Protocols for High-risk Pregnancies: An Evidence-based Approach.* 5-th Ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
- Ширяева Т.Ю., Князев Ю.А. Гормональные факторы и задержка внутриутробного развития. *Врач.* 1998; 5(5): 13—7.
- Ong C.Y. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictor of pregnancy complication. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2000; 107: 1265—70.
- Zhong Y. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat. Diagn.* 2010; 30: 293—308.
- Goetzinger K.R. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201: 1—6.
- Poon L.C. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and preeclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 33: 23—33.
- Leung T.Y. Prediction of birth weight by fetal crownrump length and maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A in the first trimester. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 31: 10—4.
- Conde-Agudelo A. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 2013; 120: 681—94.
- Sato Y., Benirschke K., Marutsuka K. et al. Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases. *Histol. and Histopathol.* 2013; 28(1): 127—32.
- Пауков С.В. Роль некоторых вирусов в развитии синдрома задержки внутриутробного роста плода и осложнений раннего неонатального периода у новорожденных с гипотрофией. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
- Romo A., Carceller R., Tobajas J. Intrauterine growth retardation; epidemiology and etiology. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2009; 6(Suppl. 3): 332—6.
- Lausman A., McCarthy F.P., Walker M., Kingdom J. Screening, diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2012; 34(1): 17—28.
- Медведев М.В., Юдина Е.В. *Задержка внутриутробного роста плода.* М.; 1998: 50—8.
- Cheikh L.I., Knight H.E., Ohuma E.O. et al. Anthropometric protocols for the construction of new international fetal and newborn growth standards: the INTERGROWTH-21th project. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2013; 120(2): 48—55.
- Демидов В.Н., Розенфельд Б.Е. Новый способ ультразвуковой диагностики гипотрофии плода. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии.* 2001; (3): 180—4.
- Савельева Г.М., Панина О.Б., Сичинава Л.Г. Ведение беременности. *Проблемы беременности.* 2000; (1): 17—20.
- American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for performance of obstetrics ultrasound examination. *J. Ultrasound Med.* 1991; 10: 153—9.
- Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. *Фетоплацентарная недостаточность. Руководство по акушерству.* М.; 2006: 436—42, 445—6.
- Никифорович И.И., Иванян А.Н., Филипченко Т.И. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии. *Проблемы беременности.* 2001; (3): 71—2.

REFERENCES

- Baschat A.A., Hecher K. Fetal growth restriction due placental disease. *Semin. Perinatol.* 2004; 28(1): 67—80.
- Militello M., Pappalardo E.M., Carrara S. Obstetric management of IUGR. *J. Prenat. Med.* 2009; 3(1): 6—9.
- Demidov V.N., Rozenfel'd B.E. Fetal Restriction and ultrasound diagnostics. *Problemy reproduktiv.* 1998; (4): 11—8. (in Russian)
- Logvinova I.I., Emel'yanova A.S. Risk-factors of born small for gestational age children, morbidity and mortality structure. *Ros. Pediatr. zhurn.* 2000; 4: 50—4. (in Russian)
- Chatelain P. Children born with intrauterine growth retardation or small for gestational age: Long-term growth and metabolic consequences. *Endocrine Regul.* 2000; 34: 33—6.
- Ross M.G., Smith C.V. (Eds). *Fetal Growth Restriction*. 2015; Vol. 1: 36—43.
- Demidov V.N., Rozenfel'd B.E. The facilities of ultrasound diagnostics fetal growth restriction. *Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii*. 2000; (1): 14—9. (in Russian)
- Suhag A., Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and diagnosis. *Curr. Obstetr. Gynecol. Rep.* 2013; 2: 102—11.
- Strobino D.M., Ensminger M.E., Kim Y.J., Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 142(5): 504—14.
- Lieberman E., Gremy I., Lang J.M., Cohen A.P. Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am. J. Publ. Hlth.* 2004; 84(7): 1127—31.
- Shu X.O., Hatch M.C., Mills J., et al. Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study. *Epidemiology*. 1995; 6: 115—20.
- MacArthur C., Knox E.G. Smoking in pregnancy: effects of stopping at different stages. *Br. J. Obstetr. Gynaecol.* 1988; 95: 551—5.
- Walfisch A., Hallack M. Hypertension. In: James D.K., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B. (Eds). *High Risk Pregnancy Management Options*. Philadelphia: Elsevier; 2006: 772—97.
- Figueras F., Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis and management. *Obstetr. and Gynecol.* 2011; 204(4): 288—300.
- Baschat A.A., Galan H.L., Gabbe S.G. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe S.G., Neibyl J.R., Simpson J.L. (Eds). *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies*. Philadelphia: Elsevier; 2012: 706—41.
- Hendrix N., Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin. Perinatol.* 2008; 32(3): 161—5.
- Divon M.Y., Ferber A. Overview of causes and risk-factors for fetal growth restriction. In: Lockwood C.J., Barss V.A. (Eds). *Curr. Obstetr. Gynecol. Rep.* 2013; 2(2): 102—11.
- Adanu R.M.K. Malaria in pregnancy. In: Queenan J.T., Hobbins J.C., Spong C.Y. (Eds). *Protocols for High-risk Pregnancies: An Evidence-based Approach*. 5-th Ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
- Shiryaeva T.Yu., Knyazev Yu.A. Gormonal factors and intrauterine growth restriction. *Vrach.* 1998; 5(5): 13—7. (in Russian)
- Öng C.Y. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as predictor of pregnancy complication. *Brit. J. Obstetr. Gynaecol.* 2000; 107: 1265—70.
- Zhong Y. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat. Diagn.* 2010; 30: 293—308.
- Goetzinger K.R. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 2009; 201: 1—6.
- Poon L.C. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and preeclampsia. *Ultrasound Obstetr. Gynecol.* 2009; 33: 23—33.
- Leung T.Y. Prediction of birth weight by fetal crownrump length and maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A in the first trimester. *Ultrasound Obstetr. Gynecol.* 2008; 31: 10—4.
- Conde-Agudelo A. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Brit. J. Obstetr. Gynaecol.* 2013; 120: 681—94.
- Sato Y., Benirschke K., Marutsuka K., et al. Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases. *Histol. and Histopathol.* 2013; 28(1): 127—32.
- Paukov S.V. *The Role of Some Viruses in Development of Fetal Growth Restriction and Early Neonatal Complication of Newborn with Growth Restriction*. Diss. Moscow; 1998. (in Russian)
- Romo A., Carceller R., Tobajas J. Intrauterine growth retardation; epidemiology and etiology. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2009; 6(Suppl. 3): 332—6.
- Lausman A., McCarthy F.P., Walker M., Kingdom J. Screening, diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *J. Obstetr. Gynecol. Can.* 2012; 34(1): 17—28.
- Medvedev M.V., Yudina E.V. *Fetal Growth Restriction. [Zaderzhka vnutritrobnogo rosta ploda]*. Moscow; 1998: 50—8. (in Russian)
- Cheikh L.I., Knight H.E., Ohuma E.O. et al. Anthropometric protocols for the construction of new international fetal and newborn growth standarts: the INTERGROWTH-21th project. *Brit. J. Obstetr. Gynaecol.* 2013; 120(2): 48—55.
- Demidov V.N., Rozenfel'd B.E. The new method of ultrasound diagnostics fetal growth restriction. *Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve i ginekologii*. 2001; (3): 180—4. (in Russian)
- Savel'eva G.M., Panina O.B., Sichinava L.G. Pregnancy management. *Problemy beremennosti*. 2000; (1): 17—20. (in Russian)
- American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for performance of obstetrics ultrasound examination. *J. Ultrasound Med.* 1991; 10: 153—9.
- Sidorova I.S., Kulakov V.I., Makarov I.O. *Fetoplacental Insufficiency: Obstetrics Guidelines. [Fetoplasentarnaya nedostatochnost': Rukovodstvo po akusherstvu]*. Moscow; 2006: 436—42, 445—6. (in Russian)
- Nikiforovich I.I., Ivanyan A.N., Filipchenko T.I. Fetal growth restriction: new concepts of treatment. *Problemy beremennosti*. 2001; (3): 71—2. (in Russian)

Поступила 16.01.2016

Принята к печати 12.05.2016