

УДК 618.33 07 08(035.3)

Казанцева Е.В., Долгушина Н.В.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ
ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА***ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита*

Вес ребенка при рождении имеет очень большое значение для его развития, особенно в первый год жизни, и оказывает влияние на состояние его здоровья в последующем. В обзоре представлен современный взгляд на проблему задержки внутриутробного роста плода. Освещены вопросы патогенеза, клиники диагностики, лечения и родоразрешения при данной патологии.

Ключевые слова: *Задержка роста плода, гипотрофия плода, маловесность плодов, внутриутробное развитие.*

*Kazantseva E.V., Dolgushina N.V.***MODERN ASPECTS PATHOGENESIS, DIAGNOSIS and MANAGEMENT
OF PREGNANT WOMEN WITH FETAL GROWTH RETARDATION**

Birth weight is of great importance for its development, especially in the first year of life, and affects the state of his health in the future. The review presents the current view of the problem of intrauterine fetal growth. The questions of pathogenesis, clinical diagnosis, treatment and delivery in this pathology.

Key words: *Fetal growth retardation, fetal malnutrition, underweight fetuses in utero development.*

Последние десять лет демографическая ситуация как в России, так и в других странах характеризуется снижением рождаемости и увеличением смертности, что приводит к негативному показателю прироста населения. Снижение уровня рождаемости и возрастание показателя общей смертности взаимосвязаны и в значительной мере определяются репродуктивными потерями, к которым в настоящее время относят потерю продуктов зачатия и плодов на протяжении всего срока гестации, а также гибель детей в раннем неонатальном периоде [2, 3, 5, 6, 8, 29]. Детская смертность остается высокой, достигая 13-14%, а основной удельный вес среди умерших детей составляют новорожденные дети с перинатальной патологией [1, 2, 6, 11, 22]. Установлено, что на каждую тысячу обследованных детей только 11 являются практически здоровыми [1, 2, 5, 6, 20, 36].

Одной из серьезных проблем современной медицины является увеличение количества новорожденных с синдромом задер-

жки внутриутробного роста (СЗРП). По данным разных авторов, распространенность СЗРП составляет от 2,4 до 31,1% [11, 15, 17, 18, 29, 30, 33]. Несмотря на проводимые во время беременности лечебные и профилактические мероприятия, каждый десятый новорожденный в мире рождается с низкой массой тела. Перинатальная заболеваемость маловесных доношенных детей в 3-8 раз выше, чем у нормовесных, и занимает второе место в структуре перинатальных потерь после недоношенности [3, 11, 20, 22, 31, 33].

Согласно гипотезе Дэвида Баркера, питание плода в утробе и новорожденного в первый год жизни определяет вероятность развития гипертензии, гиперкоагуляции и гипергликемии в дальнейшем, то есть является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [24, 26, 30]. Благодаря успехам перинатальной медицины, снижение перинатальной смертности среди детей с низкой массой тела приводит к увеличению показателей детской заболеваемости. Риск развития тяжелых психонев-

рологических расстройств среди детей этой группы может достигать 12-19%. У 32,5 % детей, родившихся с СЗРП, отклонения в физическом развитии сохраняются даже к возрасту 1 года [3, 6, 11, 16, 22, 26,].

Под термином "задержка внутриутробного роста" подразумевают патологию плода, возникшую в результате влияния повреждающих факторов. СЗРП диагностируют у детей, имеющих недостаточную массу тела при рождении по отношению к их гестационному возрасту, т.е. когда масса тела ниже 10 перцентиль при данном сроке беременности матери и/или морфологический индекс зрелости отстает на 2 и более недель от истинного гестационного возраста. Синонимы: задержка внутриутробного развития плода, внутриутробная задержка развития плода, синдром задержки развития плода, гипотрофия плода, fetal - growth retardation (F-R), small for gestational age (S-A), small for date. В настоящее время термины "задержка внутриутробного развития плода" и "внутриутробная задержка развития плода" не употребляют, так как они избыточны, включают одновременно два понятия с одинаковым смыслом - "внутриутробный" и "плод".

Согласно рекомендациям ВОЗ, вес детей, родившихся с массой тела менее 2500 г, обозначается как малый вес при рождении. При этом среди детей с малой массой тела при рождении выделяют три группы: 1) новорожденные до 37 недель гестационного возраста с соответствующим данному сроку гестации ростом - недоношенные новорожденные с ростом и массой тела, соответствующими сроку гестации; 2) новорожденные до 37 недель гестационного возраста и маленькие для данного срока гестации - недоношенные новорожденные с внутриутробной задержкой роста; 3) новорожденные после 37 недель гестации и маленькие для данного срока гестации - доношенные новорожденные с внутриутробной задержкой роста.

В соответствии с МКБ-Х, синдром задержки роста плода классифицируется в следующих рубриках:

Класс XV. Беременность, роды и послеродовой период (O00-O99)

Медицинская помощь матери в связи с состоянием плода, амниотической полости и возможными трудностями родоразрешения (O30-O48).

Медицинская помощь матери при других установленных или предполагаемых патологических состояниях плода O36.

Класс XVI. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P96).

Расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода (P05-P08).

P05 Замедленный рост и недостаточность питания плода.

P07 Расстройства, связанные с укорочением срока беременности и малой массой тела при рождении, не классифицированные в других рубриках.

По данным ультразвуковой фетометрии выделяют 3 формы СЗРП: симметричную, асимметричную и смешанную.

Симметричная форма характеризуется пропорциональным уменьшением всех размеров тела плода по отношению к средним для данного срока беременности. При асимметричной форме наблюдается уменьшение только размеров живота плода по отношению к среднему для данного срока беременности (отставание более чем на 2 нед. или размер менее 5 перцентиль для данного гестационного срока), остальные размеры плода находятся в пределах физиологической нормы. Для смешанной формы характерно отставание размеров живота более чем на 2 нед. и отставание других фетометрических показателей в пределах 10-25 перцентилей. Для СЗРП характерно снижение всех антропометрических показателей ниже пределов средней нормы. Средней нормой считаются показатели в интервале от 25-го до 75-го перцентиль [4, 7, 10, 15, 18].

Шкала Ballard позволяет с точностью до 2 нед. оценить гестационный возраст детей с массой тела больше 999 г и дает наиболее точные результаты при сроке 30-42 недели. Новорожденные с СЗРП имеют более высокую оценку по этой шкале по сравнению с недоношенными новорожденными с той же массой тела [5, 11, 18, 22].

С помощью ультразвуковой фетометрии, помимо формы, можно определить степень СЗРП:

- при I степени показатели фетометрии отстают от нормативных на 2 недели;
- при II степени - на 3-4 недели;
- при III степени - более чем на 4 недели [15, 18, 20, 25].

Степень тяжести асимметричной формы СЗРП коррелирует с такими проявлениями хронической плацентарной недостаточности (ПН), как преждевременное созревание плаценты, уменьшение её толщины, а также маловодие [10, 13, 19, 27, 29].

Формирование плода с малой массой - процесс, состоящий из многих этиопатогенетических звеньев. Доказано, что степень СЗРП зависит от вида этиологического фактора, срока беременности, в котором он воздействовал на плод, а также длительности его действия [6, 10, 11, 29, 36, 37]. Этиологические факторы, приводящие к СЗРП, условно делят на: материнские, плацентарные, социально-биологические и наследственные.

К материнским факторам относят: высокий паритет родов, индуцированную беременность, тяжелые токсикозы первой половины беременности, угрозу прерывания беременности в I и II триместрах, преэклампсию, гипертонию, пороки сердца, анемию, сахарный диабет I типа, бесконтрольный прием лекарственных препаратов (бета-блокаторов, противосудорожных средств и др.), пренатальные инфекции, антифосфолипидный синдром, недостаточное и несбалансированное питание во время беременности, наличие вредных привычек у матери (курение, употребление алкоголя, наркомания), инфантилизм, а также действие на беременную вибрационных, ультразвуковых, производственных факторов, психических стрессов и т.д. [1, 6, 7, 10, 17, 24, 36].

К плацентарным факторам относят: недостаточную массу плаценты и ее структурные аномалии (инфаркты, кальциноз, фиброз, гемангиома, тромбозы сосудов, плацентит и др.) [6, 11, 13, 19, 27].

К социально-биологическим факторам относят: низкий социально-экономический уровень жизни, юный возраст беремен-

ной, проживание в высокогорной местности, проживание в экологически неблагоприятных районах, доказанное загрязнение окружающей среды поллютантами. [1, 6, 8, 28, 34, 36].

К наследственным факторам относят: материнские и плодовые генотипы. СЗРП рассматривают как одну из характерных черт трисомий по 13, 18, 21-й и другим парам хромосом, трисомию по 22-й паре аутосом, синдром Шерешевского - Тернера (45XO), триплоидию, добавочные X- или Y-хромосомы [11, 12, 37].

Независимо от этиологии, непосредственной причиной формирования задержки роста плода является ПН. Плацента является провизорным органом, обеспечивающим развитие зародыша и рождение жизнеспособного плода. Её разнообразные функции направлены на поддержание полноценного плодово-материнского обмена, включающего не только доставку плоду энергетических веществ и выведение продуктов обмена, но и защиту его от вредных влияний матери и внешней среды [13, 15, 25, 27]. Согласно современным представлениям, ПН представляет собой клинический синдром, обусловленный морфологическими и функциональными изменениями в плаценте, связанными с воздействием на неё экзо- и эндогенных повреждающих факторов [10, 15, 25, 27]. Данный синдром обусловлен комплексом нарушений плацентарного метаболизма, трофической, дыхательной, регуляторно-гормональной и других важнейших функций плаценты, при этом происходит нарушение транспорта питательных веществ (липидов, углеводов, белков и др.) и, как следствие этого, нарушается газообмен, что приводит к торможению процессов роста плода.

В I триместре беременности происходит неполноценная инвазия трофобласта в стенку спиральных артерий, вследствие чего развиваются гемодинамические нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Замедление кровотока в спиральных артериях и межворсинчатом пространстве приводит к снижению интенсивности газообмена между матерью и плодом. На

ранних сроках гестации (до 22 нед.) при недостаточно развитых механизмах саморегуляции плода (уменьшение количества клеток в гиперпластическую фазу клеточного роста) развивается симметричная форма СЗРП. Во второй половине беременности ведущим патогенетическим звеном служит нарушение маточно-плацентарного кровотока, которое приводит к хронической гипоксии, а уменьшение размеров клеток связано со снижением массы цитоплазмы самой клетки. На фоне хронической гипоксии происходит перераспределение плодового кровотока, направленное на обеспечение адекватного функционирования центральной нервной системы. При этом основной поток артериальной крови направляется к головному мозгу плода - так называемый *brain-sparing-phenomenon*. Данный феномен является отражением компенсаторной централизации кровообращения в результате перераспределения кровотока к жизненно важным органам плода. При прогрессировании плацентарной недостаточности, снижается кровоток и в мозговых артериях, развивается ишемия головного мозга плода. Одной из первых областей головного мозга, которая страдает от ишемии, является гипоталамус. Гипоксическое повреждение гипоталамической области способствует нарушению усвоения питательных веществ самим плодом и еще в большей степени приводит к развитию СЗРП. При этом, плод не только не соответствует гестационному возрасту, но у него нарушается гармоничность развития органов и тканей, скелета и мышечной массы. По мнению большинства авторов у детей с СЗРП, главным образом страдают печень, легкие, сердце, кишечник, надпочечники. Мозг отстает в развитии позже других органов, но последствия его недоразвития наиболее тяжелые [4, 9, 11, 18, 22].

Большее значение в развитии СЗРП отводится иммунным нарушениям в организме женщины, которые способствуют повреждению сосудов плаценты, вследствие чего нарушается маточно-плацентарное кровообращение. Одним из механизмов развития данной патологии является изме-

нение иммунного ответа материнского организма как в периферической крови, так и в децидуальной оболочке плаценты, что сопровождается нарушением процессов активации иммунокомпетентных клеток. Развитие данной патологии сопровождается также синдромом "перексидации" - неспецифической патофизиологической реакцией, способствующей развитию болезни. Одной из предпосылок развития СЗРП является утрата способности отдельных метаболических звеньев организма матери к детоксикации свободных радикалов, которые образуются в процессе обмена веществ во время беременности. Исходя из этого, вполне логично выглядит предположение, что в основе заболевания лежит дефицит собственных антиоксидантных систем плацентарного комплекса [7, 10, 15, 16, 28].

Для обозначения механизмов, связанных с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), в 1985г. Sies Н. был предложен термин "окислительный стресс". Он означает появление высоко реактивных продуктов с нарушением биохимических процессов в клетке, дезорганизацией клеточных микромолекул, нарушением их органных функций. Как правило, перекиси липидов образуются при ферментативном и неферментативном переокислении ненасыщенных жирных кислот. Более всех подвержены переокислению арахидоновая, линоленовая и линолевая кислоты. Повышение в клеточных мембранах продуктов ПОЛ может приводить к нарушению проницаемости клеточных мембран; в эритроцитах указанный процесс может способствовать гемолизу [10, 15, 16, 23, 32]. Активация ПОЛ в митохондриях снижает активность цитохром-С-оксидазы, ингибирует дыхание, вызывая разобщение дыхания и фосфорилирования. М. А. Brown и соавт. (1988) установили, что свободные радикалы приводят к ультраструктурным изменениям мембран, заключающимся в отделении гликокаликса от сарколеммы. Радикалы: H_2O_2 , OH^- , O_2 токсичны для эндотелиальных клеток. Они могут воздействовать на белковые молекулы мембран, вызывая конформационные изменения или снижая

устойчивость к ферментативному гидролизу. При этом могут изменять свою активность АТФ-азы, ответственные за транспорт через мембрану натрия, магния, кальция, калия и других веществ. Процессы ПОЛ в патогенезе гипоксии и ишемии связаны с развитием реперфузионного синдрома или кислородного парадокса, который развивается после нарушенной оксигенации тканей [9, 14, 20, 27, 33].

Функциональная оценка состояния плода в антенатальном периоде с использованием доплерографии, кардиомониторинга, остается одной из самых сложных задач пренатальной диагностики, от которой зависит постнатальное развитие детей. Стабильность гемодинамических процессов в единой функциональной системе мать-плацента-плод обеспечивает нормальное течение беременности.

Диагностика СЗРП возможна с помощью наружного акушерского исследования (измерение и пальпация) и ультразвукового сканирования. Скрининговым методом диагностики СЗРП служит определение высоты стояния дна матки (ВДМ), отставание которой от гестационного возраста на 1,6-2 и более сантиметра, а также отсутствие прироста в течение 2-3 недель при динамическом наблюдении даёт основание заподозрить задержку роста плода. В норме до 30 недель прирост ВДМ составляет 0,7-1,9 см в неделю, в 30-36 недель - 0,6-1,2 см в неделю, в 36 и более недель - 0,1-0,4 см [7, 15, 18, 37].

Более объективную информацию даёт ультразвуковая фетометрия, которая позволяет установить диагноз, определить форму и степень СЗРП. Ультразвуковая фетометрия должна проводиться в динамике. Оптимальный интервал между исследованиями должен составлять не менее двух недель.

Симметричная задержка роста, при которой отмечают пропорциональное уменьшение всех фетометрических показателей (размеров головы, живота, длины бедра), встречается у 10-30% беременных с СЗРП. Правильная диагностика данной формы возможна при точном знании срока беременности или при динамической эхографии, когда выявляют отставание темпов прироста фетометрических показателей. К ультразвуковым кри-

териям, значимым для выявления СЗРП, относят вычисление отношения окружности головки к окружности живота плода. При симметричной форме значения окружности головки и окружности живота у плода снижены в равной степени, поэтому это отношение имеет относительную диагностическую информативность. В таких случаях используют вычисление отношения длины бедра к окружности живота. Соотношение более 24 дает основание предположить СЗРП. Однако, симметричное отставание фетометрических показателей не всегда позволяет с уверенностью установить СЗРП, так как маленькие размеры плода (*smallfordate*) могут быть обусловлены конституциональными особенностями родителей, то есть генетически детерминированы [7, 12, 15, 18].

Асимметричная форма характеризуется отставанием размеров туловища (живота) при нормальных размерах головки и бедра и наблюдается у 70-90% беременных с СЗРП. Диагностика асимметричной формы не представляет затруднений при проведении ультразвуковой фетометрии, при этом диагностически значимым является отношение окружности головки к окружности живота плода. При асимметричной форме это отношение превышает гестационные нормы (при физиологическом развитии плода это отношение до 32 нед. превышает 1,0; на 32-34 нед. оно приближается к 1,0; после 34 нед. - ниже 1,0) [7, 15, 18, 33].

При СЗРП, независимо от формы, для определения компенсаторных возможностей плода необходимо оценить его функциональное состояние. Для диагностики функционального состояния плода используются следующие биофизические методы: определение биофизического профиля плода (БПП), который оценивается как сумма баллов определенных параметров (дыхательные движения, тонус, двигательная активность, реактивность сердечной деятельности плода на нестрессовый тест (НСТ), объем околоплодных вод); проведение модифицированного БПП, сочетающего НСТ с индексом амниотической жидкости; выполнение доплерометрии скорости кровотока в артерии пуповины (отображает состояние микроциркуляции в пло-

довой части плаценты, сосудистое сопротивление, которое играет основную роль в фетоплацентарной гемодинамике). При СЗРП на кардиотокограммах может регистрироваться снижение variability сердечного ритма, НСТ чаще будет ареактивным; БПП будет характеризоваться угнетением двигательной и дыхательной активности, снижением мышечного тонуса. При доплерометрии возможно нарушение кровотока в артерии пуповины, аорте, средней мозговой артерии, венозном протоке плода. Достаточно часто, при СЗРП определяется снижение индекса амниотической жидкости [15, 18, 25, 31, 35].

Степень СЗРП напрямую связана с метаболическими изменениями у беременных, что позволяет использовать интегральные биохимические маркеры (концентрация лактата, глюкозы, малонового диальдегида, АТФ, антиоксидантная активность крови и др.) в качестве критериев оценки состояния плода [7, 29, 33].

Тактика ведения беременности и родов при СЗРП зависит от этиологии, срока беременности, формы и степени выраженности задержки роста плода и направлена на коррекцию нарушений в системе мать-плацента-плод. Для оценки темпов роста плода и его функционального состояния на фоне проводимой терапии необходимо проводить повторные УЗИ (через 7-14 дней) с доплерометрией кровотока в системе мать-плацента-плод (каждые 3-5 дней), а также кардиомониторное наблюдение (ежедневно) [2, 15, 17, 18, 32, 35].

Беременным с СЗРП I-II степени в зависимости от клинической ситуации и выявленных изменений биохимических показателей рекомендуется проводить индивидуальную патогенетически обоснованную терапию. При неэффективности лечения (отсутствие прироста показателей развития плода в течение 2 нед.) или ухудшении состояния плода (субкомпенсированная форма ПН: систолодиастолическое отношение в средней мозговой артерии плода менее 2,2) необходимо досрочное родоразрешение независимо от срока гестации. При декомпенсированной форме ПН (СЗРП II и III степени, отсутствие диастолическо-

го компонента кровотока и/или ретроградный кровоток в артерии пуповины, выраженные признаки гипоксии плода по данным кардиотокографии) показано досрочное родоразрешение путём операции кесарева сечения [15, 16, 18, 25, 35].

Особое внимание необходимо придавать выхаживанию детей с низкой массой тела. Лечение и выхаживание таких детей требует больших финансовых затрат, высокой квалификации врачей и медсестер, обеспечения специализированной помощью. Однако опыт экономически развитых стран показывает, что эти затраты не являются напрасными. При условии рождения таких детей и выхаживания их в специализированных перинатальных центрах летальность в первые 7 суток жизни составляет не более 35 %, а 54 % среди выживших не имеют серьезных последствий [2, 5, 11, 15].

В раннем неонатальном периоде у детей родившихся с СЗРП выявляются нарушения становления тонических и рефлекторных реакций, а в последующем нередко наблюдаются неврологические нарушения от минимальных мозговых дисфункций до значительных психомоторных и соматических расстройств. Кроме того, новорожденные, родившиеся с гипотрофией, относятся к группе риска по развитию транзиторного гипотиреоза, реализации внутриутробной инфекции (вследствие относительного иммунодефицита). В зрелом возрасте у них достоверно чаще, по сравнению с родившимися без задержки роста плода, наблюдаются сердечно-сосудистые и неврологические заболевания [34, 26, 30, 35].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Айламазян Э.К. Проблема охраны репродуктивного здоровья женщин в условиях экологического кризиса / Э.К. Айламазян // Медицинский академический журнал. 2005. - Т. 5, № 2. - С. 47-58.
2. Афанасьева Н.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н.В. Афанасьева, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2004. - Т.3. - №2. - С. 7-13.

3. Афанасьева Н.В. Особенности неврологического и психологического статуса детей первых лет жизни, рождённых с синдромом задержки роста плода / Н.В. Афанасьева, И.В. Игнатко. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2003. т.2. - №4. - С. 15-19.
4. Гагаев Ч.Г. Гестограмма по Данну с учетом половой принадлежности плода / Ч.Г. Гагаев, К.К. Отарян, М.Г. Лебедева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. -2002. -№ 2. - С. 150-151.
5. Дементьева Г.М. Выхаживание глубоко недоношенных детей: современное состояние проблемы / Г.М. Дементьева, И.И. Рюмина, М.И. Фролова // Педиатрия. - 2004. - № 3. - С. 60-66.
6. Иглина Н.Г. Влияние различных факторов на протекание беременности и состояние здоровья новорожденных детей / Н.Г. Иглина, С.С. Косолап // Валеология. 2006. - № 1. - С. 28-31.
7. Клинико-биохимические критерии диагностики задержки развития плода / О. Л. Полянчикова // Акушерство и гинекология. - 2009. - N 2. - С. 34-36. - Библиогр.: с. 36 (13 назв.). - ISSN 0300-9092.
8. Комаров Г. А. Системный кризис здоровья населения и здравоохранения в России //Стандарты и качество. 2009. № 4. - С. 56-60.
9. Критическое состояние плодовой гемодинамики, факторы риска, особенности течения беременности и перинатальные исходы / А.Н. Стрижаков [и др.]: тез. докл. И сообщ. III Международный конгресс по репродуктивной медицине. - Москва, 2009. - С.117.
10. Кулаков В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. - / М.: Медицина, 2004. - 494с.
11. Логвинова И.И. Факторы риска рождения маловесных детей, структура заболеваемости, смертности / И.И. Логвинова, А.С. Емельянова // Российский педиатрический журнал. - 2000. - № 4. - С. 50-52.
12. Мачарашвили Э.Т. Прогнозирование задержки развития плода и недонашивания по генотипам матери и плода / Э.Т. Мачарашвили, В.Е. Радзинский, А.В. Иткес // Материалы VI Российского форума "Мать и Дитя": Тезисы докладов. - Москва. - 2004. С. - 129-131.
13. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести / А.Н. Стрижаков [и др.] //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2010. - Т.9 - № 2. - С. 5-11.
14. Особенности гемодинамики в системе мать-плацента-плод в ранние сроки беременности в прогнозе внутриутробной задержки роста плода / О.Б.Панина [и др.] // Вопр. гинек. акуш. и перинатол., 2002. - №3. - С. 4-9.
15. Плацентарная недостаточность: Диагностика и лечения / О.Н. Аржанова [и др.]. - Учебное пособие. - Санкт-Петербург.: Н-Л, 2001.- 32 с.
16. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. - М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2001.- 688с., илл.
17. Серов В.Н. Пути снижения акушерской патологии / В.Н. Серов // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 5. С. 8-12. 5. - С. 1-8.
18. Серов В.Н. Синдром задержки развития плода. // Русский медицинский журнал.- т. 13.- №1.- 2005. - С. 31-33.
19. Тимохина Е.В. Роль тромбофилий и ангиогенных факторов роста в патогенезе синдрома задержки роста плода / Е.В. Тимохина, Т.В. Тарабрина, У.А. Козлова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - Т.7. - № 6 - С. 50 - 54.
20. Физиология и патология плода / А.Н. Стрижаков [и др.]. - М.: Медицина, 2004. - 356 с.
21. Чистякова Г.Н. Экспрессия маркёров активации в ранние сроки беременности / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, Г.А. Черданцева // Иммунология. -2004.- №6. С. - 377-378.
22. Шабалов Н.П. Задержка внутриутробного роста и развития / Н.П. Шабалов // Неонатология. - М.: МЕДпресс-инфо, 2006. - Т. 1. - С. 88-109.

23. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality: Green-top Guideline.: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG).- 2010 Oct. 13 p. ; no. 7). London (UK), 2010.
24. Barker D.J.P.A. New model for the origins of chronic disease / D.J.P.A Barker // *Medicine, Health Care and Philosophy*, 2001. - 4(1). - P. 31-35.
25. Gerber S. Intrauterine growth restriction and absent or reverse end-diastolic blood flow in umbilical artery (Doppler class II or III): A retrospective study of short- and long-term fetal morbidity and mortality / S.Gerber, P.Hohlfeld, F. Viquerat // *Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006.- May 1;126(1):6-20.
26. Gortner L. Intrauterine growth restriction and risk for arterial hypertension: a causal relationship? / L. Gortner // *J Perinat Med*, 2007.- Jul 12.
27. Jansson T. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches / T.Jansson, T.L. Powell // *Clin Sci*, 2007.- Jul.113(1):1-13.
28. McCarthy FP. Don't forget increased risk of fetal growth restriction / FP. McCarthy, AS. Khashan, E. Quigley // *BMJ*, 2009.- Mar 17;338:b1069. doi: 10.1136/bmj.b1069.
29. Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction / Mook-Kanamori D.O., [et al].-*JAMA*. 2010 Feb 10; 303(6):527-34.
30. Shankaran S. Fetal origin of childhood disease: intrauterine growth restriction in term infants and risk for hypertension at 6 years of age / S. Shankaran, A. Das, CR. Bauer / *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006.- Sep.:160(9):977-81.
31. Spinillo A. Prognostic value of umbilical artery Doppler studies in unselected preterm deliveries / A. Spinillo, L. Montanari, C. Bergante // *Obstet Gynecol*. 2005.- Mar.105(3):613-20.
32. The effectiveness of docosahexaenoic acid during pregnancy affect gestational age and fetal growth: a randomized, double-blind: Placebo-controlled study in Mexico / Ramakrishnan U. [et al] // *Food Nutr Bull*. 2010.- Jun, 31 (2): S108-16.
33. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus: Green-top Guideline.: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG).- 2002. no. 31. London (UK), 2002.
34. Thornton JG. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial / JG. Thornton, J. Hornbuckle, D. J. Spiegelhalter // *Lancet*. - 2004.- Aug 7-13;364(9433):513-20.
35. Tideman E. Cognitive function in young adults following intrauterine growth restriction with abnormal fetal aortic blood flow / E. Tideman, K. Marsal, D. Ley // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007.-Jun.29(6):614-8.
36. Valcamonico A. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: An analysis of prognostic factors / A. Valcamonico, P. Accorsi, C. J. Sanzeni // *Matern Fetal Neonatal Med*. 2007.- Jun.20(6):465-71.
37. Vergani P. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery / P. Vergani, N. Roncaglia, A. Locatelli // *Am J Obstet Gynecol*. 2005.- Sep.193 (3 Pt 2):1213-8.