

# Задержка роста плода – диагностика и лечение

**Институт акушеров и гинекологов Ирландского Королевского Врачебного Колледжа и Директорат клинической стратегии и программ Исполнительной службы здравоохранения**

Версия: 1.1 Дата публикации: март 2014 г.

Руководство № 28. Дата пересмотра: март 2017 г. *Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурьяк*

## 1. История изменений

Дата пересмотра: март 2017 г.

## 2. Основные рекомендации.

1.1. Для оценки факторов риска задержки роста плода (ЗРП) следует всесторонне изучить медицинскую и акушерскую историю каждой пациентки, обращающейся по поводу антенатального ухода, в идеале до наступления 14-й недели беременности. Кроме того, определение предполагаемой даты родов (ПДР) должно происходить во время этого посещения, основываясь на менструальной истории или, предпочтительнее, на данных ультразвуковой диагностики.

1.2. При обращении для каждой женщины следует рассмотреть вопрос о создании индивидуальной диаграммы роста плода, которая может помочь в интерпретации измерений роста плода и сонографической оценки массы плода на протяжении всей беременности.

1.3. При наличии значимых факторов риска развития ЗРП рекомендуется последовательное измерение роста плода, объема амниотической жидкости и пупочной артерии с 26-й недели беременности с интервалом от 2 до 4 недель до родов.

1.4. При наличии значимых факторов риска развития ЗРП для профилактики рекомендуется использовать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (НДА) до 16-й недели беременности. Лечение низкомолекулярными гепаринами (НМГ) должно рассматриваться индивидуально и обсуждаться с опытным врачом.

1.5. Женщины с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе (то есть перинатальная смерть, ЗРП, приведшая к преждевременным родам в сроке <34 недель, прерывание беременности в среднем триместре или повторное прерывание беременности, значительная медицинская сопутствующая патология) должны наблюдаться в клинике с регулярным сонографическим обследованием (Рекомендации 3).

1.6. Все женщины должны пройти всестороннюю оценку анатомии плода (специалистом по УЗИ или врачом, имеющим опыт УЗИ) между 20-й и 22-й неделями беременности, чтобы исключить структурные аномалии и оценить маркеры хромосомных аномалий. Направление к специалисту по фетальной медицине должно происходить по местному протоколу.

1.7. Клиническая оценка размера плода должна проводиться при каждом посещении. Измерение роста (ИР) должно быть записано в см и внесено в индивидуальную карту при ее наличии. Пациентка направляется на сонографическое обследование при подозрении на ЗРП или возникновении новых факторов риска.

1.8. Клиническая оценка размера плода может быть затруднена у женщин с множественными фибромиомами или с увеличенным индексом массы тела. В этом случае следует использовать сонографическую оценку массы плода.

1.9. Критерии для диагностики ЗРП включают предполагаемую массу плода (ПМП) <10-го персентилля по данным УЗИ. В частности, РВП <3-го персентилля и/или аномальный кровоток при доплеровском исследовании в артериях

пуповины (АП) значительно увеличивают риск неблагоприятного перинатального исхода.

1.10. Биометрию плода следует проводить не чаще чем каждые 2 недели.

1.11. Как только диагностируется ЗРП, рекомендуется назначение измерения роста плода раз в 2 недели. Кроме того, следует провести доплеровское исследование в артериях пуповины и объема амниотической жидкости.

1.12. Если доплеровское исследование артерии пуповины демонстрирует повышенную резистентность (индекс пульсации >95-го персентилля), сонографическое наблюдение следует проводить с интервалом в неделю или чаще, если это будет сочтено необходимым лечащим врачом.

1.13. Могут быть проведены дополнительные доплеровские измерения, такие, как оценка средней мозговой артерии (СМА) или венозного протока (ВП), однако они не должны использоваться как показания к родоразрешению.

1.14. Если в артериях пуповины отсутствует конечный компонент диастолического кровотока до наступления 34-й недели беременности, рекомендуется ежедневный мониторинг, проведение дважды в неделю доплеровского исследования АП и оценки объема амниотической жидкости. Во многих случаях это может потребовать госпитализации в больницу, чтобы обеспечить выживание плода. Необходимо ежедневное наблюдение консультирующим врачом.

1.15. Если в АП есть обратный диастолический кровоток (до 30 недели беременности), рекомендуется госпитализация в больницу с ежедневным мониторингом, проведением доплера АП и оценки объема амниотической жидкости три раза в неделю. Для определения жизнеспособности плода и назначения дальнейшего лечения необходима консультация специалиста по фетальной медицине.

1.16. В случаях отсутствия конечного компонента диастолического кровотока роды следует проводить не позднее 34-й недели беременности. Более ранние роды могут быть показаны в случаях недостаточного роста плода в интервалах между измерениями или ухудшения сонографических показателей (доплер, околоплодная жидкость).

1.17. В случаях реверсного кровотока роды должны проводиться не позднее 30-й недели беременности. Более ранние роды могут быть показаны при ухудшении сонографических показателей.

1.18. Назначение пренатальных кортикостероидов для созревания легких плода следует проводить между 24<sup>+0</sup> и 34<sup>+0</sup> неделями беременности, но может применяться до 38<sup>+0</sup> недели в случае планового кесарева сечения. Стероиды следует назначать согласованно. Не рекомендуется использовать несколько курсов стероидов.

1.19. Решение относительно оптимальных сроков родов должно приниматься на индивидуальной основе и может потребовать участия опытного специалиста по акушерству или фетальной медицине, в частности, при тяжелой, очень ранней ЗРП.

1.20. В случае ограниченного ЗРП (ПМП <10-го персентилля и нормальный доплер АП) роды могут быть отложены до 37-й недели и даже до 38–39-й недели беременности.

1.21. Сульфат магния для нейропротекции плода следует

вводить до 32-й недели гестации в соответствии с Национальным руководством № 23.

1.22. Способ родоразрешения должен обсуждаться на индивидуальной основе, но кесарево сечение предпочтительно при наличии изменений при доплеровском исследовании или при очень преждевременных родах.

1.23. Если применяется индукция родов у женщин с аномальным доплером в АП, после начала схваток необходимо проводить непрерывную кардиотокографию с готовностью к проведению немедленного кесарева сечения.

1.24. У всех новорожденных с ЗРП следует регистрировать рН артериальной и венозной крови.

1.25. Во всех случаях, когда ЗРП диагностируется пренатально или при рождении, настоятельно рекомендуется гистопатологическое исследование плаценты, чтобы понять причины возникновения и для планирования действий при последующих беременностях.

1.26. Женщинам, родившим ребенка с задержкой развития в термине <34 недели беременности, следует предлагать постнатальное консультирование, гистологическое исследование плаценты и проведение исследований для выявления причин возникновения ЗРП, таких, как скрининг тромбофилии.

1.27. Планирование будущих беременностей и профилактические меры (в частности, прекращение курения, лечение ацетилсалициловой кислотой) должны быть внесены в историю болезни и обсуждены с матерью. Учитывая, что риск повторного ЗРП составляет приблизительно 25%, следует поощрять раннее наблюдение у врача при последующей беременности.

### 3. Цели и сферы применения

Это руководство в первую очередь предназначено для акушеров, стажеров и акушерок, работающих в Ирландии, но также может быть полезно женщинам и их партнерам, врачам общей практики и комиссарам здравоохранения. Целью этого руководства является стандартизация и улучшение дородового ухода за беременными с внутриутробной ЗРП на основе наилучшего подхода к клинической практике, основанного на фактических данных.

В этом руководстве не рассматриваются:

- Лечение ЗРП с хромосомными и/или структурными аномалиями.
- Лечение ЗРП при многоплодной беременности.
- Лечение ЗРП при беременности на сроках, которые считаются нежизнеспособными (то есть срок вынашивания <24 недель и предполагаемая масса плода <500 г).

Это руководство предназначено для помощи в принятии клинических решений. Учитывая сложность и неоднородность клинической проблемы, в отдельных случаях медицинский работник, после тщательного рассмотрения, может принять решение не следовать этому руководству, если он считает это лучшим для пациента.

### 4. Глоссарий

Учитывая несоответствия терминологии и определений, используемых для описания субоптимального роста внутриутробно, будут использоваться следующие термины для целей настоящего руководства:

- **Задержка роста плода (ЗРП)** – будет использоваться в качестве общего термина для описания плодов с ПМП <10-го перцентиля.
- **Малый плод для гестационного возраста (МГВ) или ограниченная ЗРП** – будут использоваться для описания физиологически малого плода (то есть ПМП <10-го перцентиля, нормальный объем амниотической жидкости и нормальная доплеровская пуповинная артерия).

- **Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР)** – будет использоваться для описания патологически малого плода (то есть РМП <10-го перцентиля, олигогидрамнион, аномальные результаты доплеровского исследования АП и/или ПМП <3-го перцентиля).

### 5. Предпосылки

*Определение, диагностика и перинатальные исходы ЗРП*

Задержка роста плода (ЗРП) является общей и сложной клинической проблемой, которая создает значительные риски заболеваемости. В дополнение к инфекционным заболеваниям и врожденным порокам развития ЗРП был идентифицирован как основная причина перинатальной смертности (Manning et al., 2013).

Внутриутробная задержка роста плода затрагивает до 10% беременностей и часто упоминается как малый для гестационного возраста (МГВ), задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) или задержка роста плода (ЗРП) в непосредственной и запутанной манере. Традиционно предполагаемая масса плода (ПМП) или окружность живота (ОЖ) ниже 10-го перцентиля вызывают опасения по поводу субоптимального внутриутробного роста, однако различие между нормальным и патологическим ростом часто не может быть надежно установлено на этих основаниях. Кроме того, приблизительно 70% плодов ниже 10-го перцентиля имеют нормальный перинатальный исход (Lees et al., 2013). Риск неблагоприятного исхода пропорционален степени ограничения роста, причем те из них, у которых ОЖ ниже 3-го перцентиля и/или наблюдаются аномальные значения при доплеровском исследовании артерии пуповины (АП), подвергаются наибольшему риску заболеваемости или смертности (Unterscheider et al., 2013). Кроме того, анализ траекторий роста плода был определен как важный фактор в дифференциации между физиологическим МГВ и патологическим ЗВУР (Barker et al., 2013).

Субоптимальный рост плода связан с неблагоприятными краткосрочными и долгосрочными последствиями. Неонатальные осложнения включают гематологические и метаболические проблемы и нарушенную терморегуляцию. Кроме того, к перинатальной заболеваемости добавляются внутрижелудочковые кровотечения, некротизирующий энтероколит, судороги, сепсис, респираторный дистресс-синдром, ретинопатия недоношенных и неонатальная смерть.

Наряду с серьезным перинатальным воздействием последствия ЗРП могут проявляться во взрослой жизни в виде метаболических заболеваний, возникающих в результате пренатального перепрограммирования и послеродового компенсационного догоняющего роста. В настоящее время установлено, что неблагоприятная внутриутробная среда увеличивает риски возникновения заболеваний в зрелом возрасте, таких, как метаболический синдром, гипертония, резистентность к инсулину и сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца и инсульт (Barker et al., 1990, 1993).

*Аntenатальная диагностика и распознавание факторов риска*

Аntenатальная диагностика ЗРП вызывает особую озабоченность, учитывая, что в настоящее время только одна треть таких беременностей диагностируется пренатально (Chauhan et al., 2013; McCowan et al., 2010). Пальпация брюшной полости и измерение высоты стояния дна матки (ВДМ) имеют слабую чувствительность и специфичность. Однако они являются единственными доступными методами физического обследования. Повторяющееся сонографическое измерение ПМП нецелесообразно для всех беремен-

ностей, поэтому измерение ВДМ можно использовать в качестве первичной оценки гестационного срока беременности (Rondo et al., 2003) или массы плода (Mongelli et al., 2004). Чаще всего оно используется для скрининга роста плода.

Проспективное, нерандомизированное контролируемое исследование 1272 пациентов (Gardosi et al., 1999) выявило повышение шансов обнаружения ЗРП по индивидуальным диаграммам ВДМ (48% против 29%, коэффициент шансов 2,2, 95% доверительный интервал 1,1–4,5) с уменьшением ложноположительных оценок. В другом исследовании измерение ВДМ в см и нанесение рисунка на индивидуальной диаграмме показывает улучшенное, но все же низкое обнаружение ЗРП антенатально по сравнению с обычными методами – 36% против 16% (Wright et al., 2006). Эта тревожно низкая частота обнаружения ЗРП приводит к значительному увеличению риска неблагоприятных перинатальных исходов для таких беременностей. В частности, беременность с нераспознанной ЗРП более чем в 8 раз повышает риск мертворождения по сравнению с беременностью без ЗВУР (19,8 против 2,4/1000 родов) (Gardosi et al., 2013). Поэтому представляется разумным рассмотреть возможность использования индивидуальных стандартов, которые могут помочь в интерпретации результатов клинической оценки.

Важнейшее значение имеет распознавание факторов риска, которые могут приводить к субоптимальному росту плода в утробе матери. ЗРП является проявлением лежащих в его основе плацентарных, фетальных, наследственных и экологических причин и, следовательно, представляет собой гетерогенное состояние.

#### *Сонографические исследования*

Сонографическое исследование, в частности доплер, беременностей с ЗВУР играет решающую роль для улучшения перинатальных результатов путем увеличения пренатальной выживаемости и своевременных родов. В рандомизированных контролируемых исследованиях очень мало данных для того, чтобы выбрать оптимальную тактику для схем родового наблюдения при беременности с ЗРП (Grivell et al., 2012). В частности, ни одно одиночное обследование не дает достаточно данных для прогнозирования результатов ЗВУР, и поэтому рекомендуется комбинация исследований для тщательной оценки плодов с задержкой развития.

#### *Биометрия, популяция и индивидуальная оценка массы плода*

Оценка с помощью ультразвука назначается при подозрении на небольшой размер плода. Формула Хадлока является наиболее широко распространенным методом оценки массы плода с использованием комплексного сонографического измерения головы плода, брюшной полости и бедренной кости (Hadlock et al., 1985). ПМП ниже 10-го перцентиля относится к субоптимальному росту плода. На оценку массы плода также влияет ультразвуковое оборудование, опыт оператора, его подготовка и компетентность. Кроме того, любая интерпретация массы плода в отношении гестационного возраста основывается на точном датировании срока беременности.

Индивидуализация роста плода учитывает вариации материнской конституции (этничность, рост, масса тела, соответствие) и была предложена для более подходящей идентификации ЗРП (Gardosi et al., 1992). Индивидуальный стандарт роста был разработан с использованием данных о беременности более 11 000 женщин в Ирландии (Unterscheider et al., 2013). Полезность индивидуализации массы плода в условиях Ирландии подтверждается при анализе 1,116 PORTO эмбрионов с ПМП <10-го перцентиля. Если бы в первоначальном

исследовании использовались индивидуальные нормы, 28% случаев не были бы обозначены как ЗРП, что также привело бы к улучшению выявления младенцев с риском неблагоприятного перинатального исхода (ОР=1,25). Этот вывод согласуется с другими исследованиями, посвященными этому вопросу (Figueras et al., 2007; Groom et al., 2007; McCowan et al., 2005).

Дополнительные данные ультразвука, такие, как подробная информация об анатомии плода, морфологии плаценты, объеме амниотической жидкости и АП, могут помочь в дифференциации между физиологическим и патологическим ЗРП. Если имеются указания на какие-либо дополнительные сонографические отклонения, такие, как полигидрамнионы/ангидрамниозы, структурные аномалии или другие маркеры, направление к специалисту по фетальной медицине проводится в соответствии с местным протоколом.

Как только была диагностирована ЗРП, должно быть назначено последовательное измерение роста плода с оценкой амниотической жидкости и доплером АП раз в 14 дней. В дальнейшем рекомендуется последовательное отслеживание роста. Этот подход полезен, поскольку он позволяет изучать график роста, что еще большее способствует дифференциации физиологического и патологического ЗРП (Barker et al., 2013). Измерение биометрии с менее чем двухнедельными интервалами не рекомендуется из-за ограничений и диапазона ошибок ультразвука и скоростью роста плода. Кроме того, единичная оценка биометрии в третьем триместре не улучшает перинатальный исход и поэтому не рекомендуется, если не назначена по клиническим показаниям (Bricker et al., 2008).

#### *Доплеровское исследование*

В дополнение к оценке биометрии в различных исследованиях были описаны доплеровские картины отклонений у плодов с ЗВУР, помогающие пониманию базовой патофизиологии и оптимизации стратегии ведения и назначению оптимальных сроков родов.

Допплер АП широко используется в качестве основного инструмента оценки ЗВУР (Alfirevic et al., 2010). Несколько исследований способствовали пониманию доплеровских изменений, происходящих при ЗВУР. Однако эти исследования были либо ретроспективными, либо имели небольшое количество пациентов. Кроме того, важно отметить, что на самом деле большинство из этих работ описывают изменения, которые относятся к доплеровским аномалиям внутри популяции плодов с ЗВУР, а не к предсказательным факторам для отдельных плодов. Поэтому представляется правдоподобным, что такие данные не могут быть фактически применены к последовательному наблюдению за отдельным плодом в клинической практике (Unterscheider et al., 2013).

В качестве многообещающего предиктора преэклампсии (ПЭ) и ЗРП было предложено доплеровское исследование маточной артерии (МА), в частности, сохранение наполнения МА или индекса пульсации (PI) >95-го перцентиля. Было установлено, что этот подход не имеет большого значения для беременных с низким уровнем риска и лучше подходит для прогнозирования ПЭ, но с умеренной чувствительностью (Snossen et al., 2008). Поэтому доплеровское исследование МА не рекомендуется, в частности, при отсутствии полезных методов лечения.

Как указывает клиническое руководство SMFM по доплеровским исследованиям ЗВУР, существует большое разнообразие доплеровских изменений в пуповинной, средней мозговой артерии (СМА) и венозного протока (ВП). Цереброплацентарное отношение (ЦПО) оценивается с использованием доплера СМА и рассчитывается путем деления индекса пульсации СМА на индекс пульсации АП с нормаль-

ным значением  $>1$ . ЦПО  $<1$  означает перераспределение кровотока с повышенным притоком крови к мозгу плода и рассматривается как адаптивный ответ на субоптимальную внутриутробную среду. Проспективные данные исследования PORTO показали, что повышение кровотока в головном мозге тесно связано с неблагоприятными перинатальными исходами и что интеграция оценки ЦПО может быть полезной (специфичность 87%, чувствительность 61%). В качестве более точного предиктора ухудшения состояния плода с ЗВУР было предложено доплеровское исследование вен, в частности D-доплер. Хотя некоторые авторы предложили использование доплера ВП для принятия решения о родах, его использование ограничено, поскольку отклонения ВП проявляются только у небольшого числа плодов с ЗВУР, обычно требующих родоразрешения (Ferrazzi et al., 2002; Би-лардо и др., 2004).

На сегодня по-прежнему отсутствуют рандомизированные исследования, доказывающие роль дополнительного доплеровского исследования СМА и ВП при менеджменте ЗВУР. Рандомизированное исследование TRUFFLE представляет собой трехъярусное интервальное исследование, оценивающее роль ВП в определении сроков родов. Ожидается, что в ближайшее время будут опубликованы основные результаты этого исследования, которые могут изменить взгляды на роль доплера в менеджменте ЗВУР (Lees et al., 2005; 2013).

#### Кардиотокография (КТГ)

Учитывая, что ни один индивидуальный тест не может точно спрогнозировать перинатальный исход, состояние плода часто оценивается при помощи нескольких методов. КТГ широко применяется в качестве основного метода антенатального мониторинга плода для оценки его текущего состояния. КТГ хотя и является высокочувствительным методом, имеет 50% ложноположительную долю при прогнозировании неблагоприятного исхода (Evertson et al., 1979). Кроме того, мета-анализ (Pattison et al., 2000) не продемонстрировал полезного эффекта от его применения при беременностях с высоким риском для снижения перинатальной смертности. КТГ полезно при обнаружении острой гипоксии, но плохо выявляет хроническую гипоксию. Тем не менее нормальные результаты КТГ значительно чаще сопровождаются нормальными родами и нормальным перинатальным исходом, чем аномальные результаты. Использование компьютерной КТГ (Dawes et al., 1992) считается более надежным, объективным и точным, чем визуальный осмотр (Bracero et al., 1999).

#### Биофизический профиль (БФП)

Сочетание биофизических тестов с доплеровским ультразвуком может помочь улучшить прогноз неблагоприятных исходов и определить термин родоразрешения до того, как произойдет гибель плода. Оценка БФП является неинвазивным тестом для определения состояния плода (Manning et al., 1980). Аномальный балл является предиктором значимой ацидемии плода (Manning et al., 1995). БФП объединяет 5 параметров, чтобы получить максимум 10 баллов (0 – ненормальный, 2 – нормальный):

- Измерение амниотической жидкости
- Фетальные дыхательные движения
- Движения тела плода
- ЧСС плода
- КТГ (в общем случае, если все сонографические переменные в норме, КТГ может быть исключен. При этом максимальный балл составит 8 из 8).

Обычно для проведения БФП требуется менее 5 минут (Manning et al., 1981). Однако параметры профиля зависят

от цикла сна плода. Таким образом, должно происходить непрерывное наблюдение в течение не менее 30 минут до того, как переменная может быть определена как отсутствующая (ненормальная). Добавление проведения БФП к доплеровскому ультразвуку может улучшить распознавание плодов с повышенным риском неблагоприятных неонатальных исходов, но данных проспективных рандомизированных исследований недостаточно. После оценки результатов родоразрешения показано при баллах  $\leq 4/10$ , и тщательное наблюдение и рассмотрение необходимости родоразрешения должны проводиться при баллах  $\leq 6/10$ . Также важно признать ограниченность применения БФП для информирования о состоянии плода при недоношенных беременностях с ЗРП.

#### Сроки и методы родоразрешения

Менеджмент ЗРП в части оптимального срока родов, в частности, при тяжелой ЗРП и значительной недоношенности, требует тщательного соблюдения клинического баланса между риском рождения мертвого плода из-за задержки родов и ятрогенной недоношенностью, потенциально вызывающей значительную заболеваемость или неонатальную смерть при преждевременном вмешательстве. Сроки родов должны быть индивидуализированы в зависимости от предполагаемой основной причины ЗРП. В некоторых случаях оптимальный способ родов определяется после междисциплинарного консилиума с участием специалистов по фетальной медицине.

Основными целями продления внутриутробного срока являются:

- предотвращение смертности (24–26 недель)
- выживание (26–28 недель)
- предотвращение заболеваемости (28–30 недель)
- донашивание ( $>30$  недель).

Важными детерминантами перинатального исхода являются гестационный возраст и масса тела при рождении с наилучшими перспективами интактной выживаемости при массе более 800 г и сроках беременности более 29 недель (Baschat et al., 2007). Поэтому время родов зависит от степени задержки роста и гестационного возраста при установлении диагноза. Дополнительная информация об интервальном росте, объеме амниотической жидкости, доплере АП, БФП и КТГ также важны для определения оптимальных сроков родов.

#### Ограниченная ЗРП

В случае ограниченной ЗРП (биометрия  $<10$ -го перцентиля, нормальный объем амниотической жидкости и нормальный доплер пуповинной артерии) разумно откладывать роды, до крайней меры, до 37-й недели или даже до 38–39-й недели беременности. Исследование внутриматочного роста плода, не соразмерного срокам (DIGITAT), сравнивало индукцию родов и выжидательное лечение у 650 женщин с подозрением на ЗВУР между  $36^{+0}$  и  $41^{+0}$  неделями беременности. Результаты были сопоставимы по сравнению с общей неонатальной заболеваемостью (5,3% против 6,1%) и общей долей кесарева сечения (14% против 13,7%). Интересно, что младенцы в выжидательной группе чаще имели массу тела при рождении  $<3$ -го перцентиля по сравнению с группой с индуцированными родами (30,6% против 12,5%). Это предполагает, что у значительной части плодов в выжидательной группе была сильнее выражена ЗВУР, и является убедительным аргументом в пользу индукции родов после диагностирования ЗВУР. Авторы делают вывод о том, что, по-видимому, «эквивалентный эмбриональный и материнский результат для индукционного и выжидательного метода у женщин с подозрением на ЗВУР указывает на то, что оба подхода приемлемы» (Boers et al., 2007; 2012).

Учитывая повышенный риск мертворождения (ОР 2,3) при беременности с ЗРП после 37-й недели (Trudell et al., 2013), индукцию родов или кесарево сечение следует проводить в период между 37-й и 38-й неделями. Это относится, в частности, к плодам <3-го персентиля, для которых в 7 раз выше риск мертворождения, чем для плодов между 5-м и 10-м персентилями (Pilliod et al., 2012).

#### Осложненная ЗРП

Аномальный доплер пуповинной артерии при ЗРП дает наивысший риск перинатальной заболеваемости и смертности, и этот повышенный риск существует независимо от гестационного срока при родах (Unterscheider et al., 2013). Поэтому в случаях осложненной ЗРП (биометрия <10-го персентиля с аномальными значениями доплера пуповинной артерии, такими, как индекс повышенной пульсации >95-го персентиля, нулевой или реверсный диастолический кровоток) для предотвращения респираторной недостаточности следует своевременно вводить антенатальные кортикостероиды между 24<sup>+0</sup> и 34<sup>+0</sup> неделями.

Существует растущее число доказательств и данных по долгосрочным последствиям, позволяющих рекомендовать продолжение введения стероидов даже после 36-й недели для профилактики неонатальной респираторной заболеваемости после планового кесарева сечения (Stutchfield et al., 2005; 2013). В этом многоцентровом рандомизированном исследовании доля госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОИТН) с респираторной недостаточностью была ниже у младенцев, получавших стероиды за 48 часов до родов, и этот эффект наблюдался для 37 недель (11,4% против 5,2%), 38 недель (6,2% против 2,8%) и 39 недель (1,5% против 0,6%). Авторы заключают, что антенатальные стероиды следует назначать при плановом кесаревом сечении на 37–38-й неделе беременности.

В рандомизированном исследовании по ограничению роста (GRIT) сравнивали немедленные и отсроченные роды между 24-й и 36-й неделями беременности с учетом выживания до выписки из стационара и факторов развития в возрасте двух лет. GRIT обнаружило, что когда акушеры были не уверены в сроках родов, они были готовы ждать 4 дня. Результаты в соответствующих группах были сопоставимы по смертности до выписки (10% против 9%). Не было выявлено никакой явной пользы как от немедленных, так и от отсроченных родов с тенденцией к большей инвалидности в группе с немедленными родами (5% против 1%).

В случаях повышенной резистентности в АП разумно проводить сонографическое наблюдение с недельным интервалом или чаще, если это будет сочтено лечащим врачом необходимым. Роды следует назначать на 37-й неделе, а индукция родов возможна при тщательном КТГ-контроле после начала схваток и родов (Hornbuckle et al., 2000).

При нулевой или реверсном кровотоке в АП роды следует проводить раньше. При этом пациенты должны быть обеспечены ежедневным КТГ-обследованием. В большинстве случаев это потребует госпитализации, хотя некоторые лечебные заведения имеют возможность проводить ежедневную КТГ как амбулаторную процедуру. После введения кортикостероидов роды должны произойти не позднее 34-й недели в случаях нулевого кровотока и не позднее 30-й недели – в случаях реверсного. Если в отношении оптимального срока родов существует неопределенность, необходимо провести консультации со специалистами по фетальной медицине и неонатологами для назначения лечения и определения сроков родов.

Сульфат магния, который первоначально использовался для профилактики и лечения судорог у женщин с ПЭ, явля-

ется эффективным фетальным нейропротекторным средством при введении до 32 недель беременности и должен назначаться в соответствии с руководством № 23.

#### Исследования – дородовые и послеродовые

Учитывая связь ЗВУР с генетическими синдромами, анеуплоидией и внутриутробными инфекциями, тщательная и подробная оценка анатомии плода имеет важное значение для определения основной причины ЗРП. При наличии сопутствующих структурных нарушений, полигидрамниона или других маркеров рекомендуется обратиться к специалисту по фетальной медицине, поскольку могут быть оправданы амниоцентез и/или TORCH-скрининг.

Плацентарная патология, такая, как материнские и эмбриональные сосудистые повреждения, аномалии развития плаценты или воспалительные поражения, связывается с неблагоприятными результатами беременности, включая ЗРП, преждевременными родами и мертворождением (Redline, 2008). Оценка плаценты, пуповины и плодного пузыря может дать важное представление о внутриматочной среде и объяснить происхождение ЗРП. Знание этиологии ЗРП помогает менеджменту при последующих беременностях, учитывая, что некоторые из патологий, как правило, повторяются. Чтобы проиллюстрировать важность плацентарной гистопатологии и ее применения в клинической практике, приводим несколько примеров:

- Неинфекционный хронический плацентит неизвестной этиологии связан с ожирением матери и имеет тенденцию к повторению в последующих беременностях. Существует неопределенность в отношении профилактики, однако в таких случаях может назначаться лечение НДА.
- Фетальная тромботическая васкулопатия была описана в сочетании с родительскими тромбофилиями, и поэтому может быть показано тестирование на тромбофилию у обоих родителей.
- Массивное осаждение фибрина и плацентарные инфаркты редки и, как полагают, обусловлены материнской мальперфузией, гиперкоагуляцией и травмой трофобласта. Они повторяются в 50% случаев.
- Плацентарные инфаркты связаны с аномалиями развития плаценты. Лечение НМГ потенциально улучшает плацентацию и результаты беременности (Kingdom et al., 2011; Dodd et al., 2013).

#### Риск повторения и стратегия профилактики

Для женщин, которые рожали детей с ЗРП при первой беременности, значительно повышен риск рецидива ЗРП. Эта информация имеет важное значение для консультирования пациентов и соответствующего ухода при последующей беременности. Риск рецидивов был количественно оценен в большом проспективном исследовании с участием 259 481 беременной, которые в течение периода исследования выносили 2 последовательные одноплодные беременности (Voskamp et al., 2013). В этом исследовании частота ЗРП составляла 5% (определялась как масса тела при рождении ниже 5-го персентиля), риск рецидивирующей ЗРП составлял 23%, и этот показатель был значительно выше по сравнению с женщинами, которые родили нормально развитого младенца при первой беременности (3,4%).

К сожалению, не было обнаружено, что какие-либо конкретные вмешательства или методы лечения уменьшают тяжесть задержки внутриутробного роста плода. Профилактические стратегии включают изменение факторов образа жизни, таких, как прекращение курения и диетологические рекомендации по питанию. В зависимости от основной причи-

ны ЗРП можно рассматривать лечение НДА при ЗРП вследствие плацентарных причин, материнской гипертензивной болезни или при антифосфолипидном синдроме. Наибольший защитный эффект ацетилсалициловой кислоты проявляется, когда ее применение начинали до 16-й недели беременности (Vujold et al., 2010; Roberge et al., 2013). Предварительные данные показали, что использование низкомолекулярного гепарина (НМГ) у женщин с особенно высоким риском развития осложнений беременности из-за плацентарной дисфункции может значительно снизить риск перинатальной смертности, преждевременных родов и низкой массы тела при рождении. Лечение НМГ может быть многообещающим методом для профилактики этих осложнений, хотя полные данные по новорожденным до сих пор отсутствуют (Dodd et al., 2013; Kingdom et al., 2011).

## 6. Методология

Был проведен поиск по текущим международным руководствам в Канаде, Великобритании и США. Кроме того, в Medline искали литературу, опубликованную до 10 ноября 2013 года. Выбор статей был ограничен публикациями на английском языке. Используемыми поисковыми словами были: «задержка роста плода», «ЗВУР», «МГВ», «доплеровское наблюдение», «перинатальная заболеваемость» и «смертность». Были изучены соответствующие мета-анализы, систематические обзоры, интервальные и обсервационные исследования.

## 7. Клинические рекомендации

*Как лучше определить задержку развития?*

- Критерии для диагностики ЗРП включают ПМП <10-го персентиля при ультразвуковом исследовании на основе точных измерений, признавая при этом ограниченность данного критерия для прогнозирования перинатального исхода (70% плодов в этой когорте будут без патологий).
- В частности, ПМП <3-го персентиля и/или аномальные данные доплеровского исследования артерий пуповины значительно увеличивают риск неблагоприятного перинатального исхода.
- Дополнительные проблемы могут быть связаны с недостаточным интервальным ростом при оценке биометрии (даже если ПМП >10-го персентиля).
- Использование индивидуальных стандартов массы плода с учетом вариации конституции матери (этническая принадлежность, рост, масса тела) улучшает диагностику ЗРП.

*Как лучше всего определить плод с задержкой развития?*

- Пальпация брюшной полости и измерение высоты стояния дна матки (ВДМ) имеют слабую чувствительность и специфичность. Однако они являются единственными доступными физикальными методами обследования.
- Измерение ВДМ в см и построение индивидуальной диаграммы показывают лучшее по сравнению с обычными методами, но все же низкое атенатальное обнаружение ЗРП.
- Ультразвуковые измерения показаны при подозрении на небольшой размер эмбриона. Эти измерения должны проводиться на соответствующем оборудовании врачом, который имеет опыт сонографических исследований.
- При наличии значимых факторов риска развития ЗРП последовательная оценка роста плода рекомендуется с 26 недель беременности с интервалом от 2 до 4 недель до момента рождения.

*Какая терминология используется?*

- Термин «ЗРП» можно использовать в качестве общего термина для описания плодов с ПМП <10-го персентиля.
- Термины «МГВ» или «ограниченная ЗРП» можно использовать для описания физиологически малого плода (то есть ПМП <10-го персентиля с нормальным объемом амниотической жидкости и нормальным доплером АП).
- Термин «ЗВУР» можно использовать для описания патологически малого плода (то есть ПМП <10-го персентиля, олигогидрамнион, аномальные показания доплера АП и/или низкая скорость интервального роста и/или ПВП <3-го персентиля).

*Каковы оптимальные сонографические диагностика и контроль?*

- Сонографическое наблюдение, в частности доплер, при беременности с ЗВУР играет решающую роль в улучшении перинатальных исходов.
- Не существует единственного теста для прогнозирования исходов ЗВУР, поэтому рекомендуется комбинация исследований при тщательном наблюдении плода с задержкой развития.
- Биометрию плода следует оценивать не чаще чем каждые 2 недели.
- После диагностирования ЗРП рекомендуется измерение роста плода раз в 2 недели. Дополнительно должны проводиться измерения объема амниотической жидкости и доплер АП.
- Допплер АП широко используется в качестве основного инструмента оценки ЗВУР.
- На сегодня все еще не хватает доказательств, полученных в рандомизированных контролируемых и/или опытных исследованиях, для назначения дополнительного доплеровского исследования средней мозговой артерии и венозного протока.
- В случаях повышенной резистентности в пуповинной артерии (индекс пульсации >95-го персентиля) срок между наблюдениями должен быть уменьшен до недельных интервалов – или чаще, если это будет сочтено лечащим врачом необходимым.
- В случаях нулевого кровотока до 34 недель беременности рекомендуется ежедневный контроль КТГ и введение кортикостероидов.
- Если в пуповинной артерии обнаружен нулевой кровоток, наблюдение должно проводиться дважды в неделю до момента родов. Целесообразно привлечение специалиста по фетальной медицине для назначения лечения и определения терминов родоразрешения.
- Если в пупочной артерии наблюдается реверсный кровоток, наблюдение должно проводиться три раза в неделю до родов. Целесообразно привлечение специалиста по фетальной медицине для назначения лечения и определения терминов родоразрешения.

*Нужно ли привлекать специалистов по фетальной медицине?*

- Консультация специалистов по фетальной медицине требуется, когда присутствуют дополнительные данные, такие, как патология амниотической жидкости, другие маркеры или структурные аномалии. В таких случаях можно назначать амниоцентез и тестирование на цитомегаловирус и токсоплазмоз (скрининг TORCH).
- Мнение специалистов по фетальной медицине важно в случаях очень раннего и тяжелого ЗВУР (то есть гестационный возраст <24 недель и ПМП <500 г) для определения жизнеспособности плода.

*Требуется ли в каждом случае ЗРП проводить роды в третичном центре?*

- Нет. Однако целесообразно проконсультироваться с коллегами-неонатологами, чтобы обсудить индивидуальный случай, в частности, на очень ранних сроках беременности и при очень низкой ПМП (то есть при тяжелом ЗВУР с критически аномальными доплеровскими значениями или патологической КТГ). В отдельных случаях перевод в центр третичного уровня может считаться необходимым.
- Кортикостероиды для созревания легких плода следует назначать между 24<sup>+0</sup> и 34<sup>+0</sup> неделями беременности, однако они могут назначаться до 38<sup>+0</sup> недель, в частности, если роды осуществляются плановым кесаревым сечением (в соответствии с местным протоколом) и в установленном порядке (в течение 7 дней до рождения).
- Сульфат магния для нейропротекции плода следует назначать, когда роды предполагаются до 32-й недели беременности.

*Каковы оптимальные сроки родов?*

- Каждые роды должны быть индивидуализированы в зависимости от предполагаемой основной причины ЗРП. В некоторых случаях оптимальное время родов определяется после консилиума с участием специалистов по фетальной медицине.
- В случаях ограниченной ЗРП, при которой основной причиной считается физиологическая, с адекватным интервальным ростом плода между измерениями и в сочетании с нормальным объемом амниотической жидкости и нормальными показателями доплера АП роды могут быть отложены до 37-й недели. В некоторых случаях является разумным отсрочить роды до 38–39 недель беременности. Отсрочка родов свыше 40-й недели беременности не рекомендуется.
- В случае повышенной резистентности в пуповинной артерии (индекс пульсации >95-го персентилля) наблюдение должно быть усилено и роды должны проводиться не позднее чем на 37-й неделе беременности.
- В случаях нулевого кровотока в пуповинной артерии

роды должны осуществляться не позднее чем на 34-й неделе беременности.

- В случаях реверсного кровотока в пуповинной артерии роды должны осуществляться не позднее чем на 30-й неделе беременности.
- Родоразрешение следует проводить при аномальной КТГ после установления жизнеспособности. Использование компьютеризированной КТГ улучшает интерпретацию результатов, в частности, при недоношенной беременности.
- Сегодня аномалии кровотока в венозном протоке и средней мозговой артерии не должны учитываться при определении термина родов.

*Каков оптимальный способ родоразрешения?*

- Термины каждых родов должны быть индивидуализированы в зависимости от предполагаемой основной причины ЗРП. В некоторых случаях оптимальное время родов определяется после консилиума с участием специалистов по фетальной медицине.
- Кесарево сечение следует назначать в случаях нулевого кровотока в пуповинной артерии или на очень ранних сроках беременности (<34 недель) в зависимости от базовой этиологии, способности к деторождению, репродуктивной истории и тонууса шейки матки.
- Индукция родов должна предлагаться у всех остальных женщин.
- Постоянный мониторинг КТГ рекомендуется после появления регулярных схваток и начала родов.

*Что можно сделать для предотвращения ЗРП в последующих беременностях?*

- Риск рецидива ЗРП при последующей беременности составляет около 25%.
- Рекомендуется рассмотреть основные причины (гистология плаценты, сопутствующие заболевания матери) и изменяемые факторы риска (рекомендовано прекращение курения).
- Следует рассматривать назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг ежедневно до 16 недель или низкомолекулярный гепарин (только в отдельных случаях и после обсуждения с опытным акушером).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

*Отчеты и рекомендации*

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). «Fetal Growth Restriction». ACOG Practice Bulletin No. 134.
2. Health Research and Information Division, the Economic and Social Research Institute (ESRI), Ireland. (2010) «Perinatal Statistics Report» National Perinatal Reporting System (NPRS).
3. National Perinatal Epidemiology Centre (NPEC). (2011) Perinatal Mortality in Ireland Annual Report.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2013) «The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus». RCOG Green-top Guideline No. 31.
5. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E., Chauhan S., Abuhamad A. (2012). «Doppler assessment of the fetus with

intrauterine growth restriction». American Journal of Obstetrics & Gynecology; 206(4): 300–308.

6. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. (2013) «Clinical Practice Guideline No. 295. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management». Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada; 35(8):741–748.

*Статьи*

1. Alfrevic Z, Stampalija T, Gyte GM. (2010) «Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies». Cochrane Database of Systematic Reviews; CD007529.
2. Barker DJ. (1990) «The fetal and infant origins of adult disease». The BMJ; 301(6761):1111.
3. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson

JS. (1993) «Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life». Lancet; 341(8850):938–941.

4. Barker ED, McAuliffe FM, Alderdice F, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. (2013) «The Role of Growth Trajectories to Identify Fetal Growth Restriction». Obstetrics & Gynecology; 122:248–54.
5. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. (2007). «Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction». Obstetrics & Gynecology; 109:253–261.
6. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, et al. (2004). «Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction». Ultrasound in Obstetrics & Gynecology; 23:119–25.
7. Boers KE, Bijlenga D, Mol BW, et al. (2007). «Disproportionate Intrauterine

Growth Intervention Trial At Term: DIGITAT». BMC Pregnancy and Childbirth; 7:12.

8. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, et al. (2012) «Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT». American Journal of Obstetrics & Gynecology; 206(4):344 e341–347.
9. Bracer LA, Morgan S, Byrne DW. (1999) «Comparison of visual and computerized interpretation of nonstress test results in a randomized controlled trial». American Journal of Obstetrics & Gynecology; 181 (5 Pt 1):1254–8.
10. Bricker L, Neilson JP, Dowsell T. (2008) «Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation)». Cochrane Database of Systematic Reviews; (4):CD001451.
11. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S,

- Forest JC, Giguere Y. (2010) «Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis». *Obstetrics & Gynecology*; 116(2 Pt1): 402–14.
12. Chauhan SP, Beydoun H, Chang E, et al. (2013) «Prenatal Detection of Fetal Growth Restriction in Newborns Classified as Small for Gestational Age: Correlates and Risk of Neonatal Morbidity». *American Journal of Perinatology*.
13. Nossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. (2008) «Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis». *Canadian Medical Association Journal*; 178(6):701–11.
14. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. (1992) «Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor». *Obstetrics & Gynecology*; 80:673–8.
15. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. (2013) «Anti-thrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction». *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 7:CD006780. doi: 10.1002/14651858.CD006780.pub3.
16. Evertson LR, Gauthier RJ, Schiffrin BS, Paul RH. (1979) «Antepartum fetal heart rate testing. Evolution of the non-stress test». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 133:29–33.
17. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. (2002) «Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*; 19:140–6.
18. Figueras F, Figueras J, Meler E, et al. (2007) «Customized birthweight standards accurately predict perinatal morbidity». *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*; 92:F277–F280.
19. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. (1992) «Customised antenatal growth charts». *The Lancet*; 339(8788):283–287.
20. Gardosi J & Francis A. (1999) «Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts». *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 106: 309–317.
21. Groom KM, Poppe KK, North RA, et al. (2007) «Small-for-gestational age infants classified by customized or population birthweight centiles: Impact of gestational age at delivery». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 197:239.e1-239.e5.
22. Grivell RM, Wong L, Bhatia V. (2012) «Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth». *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 6:CD007113.
23. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. (1985) «Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements – a prospective study». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 151(3):333–337.
24. Hornbuckle J, Vail A, Abrams KR, Thornton JG. (2000) «Bayesian interpretation of trials: the example of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring». *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 107: 3–10.
25. Kingdom JC, Drewlo S. (2011) «Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies?» *Blood*; 118(18): 4780-8.
26. Lees C, Baumgartner H. (2005) «The TRUFFLE study—a collaborative publicly funded project from concept to reality: how to negotiate an ethical, administrative and funding obstacle course in the European Union». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*; 25:105–7.
27. Lees C et al. (2013) «Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE)». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*; 42:400–408.
28. Manning E, Corcoran P, Meaney S, Greene RA, on behalf of the Perinatal Mortality Group (2011) «Perinatal Mortality in Ireland Annual Report». National Perinatal Epidemiology Centre.
29. Manning FA, Platt LD, Sijos L. (1980) «Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 136(6):787–95.
30. Manning, FA. (1995) «Dynamic ultrasound-based fetal assessment: the fetal biophysical profile score». *Clinical Obstetrics and Gynecology*; 38:26.
31. Manning FA, Baskett TF, Morrison I, Lange I. (1981) «Fetal biophysical profile scoring: a prospective study in 1,184 high-risk patients». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 140(3):289.
32. McCowan LM, Roberts CT, Dekker GA, et al. (2010) «Risk factors for small-for-gestational-age infants by customized birthweight centiles: data from an international prospective cohort study». *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 117(13):1599–1607.
33. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW (2005) «Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity». *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 112:1026–1033.
34. Mongelli M & Gardosi J. (2004) «Estimation of fetal weight by symphysis–fundus height measurement». *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*; 85: 50–51.
35. Pattison N, McCowan L. (2000) «Cardiotocography for antepartum fetal assessment». *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD001068.
36. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. (2012) «The risk of intrauterine death in the small-for-gestational-age fetus». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 207:318.e1-6.
37. Redline RW. (2008) «Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations». *Placenta*; 29(Suppl A): S86–91.
38. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, von Dadelszen P, Vaiman D, Tapp S. (2013) «Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Severe and Mild Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis». *American Journal of Perinatology*.
39. Rondo PH, Maia Filho NL & Valverde KK. (2003) «Symphysis–fundal height and size at birth». *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*; 81: 53–54.
40. Strutchfield P, Whitaker R, Russell I, et al. (2005) «Antenatal betamethasone and the incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial». *The BMJ*; 331: 662–4.
41. Strutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJM. (2013) «Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial)». *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*; 98:F198-200.
42. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. (2013) «Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208:376e1-7.
43. Unterscheider J, Geary MP, Daly S, McAuliffe FM, Kennelly MM, Dornan J, et al. (2013) «The customised fetal growth potential: a standard for Ireland». *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; 166(1):14–7.
44. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. (2013) «Optimizing the Definition of Intrauterine Growth Restriction—Results of the Multicenter Prospective PORTO Study». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208(4):290.e1-6.
45. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. (2013) «Predictable Progressive Doppler Deterioration in IUGR – Does it really exist?» *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. doi:pii: S 0 0 0 2 - 9 3 7 8 ( 1 3 ) 0 0 9 2 7 - 7 . 10.1016/j.ajog.2013.08.039.
46. van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, et al. (2012) «Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 206(5):406 e401-407.
47. Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli AC, Schaaf J, Mol BW, Pajkrt E. (2013) «Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208(5): 374 e1-6.
48. Wright J, Morse K, Kady S et al. (2006) «Audit of fundal height measurements plotted on customised growth charts». *MIDIRS Midwifery Digest*; 16(3): 341–345.

Статья поступила в редакцию 21.07.17