

Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода

Е.А. Дегтярева^{1,2}, О.А. Захарова², М.А. Куфа^{1,2}, М.Г. Кантемирова¹, В.Е. Радзинский¹

¹ФГАОУ высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия;

²Центр врожденных и постнатальных инфекций новорожденных ГБУЗ «Детская клиническая инфекционная больница № 6 Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия

The efficacy of prognosis and early diagnostics of fetal growth retardation

Е.А. Degtyareva^{1,2}, О.А. Zakharova², М.А. Kufa^{1,2}, М.Г. Kantemirova¹, V.E. Radzinskiy¹

¹People's Friendship University, Moscow, Russia;

²Center for Congenital and Postnatal Infections in the Newborns;

³Children's Clinical Infectious Diseases Hospital No. 6, Moscow, Russia

Задержка роста плода занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. В России частота данного осложнения беременности велика — от 3 до 24% среди доношенных и от 18 до 46% среди недоношенных новорожденных. В обзоре анализируются возможности различных диагностических методов прогнозирования задержки роста плода. Включение в анализ одновременно большего количества показателей повышает достоверность при формировании групп риска по этой патологии и делает мероприятия по профилактике задержки роста плода более эффективными.

Ключевые слова: дети, задержка роста плода, факторы риска, прогнозирование, диагностика.

Для цитирования: Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Радзинский В.Е. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 37–45. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45

The fetal growth retardation takes one of the leading places in the structure of perinatal morbidity and mortality. The frequency of this pregnancy complication in Russia is high — from 3% to 24% among full-term infants and from 18% to 46% among premature newborns. The article analyzes the capabilities of various diagnostic methods for predicting fetal growth retardation. The more indicators are included in the review the more effective is its reliability in the formation of risk groups for this pathology and more effective measures to prevent fetal growth retardation can be taken.

Key words: children, fetal growth retardation, risk factors, prognosis, diagnostics.

For citation: Degtyareva E.A., Zakharova O.A., Kufa M.A., Kantemirova M.G., Radzinskiy V.E. The efficacy of prognosis and early diagnostics of fetal growth retardation. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(6): 37–45 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45

В последние годы наметилась постоянная тенденция к увеличению числа заболеваний, связанных с нарушениями в фетоплацентарной системе [1, 2]. Среди них ведущее значение принадлежит плацентарной недостаточности, которая сопровождается гипоксией и задержкой роста плода. Эта проблема является актуальной для акушерства и неонатологии, так как данная патология играет важную роль в неблагоприятном течении раннего неонатального периода,

а также в структуре перинатальной заболеваемости и смертности как одного из основных качественных показателей здоровья поколения, характеризующего состояние неонатальной и акушерской помощи [3, 4]. Задержка роста плода не является самостоятельной нозологической формой, а представляет собой «совокупность нарушений состояния плода в результате изменений обменных процессов в фетоплацентарном комплексе, когда плод не в состоянии достигнуть необходимых массоростовых параметров к определенному гестационному возрасту» [5]. В России частота данного осложнения беременности достаточно велика и составляет от 3 до 24% среди доношенных и от 18 до 40% среди недоношенных новорожденных [6]. Последствиями длительного страдания плода при задержке роста плода в постнатальном периоде становятся нарушение адаптации, снижение сопротивляемости организма, отклонения в физическом, соматическом и нервно-психическом развитии ребенка [2, 7]. Дети с задержкой роста плода находятся в группе повышенного риска осложнений неонатального периода, у них чаще наблюдаются гипотермия, гипогликемия, высокая вязкость крови, желтуха, некротический энтероколит, тромбоцитопения и почечная недостаточность [8]. У маловесных недоношенных детей выше риск формирования тя-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Дегтярева Елена Александровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детской кардиологии Российского университета дружбы народов, профессор кафедры педиатрии Медицинского института РУДН и РНИМУ, президент центра врожденных и постнатальных инфекций новорожденных ГБУЗ «Детская клиническая инфекционная больница № 6» Кантемирова Марина Григорьевна — к.м.н., доцент, зам. директора Медицинского института РУДН, доцент кафедры педиатрии Медицинского института РУДН

Радзинский Виктор Евсеевич — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН 117198 Москва, ул. Михлуко-Маклая, д. 21, кор. 3

Захарова Ольга Аркадьевна — врач акушер-гинеколог центра врожденных и постнатальных инфекций новорожденных ГБУЗ «Детская клиническая инфекционная больница № 6 Департамента здравоохранения Москвы» 125480 Москва, ул. Виллиса Лациса, д. 4

Куфа Мария Анатольевна — зам. гл.врача по лечебной работе Детской инфекционной клинической больницы № 6 125438 Москва, 3-й Лихачевский переулок, д. 2Б, с.1

желых форм бронхолегочной дисплазии, и впоследствии доля детей с хроническими заболеваниями легких при наличии задержки роста плода составляет 74% против 49% при ее отсутствии [9]. Не менее 75% детей с задержкой роста плода имеют признаки энтеральной недостаточности в форме панкреатической недостаточности, билиарной недостаточности и коллидистального синдрома. У каждого пятого ребенка на первом году жизни медленно регрессируют последствия перинатальных поражений центральной нервной системы. Обнаружено, что отличительной особенностью мозговой гемодинамики у детей с задержкой роста плода в неонатальном периоде являлось снижение линейной скорости кровотока и высокое цереброваскулярное сопротивление, которое постепенно снижалось к концу первого года жизни, но тем не менее не достигало нормальных значений [10]. Установлено, что в дальнейшем такие дети в 2,4 раза чаще имеют признаки минимальных мозговых дисфункций, детский церебральный паралич, двигательные нарушения и когнитивные расстройства [9]. Порядка 32% детей с тяжелой формой задержки роста плода в школьном возрасте имеют проблемы с обучением и даже не могут окончить полный курс общеобразовательной школы [9].

Большинство детей, родившихся с задержкой роста плода, в течение первых двух лет жизни ликвидируют отставание в росте, возвращаясь на свою генетически детерминированную кривую роста. Повышенная скорость увеличения длины и/или массы тела, так называемый «ростовой скачок», (catch-up growth) отмечается у 80–85 % детей, рожденных с задержкой роста плода, преимущественно в первые 6 мес жизни и обычно завершается к 2 годам. Впервые термин «ростовой скачок» (catch-up growth) был предложен J.P.G. Williams, J. Tanner и соавт. (1974) [11]. Однако именно в настоящее время этот феномен активно изучается в аспекте оценки роли соотношений соматотропного гормона и инсулиноподобных факторов роста (IGF-1, IGF-2), пептидов, структурно схожих с инсулином и играющих центральную роль в эмбриогенезе, росте и развитии плода, в формировании отдаленных гормонально-метаболических нарушений, в частности, инсулинорезистентности у детей, родившихся с задержкой роста плода. Установлено, что IGF-2 оказывает влияние на рост эмбриона на ранних сроках, тогда как IGF-1 (или соматомедин С) первично влияет на темпы роста плода на поздних стадиях беременности и в раннем постнатальном периоде.

Недостаточное поступление питательных веществ к плоду при задержке роста плода сопровождается снижением секреции IGF-1, что в свою очередь приводит к замедлению белкового синтеза и роста плода в целом, изменению метаболического/физиологического профиля, т.е. формированию «экономного фенотипа» [12]. Если внутриутробно

это имеет некое компенсаторное значение, то в дальнейшем, постнатально, может ассоциироваться с развитием соответствующих болезней и метаболических расстройств [13], в частности с изменением инсулиновой секреции и чувствительности тканей к инсулину. В более старшем возрасте это ведет к развитию синдрома гипергликемии различной степени: от нарушения толерантности к глюкозе до сахарного диабета 2-го типа [12, 14].

Изменение индекса катаболизма белка, рассчитываемого как отношение содержания в крови α_1 -антитрипсина к концентрации трансферрина, свидетельствует о катаболической направленности белкового обмена на фоне снижения интенсивности синтеза белка у детей с задержкой роста плода [15]. Опасным метаболическим нарушением минерального обмена является гипокальциемия, которая наблюдается у каждого пятого ребенка и сочетается с повышением содержания паратгормона и снижением концентрации кальцитонина, коррелирующих с тяжестью дефицита питания [16]. Нарушение метаболизма костной ткани клинически проявляется низкими темпами ремоделирования кости [16], изменением соотношения жировой массы и минеральной плотности кости по сравнению с детьми с идентичным гестационным сроком [13].

С начала 1990-х годов новым направлением исследований, получившим впоследствии широкое признание, стала «гипотеза фетального происхождения» болезней взрослого населения [17]. Установлено, что низкая масса тела при рождении и в возрасте одного года ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инфаркта миокарда, с нарушением толерантности к глюкозе, риском сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, гиперхолестеринемии, повышения уровня фактора VII свертывания в крови [14, 18–21].

Исследованиями последних лет показано, что у детей, рожденных с задержкой роста плода, формируются особенности морфологии и функции внутренних органов, предрасполагающие к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [10, 22]. В исследованиях A. Seghal в 2013 г. выявлены нарушения сердечной функции и артериальных биофизических свойств у детей, рожденных с задержкой роста плода, по сравнению с новорожденными, соответствующими гестационному сроку. Изменения касались повышения артериального давления, нарушения функции левого желудочка сердца, уменьшения скорости кровотока и увеличения времени изоволюметрического расслабления (73 ± 6.2 и 62.6 ± 3.6 мс соответственно) [23]. Авторы считают это следствием «программирования» в наиболее чувствительном периоде внутриутробного развития, результатом адаптации к состоянию, когда плацентарное снабжение питательными

веществами не соответствует потребностям плода, что оказывает влияние на структуру, физиологию и метаболизм в дальнейшем. Значение при задержке роста плода придается и компенсаторной фетоплацентарной регуляции уровня оксида азота, в частности повышению уровня нитритов и уменьшению уровня асимметричного диметиларгинина при гипоксии плода, что может иметь значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Таким образом, возможность диагностики задержки роста плода на раннем сроке беременности имеет важное социальное значение для рождения будущих здоровых поколений и во многом определяет пути профилактики [3, 24].

Существуют различные методы прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода, основанные на раннем выявлении факторов риска [7, 25], а также различных генетических [26, 27], лабораторных и ультразвуковых маркерах [4, 28, 29], что в комплексе обеспечивает получение максимальной информации о состоянии плода. К сожалению, диагностировать задержку роста со 100% вероятностью на сегодняшний день можно только после рождения ребенка на основании комплексных данных, учитывающих длину и массу тела новорожденного, соответствие морфологической зрелости гестационному сроку, т.е. пропорциональность телосложения, признаки гипотрофии и трофических нарушений кожи и слизистых оболочек [7, 30].

Мы провели анализ доступных литературных источников, рассматривающих данный вопрос для выявления наиболее информативных методов прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода.

1. Прогнозирование задержки роста плода на основании клиничко-anamnestических данных

Задержка роста плода является многофакторным заболеванием [31]. Авторы выделяют материнские и плодовые факторы риска развития. Анализируя клиничко-anamnestические материнские факторы риска, большинство авторов выделяют экстрагенитальные факторы, к которым относятся артериальная гипертензия, перенесенная во время беременности, острая респираторная инфекция [25], наличие хронических заболеваний носоглотки, таких как ринит, фарингит, тонзиллит [7], хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, трахеобронхит, пневмония [32], а также факторы, связанные с образом жизни: никотиновая интоксикация [25, 33], алкоголизм, наркотикомании [34]. Акушерско-гинекологическими факторами считают первую беременность, беременность плодом женского пола, первую беременность плодом женского пола, воспалительные заболевания органов малого таза, шейки матки, привычное невынашивание, двурогую матку, преждевременные роды и мертворождение в анамнезе, диагностированную плацентарную недостаточность, маловодие, преэклампсию, хроническую гипоксию плода [7, 25].

Плодовыми факторами риска развития задержки роста плода являются: анеуплоидии (трисомии 13, 18 и 21), врожденные пороки развития плода и трансплацентарные инфекции (краснуха, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз и др.), многоплодие [34].

2. Морфологические исследования плаценты и околоплодных вод в оценке задержки роста плода

Патофизиологические процессы, происходящие на клеточном и молекулярном уровнях при задержке роста плода, изучены неполно. Однако авторы единодушно считают, что в основе плацентарной недостаточности любой этиологии лежат нарушения гемодинамики, микроциркуляции и обменных процессов в системе мать—плацента—плод, которые тесно связаны между собой, а также нарушение проницаемости плацентарного барьера. Последнее может быть обусловлено гипоплазией плаценты, недостаточностью инвазии цитотрофобласта в стенки маточно-плацентарных сосудов, ранней незрелостью ворсин и развитием склероза с редукцией просвета сосудов [35, 36].

Послеродовое исследование плаценты позволяет уточнить этиологию и патогенез развития плацентарной недостаточности. При морфологическом исследовании последа у беременных с диагнозом задержки роста плода в 60% случаев обнаруживается плацентит (в виде базального децидуита, мембранита, интервиллuzита), что, как известно, характерно для всех антенатальных инфекций и приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности и задержке роста плода [37, 38]. При гистологическом исследовании плаценты выявляются патологические изменения в виде гипоплазии плаценты, хронической плацентарной недостаточности, облитерирующей ангиопатии [38].

Еще одним важным фактором формирования беременности, осложненной задержкой роста плода, является модификация состава и свойств белков плазмы и околоплодных вод, которым принадлежит немаловажное значение в ее формировании [39, 40]. Динамика протеомного спектра околоплодных вод является следствием негативных воздействий в процессе течения патологической беременности, что выражается в модификации экспрессии генов на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, а также в изменении секреции и активности разнообразных белков. Все эти процессы определяют возникновение метаболического дисбаланса в организмах матери и плода [41]. Исследования, использующие протеомный анализ околоплодных вод для изучения дисбаланса дифференциально-экспрессирующихся белков при задержке роста плода, весьма малочисленны, и результаты их противоречивы, что ограничивает возможности своевременного прогнозирования данной патологии на основании такого анализа [40].

Тем не менее при задержке роста плода обнаружено отсутствие 6 белков в околоплодных водах во II и III триместрах беременности, а также появление

5 белков, отсутствующих при нормальной беременности, таких как цинк- α_2 -гликопротеин, β -цепь фибриногена, фрагмент белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor-binding protein-1), CDC37-подобный белок и NKG2D лиганда. Наиболее информативным является определение методом иммуноферментного анализа цинк- α_2 -гликопротеина, так как его содержание увеличивается практически в 2 раза при беременности с диагнозом задержки роста плода по сравнению с нормально протекающей беременностью. Поэтому данный показатель авторы рекомендуют в качестве информативного маркера задержки роста плода [41].

3. Инструментальные, ультразвуковые и иммунобиохимические методы диагностики задержки роста плода

3.1. Для оценки функционального состояния фетоплацентарной системы применяют кардиотокографию, ультразвуковое исследование и доплерометрию сосудов фетоплацентарного комплекса, определение биофизического профиля плода. Антенатальная ультразвуковая диагностика является эффективным методом исследования в акушерстве [37, 42]. При ультразвуковом исследовании оцениваются сердечная деятельность, двигательная активность, дыхательные движения, мышечный тонус плода, объем околоплодных вод и состояние плаценты. К основным фетометрическим параметрам плода относятся: бипариетальный размер головки плода, окружность живота и длина бедра; к параметрам расширенной фетометрии – окружность головы, отношения между окружностью головы и живота, длиной бедра и окружностью живота [42]. Прогностически неблагоприятными признаками при ультразвуковом исследовании считаются: предлежание плаценты и низкая плацентация, гипер- или гипоплазия плаценты, преждевременное ее созревание, расширение межворсинчатого пространства, инфаркты, множественные кальцинаты, маловодие или многоводие. Исследования И.О. Макарова (2012) показали, что чувствительность выявления маловодия составляет 60–80%, а прогностическая значимость – 79–100%, что говорит об ухудшении прогноза для здоровья плода при задержке роста плода с присоединением маловодия.

Определение биофизического профиля плода [43] представляет собой комплексную оценку данных кардиотокографии и ультразвукового исследования в масштабе реального времени, позволяющую судить о состоянии плода, и широко используется в современном акушерстве. По данным литературы, в США этот метод оценки состояния плода применяется наиболее часто [43]. Допплерометрия сосудов фетоплацентарного комплекса обладает высокой информативностью и, являясь одним из наиболее важных методов исследования при беременности высокого риска, позволяет оценить гемодинамические изменения фетоплацентарного комплекса [44]. Однако

в настоящее время для повышения информативности прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода большинство авторов исследуют взаимосвязь ультразвуковых и биохимических методов исследования, что обусловлено разноречивостью работ, посвященных оценке риска развития осложнений беременности у пациенток с измененными показателями биохимического скрининга. Это подтверждает низкую чувствительность и специфичность любого изолированного показателя для прогноза того или иного осложнения [5].

3.2. В последние годы в России повсеместно внедрена программа пренатального скрининга I триместра с целью выявления групп риска генетической патологии плода [45]. Данное обследование включает ультразвуковое исследование с определением толщины воротникового пространства, пульсационного индекса маточных артерий (ПИ-МА), а также определение содержания ассоциированного с беременностью плацентарного протеина-A плазмы (РАРР-А) и свободной фракции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на сроках гестации 11–14 нед. Активно проводятся исследования по использованию данных первого скрининга не только для раннего выявления генетической патологии плода, но и для прогнозирования акушерских осложнений, таких как хроническая плацентарная недостаточность, преждевременные роды, задержка роста плода [1, 29, 46]. Считается, что ПИ-МА, где пульсационный индекс является отношением разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к средней скорости кровотока, отражает степень инвазии трофобласта в спиральные артерии [46, 47].

Н.А. Черепановой и соавт. (2016) проведен комплексный анализ значений РАРР-А, ХГЧ и ПИ-МА в рамках скрининга I триместра, а также определение сывороточного содержания регуляторных аутоантител класса IgG, связывающихся с двуспиральной ДНК, β_2 -гликопротеином, суммарными фосфолипидами, ХГЧ, маркером васкулопатий, коллагеном, РАРР-А и инсулином в I триместре беременности у женщин группы риска по возникновению задержки роста плода. При изучении специфичности и чувствительности двух показателей (снижение уровня РАРР-А и повышение ПИ-МА) чувствительность составила 68%, специфичность – 61%. Однако при совместном рассмотрении трех показателей снижение уровня РАРР-А, повышение ПИ-МА и уровня патологических аутоантител к РАРР-А чувствительность и специфичность значительно возрастали (91 и 88% соответственно). Включение в вышеописанный анализ (ПИ-МА и РАРР-А) значений уровня патологических аутоантител к инсулину и коллагену повышало чувствительность и специфичность метода в несколько меньшей степени (78–81 и 79% соответственно) [46].

3.3. Исследования показали, что в патогенезе задержки роста плода важную роль играют иммуноопосредованные механизмы, связанные с иммунитетом матери [28, 48, 49]. Анализируя показатели врожденного и адаптивного иммунитета беременных, авторы отметили увеличение экспрессии Fas-рецептора на Т-хелперах и цитотоксических Т-лимфоцитах в 1,6 и 6,3 раза соответственно, а также снижение абсолютного содержания клеток CD3+CD4+ и CD3+CD8+, повышение содержания клеток CD3+CD95+ по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Как полагают авторы, данные показатели могут служить лабораторным критерием развития задержки роста плода [28].

Особенности функционального состояния В-лимфоцитов при беременности, осложненной задержкой роста плода, практически не изучены [48–50]. Согласно существующим представлениям, основными эффекторными клетками В-звена иммунитета являются плазматические клетки – продуценты иммуноглобулинов, которые в норме обеспечивают антителозависимые механизмы защиты от патогена. Антитела реализуют свою защитную функцию путем прямого воздействия на патогены или с вовлечением дополнительных механизмов и формированием иммунных комплексов. При исследовании количества и функциональной активности периферических В-лимфоцитов у женщин с различной степенью тяжести задержки роста плода установлено повышение уровня плазматических клеток крови и циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови беременных женщин, выраженное в большей мере при наиболее тяжелых проявлениях задержки роста плода у детей при рождении. Анализ содержания плазматических клеток в периферической крови в зависимости от тяжести задержки роста плода при рождении показал, что существенное повышение данного показателя имело место только при умеренной или тяжелой степени задержки роста плода [51].

Известно, что функциональная активность различных типов клеток опосредуется цитокинами. Показана роль цитокинов в процессах имплантации бластоцисты в ранние сроки беременности, в регуляции роста трофобласта и ангиогенеза в плаценте, в патогенезе развития преэклампсии. Большинство исследователей считают ведущей причиной возникновения осложнений беременности нарушения в работе иммунной системы, обусловленные изменением уровня и соотношения цитокинов, в том числе снижение концентрации противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (IL-10) [52]. При исследовании внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами периферической крови у женщин с задержкой роста плода отмечалось достоверное снижение его уровня по сравнению с показателями у женщин с физиологически протекающей беременностью [53].

3.4. Информативным для диагностики задержки роста плода, по мнению исследователей, является метод определения плацентарных белков, представляющий большую ценность в диагностике нарушений состояния плода. Известно, что такие белки, как плацентарный лактоген и трофобластический β_1 -гликопротеин, синтезируются в плаценте и изменение их уровня является прямым показателем состояния плаценты [54, 55]. Плацентарный лактоген – особый пептидный гормон, производимый только плацентой плода. По аминокислотной последовательности данный белок близок соматотропному гормону передней доли гипофиза и пролактину. Он обладает как соматотропным, так и лактотропным свойством. Известно, что снижение уровня плацентарного лактогена может свидетельствовать о дисфункции и дистрофическом изменении плаценты и быть предиктором задержки роста плода. В литературе имеются данные о том, что снижение концентрации плацентарного лактогена более чем на 50% приводит к антенатальной гибели плода [55].

Трофобластический β_1 -гликопротеин является иммуносупрессорным агентом, воздействующим на зрелые лимфоциты и макрофаги, и, таким образом, защищает плодово-плацентарный комплекс от неблагоприятного влияния клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы матери. Предполагается, что, не обладая гормональной и ферментативной активностью, трофобластический β_1 -гликопротеин участвует в утилизации глюкозы и, следовательно, в регуляции роста плода. В литературе имеются данные о связи между низкой концентрацией указанного гликопротеина в сыворотке крови и развитием задержки роста плода [54, 55].

Также для определения белково-синтетической функции плаценты имеет значение изменение уровня плацентарного α_1 -микроглобулина, одного из основных секреторных белков децидуальной части плаценты, идентичного семейству белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста. Установлено, что основной функцией плацентарного α_1 -микроглобулина является регуляция митогенной и метаболической активности инсулиноподобных факторов роста [55]. При изучении изменений содержания плацентарных белков Е.В. Казанцевой в 2016 г. было выявлено, что у женщин с диагнозом задержки роста плода уровень плацентарного α_1 -микроглобулина был в 2,4 раза выше, а уровень трофобластического β_1 -гликопротеина и плацентарного лактогена – значимо ниже (в 3 и 24 раза соответственно) по сравнению с показателями у женщин с нормально протекающей беременностью.

Особую роль в генезе развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода отводят недостаточной выработке плацентой белка PP-13. Исследования в этом направлении, приводящие к обнаружению внеклеточных агрегатов PP-13 вокруг децидуальной

вены, позволили предположить, что PP-13 выделяется в межклеточное пространство и участвует в создании некой зоны, которая облегчает вторжение трофобласта и преобразование материнской спиральной артерии. Также была установлена корреляционная связь между нарастанием степени тяжести задержки роста плода и снижением экспрессии плацентарного белка PP-13 с минимальными значениями 1,02–2,0 пг/мл при задержке роста плода III степени [56]. При исследовании изменения уровня плацентарного белка PP-13 у беременных с задержкой роста плода Е.И. Кудиновой (2016) были установлены корреляционные связи с изменениями показателей ангиогенных факторов роста и маточно-плацентарного кровотока. Так, в I триместре обнаружены межсистемные положительные корреляции между уровнем плацентарного белка PP-13 и содержанием прогестерона ($r=0,62$), уровнем плацентарного белка PP-13 и продукцией фактора роста плаценты ($r=0,61$), а во II триместре – между уровнем плацентарного белка PP-13 и уровнем эндоглина ($r=0,64$), между показателями кровотока в левой маточной артерии и уровнем фактора, ингибирующего лейкомию ($r=0,61$), между уровнем плацентарного белка PP-13 и концентрацией эстриола ($r=0,62$). У беременных с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода на фоне снижения уровня плацентарного белка PP-13 (на 52 и 67% соответственно), недостаточной продукции сосудисто-эндотелиального фактора (на 87 и 96%) и фактора роста плаценты (на 60 и 70%) регистрировалось снижение интенсивности маточно-плацентарного кровотока в левой и правой маточных артериях в I триместре на 9%, во II триместре – на 58% [56].

3.5. В последнее десятилетие ряд исследований был посвящен изучению изменений в продукции и функционировании факторов роста и их рецепторов. Факторы роста являются биологически активными соединениями, оказывающими влияние на рост и развитие плаценты. Участвуя в процессах формирования плаценты, они способствуют нормальному функционированию маточно-плацентарного комплекса [4, 57, 58]. Задержка роста плода ассоциируется с дисбалансом в выработке и циркуляции ангиогенных факторов роста, таких как фактор роста плаценты (Placental Growth Factor), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), а также антиангиогенных факторов роста – растворимого рецептора VEGF-R1 и растворимого эндоглина.

При исследовании фактора роста плаценты у беременных с задержкой роста плода отмечено снижение его продукции на протяжении всего периода гестации с минимальными значениями на 73% ниже нормы при развитии задержки роста плода III степени. Определялась корреляционная связь между снижением уровня инсулиноподобного фактора роста у женщин, беременность которых впоследствии осложнилась задержкой роста плода, и степенью тяжести задержки роста плода. В исследованиях отечественных ученых обнаружена корреляционная связь между повышением уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста и степенью тяжести задержки роста плода у беременных. Уже на сроке 16–22 нед гестации его средние значения на 90,46% превышали физиологические, и в III триместре его концентрация достигала своих максимальных значений и превышала физиологические показатели более чем в 10 раз [4].

Эти данные подтверждены результатам и исследований других авторов. Так, по данным Е.В. Роговой и соавт. (2012), уровень фактора роста плаценты снижается практически в 2 раза при многоплодной беременности с плацентарной недостаточностью, что является прогностически значимым для развития задержки роста плода [57]. В исследовании А.Н. Стрижакова и соавт. (2014 г.) отмечалось снижение уровня фактора роста плаценты на 52–72% у беременных с задержкой роста плода в случаях критического состояния плода по сравнению с физиологически протекающей беременностью [58]. В работе Н.Е. Кан (2014) в качестве маркера раннего прогнозирования задержки роста плода рассматривались значения коэффициента отношения инсулиноподобного фактора роста к сосудисто-эндотелиальному фактору роста менее 28,5 [59].

Резюмируя вышеизложенное, очевидно, что для прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода, для выявления детей группы риска возможной впоследствии патологии [60] необходима комплексная оценка инструментальных и иммунобиохимических данных, поиск наиболее информативных критериев и их сочетаний.

Резюмируя вышеизложенное, очевидно, что для прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода, для выявления детей группы риска возможной впоследствии патологии [60] необходима комплексная оценка инструментальных и иммунобиохимических данных, поиск наиболее информативных критериев и их сочетаний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Игнатко И.В., Мирющенко М.М.* Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода. Журнал научных статей: Здоровье и образование в XXI веке 2016; 18 (1): 1–4. [Ignatko I.V., Miryushhenko M.M. Predictive factors for intrauterine fetal growth restriction. Zhurnal nauchnykh statej: Zdorov'e i obrazovanie 2016; 18(1): 1–4 (in Russ)]
2. *Morsing E., Asard M., Ley D., Sjernqvist K., Marsal K.* Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. Pediatrics 2011; 127(4): 874–882. DOI: 10.1542/peds.2010-1821
3. *Акушерская агрессия.* Под ред. В.Е. Радзинского. М: Status praesens 2011; 683. [Obstetric aggression. V.E. Radzinskij (ed.). Moscow: Status praesens 2011; 683. (in Russ)]
4. *Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В.* Значение ангиогенных факторов роста в диагностике плацентарной недостаточности. Материалы X Всероссийского форума «Мать и дитя». М 2009; 213. [Timokhina E.V., Tarabrina T.V. The importance of angiogenic growth factors in diagnosis of placental insufficiency. Materials of the X All-Russian Forum "Mother and Child". Moscow 2009; 213. (in Russ)]

5. Задержка роста плода: врачебная тактика. Учебное пособие. Под ред. И.О. Макарова, Е.В. Юдиной, Е.И. Боровковой. М: МЕДпресс-информ 2012; 22. [Intrauterine fetal growth restriction: medical tactics. Manual. I.O. Makarov, E.V. Yudina, E.I. Borovkova (eds). Moscow: MEDpress-inform 2012; 22. (in Russ)]
6. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика. Под ред. А.Н. Стрижакова, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохиной, Л.Д. Белоцерковцевой. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 120. [Intrauterine fetal growth restriction: pathogenesis, diagnostic, management, obstetric tactics. A.N. Strizhakov, I.V. Ignatko, E.V. Timokhina, L.D. Belotserkovtseva (eds). Moscow: GEOTAR-media 2013; 120. (in Russ)]
7. Бикметова Е.С., Артымук Н.В., Тришкин А.Г. Факторы риска задержки развития плода. Обзор литературы. Вестник Кузбасского научного центра 2012; 15: 24–25. [Bikmetova E.S., Artymuk N.V., Trishkin A.G. Risk factors for fetal growth retardation. Literature review. Vestnik Kuzbasskogo nauchnogo tsentra 2012; 15: 24–25. (in Russ)]
8. Ross M.G., Smith C.V. Fetal Growth Restriction. Update 2013. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/261226-overview> (accessed: 02.11.14)
9. Bose C., Van Marter L.J., Laughon M., O'Shea T.M., Allred E.N., Karna P., Ehrenkranz R.A., Bogges K., Leviton A. Fetal Growth Restriction and Chronic Lung Disease Among Infants Born Before the 28th Week of Gestation. Pediatrics 2009; 124(3): 450–458. DOI: 10.1542/peds.2008-3249
10. Ожегов А.М., Трубачев Е.А., Петрова И.Н. Мозговая и сердечная гемодинамика у детей первого года жизни, родившихся с задержкой внутриутробного развития. Детская больница 2012; 48(2): 34–36. [Ozhegov A.M., Trubachev E.A., Petrova I.N. Cardio-cerebral hemodynamics in children of the first year of life born with intrauterine growth restriction. Detskaya bol'nitsa 2012; 48(2): 34–36. (in Russ)]
11. Williams J.P.G., Tanner J.M., Hughes P.C.R. Catch-up growth in male rats after growth retardation during the suckling period. Pediatric Research 1974; 8(3): 149–156. DOI: 10.1203/00006450-197403000-00001
12. Langley-Evans S.C. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. J. Anat 2009; 215(1): 36–51. DOI: 10.1111/j.1469 7580.2008.00977.x
13. Verkauskiene R., Beltrand J., Claris O., Chevenne D., Deghmoun S., Dorgeret S., Alison M., Gaucherand P., Sibony O., Lévy-Marchal C. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. Eur. J. Endocrinol 2007; 157(5): 605–612. DOI: 10.1530/EJE-07-0286
14. Исламова К.Ф., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Филиппова С.Н. Изменения в оси «соматотропный гормон (СТГ) – инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)» и инсулиновой чувствительности тканей у детей, родившихся с задержкой роста плода. Вестник современной клинической медицины 2014; 7(6): 32–38. [Islamova K.F., Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Filippova S.N. Changes in “insulin-like growth factor-1-growth hormone” axis and insulin sensitivity in children with intrauterine growth retardation. Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny 2014; 7(6): 32–38. (in Russ)]
15. Печкуров Д.В., Володина Н.А., Липатова Е.С. Содержание α_1 -антитрипсина и трансферрина в сыворотке крови детей раннего возраста с гипотрофией. Педиатрия 2011; 90: 43–47. [Pechkurov D.V., Volodina N.A., Lipatova E.S. Serum levels of α_1 -antitrypsin and transferrin in infants with malnutrition. Pедиатрия 2011; 90: 43–47. (in Russ)]
16. Щеплягина Л.В., Нетребенко О.К. Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка на разных этапах онтогенеза (теоретические и практические вопросы). Лечение и профилактика 2012; 1(2): 7–15. [Shheplyagina L.V., Netrebenko O.K. The role of mother's diet in programming child's morbidity in ontogenesis (fundamental and practical aspects). Lechenie i profilaktika 2012; 1(2): 7–15. (in Russ)]
17. Belbasis L., Savvidou M.D., Kanu C., Evangelou E., Tzoulaki I. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. BMC Medicine 2016; 14(1): 147. DOI: 10.1186/s12916-016-0692-5
18. Кененбаева С.М., Нарымбаева Д.Т., Тикунова Е.В., Оспанова Ж.Б., Каримханова А.Т. Особенности неонатального периода у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Вестник КазНМУ 2013; 1: 35–38. [Kenenbaeva S.M., Narymbaeva D.T., Tikunova E.V., Ospanova Zh. B., Karimkhanova A.T. Features of the neonatal period in term infants with intrauterine growth restriction. Vestnik KazNMU 2013; 1: 35–38. (in Russ)]
19. Pereira J.A., Rondo P.H.C., Lemos J.O., de Pacheco S.J.M., Dias R.S.C. The influence of birthweight on arterial blood pressure of children. Clin Nutr 2010; 29(3): 337–340. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.01.005
20. Pisaneschi S., Boldrini A., Genazzani A.R., Cocceani F., Simoncini T. Feto-placental vascular dysfunction as a prenatal determinant of adult cardiovascular disease. Intern Emerg Med 2013; 1: 41–45. DOI: 10.1007/s11739-013-0925-y
21. Visentin S., Grumolato F., Nardelli G., Di Camillo B., Grisan E., Cosmi E. Early origins of adult disease: low birth weight and vascular remodeling. Atherosclerosis 2014; 237(2): 391–399. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.027
22. Борисова Л.Г., Захарова С.Ю., Краева О.А. Особенности функциональных показателей сердца у новорожденных с синдромом задержки роста плода в раннем неонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 2: 57–60. [Borisova L.G., Zakharova S.Yu., Kraeva O.A. Cardiac functional features in newborns with fetal growth retardation syndrome in the early neonatal period. Ros vestn perinatol i pediatri. 2014; 2: 57–60. (in Russ)]
23. Sehgal A., Doctor T., Menahem S. Cardiac function and arterial biophysical properties in small for gestational age infants: postnatal manifestations of fetal programming. J Pediatr 2013; 163(5): 1296–1300. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.03
24. Vijgen S.M., Boers K.E., Opmeer B.C., Bijlenga D., Beke-dam D.J., Bloemkamp K.W., De Boer K., Bremer H.A., le Cessie S., Delemarre F.M. et al. Economic analysis comparing induction of labour and expectant management for intrauterine growth restriction at term (DIGITAT trial). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 170(2): 358–363. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.017
25. Ковалев Е.В., Занько Ю.В., Трубкина Т.Ю. Факторы риска задержки роста плода, связанные с состоянием здоровья и образом жизни беременной женщины. Оригинальные статьи. Мать и Дитя в Кузбассе 2014; 4 (59): 24–28. [Kovalyov E.V., Zan'ko Yu.V., Trubkina T.Yu. Pregnant women's health- and lifestyle-related risk factors of fetal growth retardation. Original'nye stat'i. Mat' i Ditya v Kuzbasse 2014; 4(59): 24–28. (in Russ)]
26. Носкова И.Н., Артымук Н.В., Масенко Я.Л. Медицинские и социальные аспекты неблагоприятных исходов беременности у женщин сельской местности. Медицина в Кузбассе 2008; 1: 65–67. [Noskova I.N., Artymuk N.V., Masenko Ya.L. Medical and social aspects of adverse pregnancy outcomes in rural women. Meditsina v Kuzbasse 2008; 1: 65–67. (in Russ)]
27. Loubière L.S., Vasilopoulou E., Bulmer J.N., Taylor P.M., Stieger B., Verrey F., McCabe C.J., Franklyn J.A., Kilby M.D., Chan S.Y. Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. Placenta 2010; 31(4): 295–304. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.01.013
28. Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., Терешков П.П. Экспрессия FAS-рецептора на лимфоцитах и моноцитах

- периферической крови у беременных с задержкой роста плода. Казанский медицинский журнал 2014; 95(4): 511–515. [Kazantseva E.V., Dolgushina N.V., Tereshkov P.P. FAS-receptor expression in peripheral blood lymphocytes and monocytes in pregnant women with fetal growth restriction. Kazanskij meditsinskij zhurnal 2014; 95(4): 511–515. (in Russ)]
29. Dall'Asta A., Brunelli V., Prefumo F., Frusca T., Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Maternal Health Neonatal Perinatol* 2017; 3(2): 1–12. DOI: 10.1186/s40748-016-0041-x
 30. O'Neill E., Thorp J. Antepartum Evaluation of the Fetus and Fetal Well Being. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55(3): 722–730. DOI: 10.1097/GRF.0b013e318253b318
 31. Grote N.K., Bridge J.A., Gavin A.R., Melville J.L., Iyengar S., Katon W.J. A Meta-analysis of Depression During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth, Low Birth Weight, and Intrauterine Growth Restriction. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010; 67(10): 1012–1024. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.111
 32. Harita N., Kariya M., Hayashi T., Sato K.K., Nakamura K., Endo G., Narimoto K. Increment of absolute neutrophil count in the third trimester and increased risk of small-for-gestational-age birth: HIRAPAR. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 164(1): 30–34. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.05.039
 33. Rode Weight L., Kj rgaard H., Damm P., Ottesen B., Hegaard H. Effect of Smoking Cessation on Gestational and Postpartum Weight Gain and Neonatal Birth. *Obstet Gynecol* 2013; 122(3): 618–625. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a10836
 34. Figueras F., Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(4): 288–300. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.055
 35. Магомедова Ш.М. Современные аспекты этиологии и патогенеза плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология* 2013; 4(9): 60–64. [Magomedova Sh.M. Modern aspects of etiology and pathogenesis of placental insufficiency. *Akusherstvo i ginekologiya* 2013; 4(9): 60–64. (in Russ)]
 36. Tomas S.Z., Roje D., Prusac I.K., Tadin I., Capkun V. Morphological characteristics of placentas associated with idiopathic intrauterine growth retardation: a clinic pathologic study. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152(1): 39–43. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.006
 37. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Шеоголев А.И. Эхографические предикторы критического состояния у плода. *Акушерство и гинекология* 2016; 6: 62–66. [Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Shhyogolev A.I. Echographic predictors for fetal critical condition. *Akusherstvo i ginekologiya* 2016; 6: 62–66. (in Russ)]
 38. Ульянина Е.В., Ахмадеев Н.Р., Хайруллина Г.Р. Патология плаценты при задержке роста плода – эхографические и морфологические признаки критического состояния. *Казанский медицинский журнал* 2016; 97(6): 869–872. [Ul'yanina E.V., Akhmadeev N.R., Khajrullina G.R. Placental pathology in case of fetal growth restriction – sonographic and morphological indicators of the critical condition. *Kazanskij meditsinskij zhurnal* 2016; 97(6): 869–872. (in Russ)]
 39. Биохимия амниотической жидкости. Под ред. Т.Н. Погореловой, И.И. Крукиера, В.А. Линде. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing 2012; 148. [Biochemistry of amniotic fluid. T.N. Pogorelova, I.I. Krukiyer, V.A. Linde (eds). Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing 2012; 148. (in Russ)]
 40. Cecconi D., Lonardon F., Favretto D., Cosmi E., Tucci M., Visentin S., Cecchetto G., Fais P., Viel G., Ferrara S.D. Changes in amniotic fluid and umbilical cord serum proteomic profiles of fetuses with intrauterine growth retardation. *Electrophoresis* 2011; 32(24): 3630–3637. DOI: 10.1002/elps.201100256
 41. Гунько В.О., Погорелова Т.Н., Линде В.А. Протеомные исследования околоплодных вод – новый подход к поиску маркеров задержки роста плода. *Журнал фундаментальной медицины и биологии* 2013; 4: 10–17. [Gun'ko V.O., Pogorelova T.N., Linde V.A. Proteomic studies of amniotic fluid – new approach to search of markers of fetal growth retardation. *ZHurnal fundamental'noj meditsiny i biologii* 2013; 4: 10–17. (in Russ)]
 42. March M.I., Warsof S.L., Chauhan S.P. Fetal Biometry: Relevance in Obstetrical Practice. *Clin. Obstet. Gynecol* 2012; 55(1): 281–287. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3182446e9b
 43. Oyelese Y., Vintzileos A.M. The uses and limitations of the fetal biophysical profile. *Clin. Perinatol* 2011; 38(1): 47–64. DOI: 10.1016/j.clp.2010.12.008
 44. Alfirevic Z., Stampalija T., Gyte G.M. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst. Rev* 2013; 11. DOI: 10.1002/14651858.CD007529.pub3
 45. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 14.06.2013 N 600 (ред. от 12.03.2015) «О совершенствовании организации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода/ребенка». Режим доступа: <http://pravo-med.ru/legislation/rz/5298/>. [Moscow Healthcare Department. Guideline N 600 14.06.2013 (Edited on 12.03.2015) «About improving the organization of prenatal diagnosis of fetal/newborn development disorders». <http://pravo-med.ru/legislation/rz/5298/>. (in Russ)]
 46. Черепанова Н.А., Замалева Р.С., Мальцева Л.И., Фризинова А.В., Лазарева В.К., Зефирова Т.П., Железова М.Е. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин. *Акушерство и гинекология* 2016; 1(93): 63–67. [Cherepanova N.A., Zamaleva R.S., Mal'tseva L.I., Frizina A.V., Lazareva V.K., Zefirova T.P., Zhelezova M.E. New forecasting capabilities the fetal growth retardation in women. *Akusherstvo i ginekologiya* 2016; 1(93): 63–67. (in Russ)]
 47. Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. *Вестник РАМН* 2013; 7: 4–8. [Savel'eva G.M., Bugerenco E.Yu., Panina O.B. Prognostic Value of Uteroplacental Circulation Impairment in 1st Trimester of Pregnancy in Patients with Complicated Obstetric History. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2013; 7: 4–8. (in Russ)]
 48. Фролова М.В., Сотникова Н.Ю. Особенности функциональной активности периферических В-лимфоцитов у женщин при беременности, осложненной задержкой роста плода. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2016; 21(4): 15–19. [Frolova M.V., Sotnikova N.Yu. Peculiarities of functional activity of peripheric b-lymphocytes in women in pregnancy complicated by fetus growth inhibition. *Vestnik Ivanovskoj meditsinskoj akademii* 2016; 21(4): 15–19. (in Russ)]
 49. Salam R.A., Das J.K., Bhutta Z.A. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health. *J Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17(3): 249–254. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000051
 50. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med. Insights Pediatr* 2016; 10: 67–83. DOI: 10.4137/CMPed.S40070
 51. Фролова М.В. Характер дифференцировки В-лимфоцитов и особенности инфекционного статуса женщин с задержкой роста плода. *Журнал акушерства и женских болезней* 2016; LXV: 29–30. [Frolova M.V. Parameters of b-lymphocytes differentiation and peculiarities of infectious status in women with intrauterine fetal growth restriction. *ZHurnal akusherstva i zhenskikh boleznej* 2016; LXV: 29–30. (in Russ)]
 52. Black R.E. Patterns of growth in early childhood and infectious disease and nutritional determinants. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2017; 87: 63–72. DOI: 10.1159/000448938

53. Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю., Милеева П.Л. Характер продукции моноцитами периферической крови интерлейкина-10 при задержке роста плода. Таврический медико-биологический вестник 2017; 20(2): 13–16. [Bojko E.L., Sotnikova N.Yu., Mileeva P.L., Voronin D.N. The character of interleukin-10 production by peripheral monocytes during intrauterine growth retardation. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik 2017; 20 (2): 13–16. (in Russ)]
54. Казанцева Е.В. Содержание плацентарных белков у беременных с задержкой роста плода в зависимости от экспозиции к антропогенным химическим веществам. Забайкальский медицинский вестник 2016; 4: 89–93. [Kazantseva E.V. The contents of the placental proteins (placental lactogen, pampg-1, tbg, hcg) in pregnant women with growth retardation depending on the exposure to anthropogenic chemicals. Zabajkal'skij meditsinskij vestnik 2016; 4: 89–93. (in Russ)]
55. Couloures K., Vasan R. Prenatal lead poisoning due to maternal exposure results in developmental delay. *Pediatr Inter* 2011;53(2): 242–244. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2010.03236.x
56. Кудинова Е.И., Боташева Т.Л., Орлов А.В., Палиева Н.В., Авруцкая, В.В., Капустин Е.А., Барина В.В. Особенности межсистемной интеграции между гормональным статусом, системой ангиогенных факторов, продукцией плацентарного белка PP-13 и гемодинамическими процессами в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при физиологической и осложненной беременности. Современные проблемы науки и образования 2015; 4:400–409. [Kudinova E.I., Botasheva T.L., Orlov A.V., Palieva N.V., Avrutskaya, V.V., Kapustin E.A., Barinova V.V. Features of inter-system integration between hormonal status, system of angiogenic factors, production placental protein PP 13 and hemodynamic processes in utero- placental complex in physiological and complicated pregnancies. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya* 2015; 4:400–409. (in Russ)]
57. Рогова Е.В., Барин С.В., Долгих Т.И. Значение фактора роста в генезе осложнений при многоплодной беременности. Рос вестн акушера-гинеколога 2012; 6: 7–9. [Rogova E.V., Barinov S.V., Dolgikh T.I. Significance of placental growth factor in the genesis of complications in multiple pregnancy. *Ros vestn akushera-ginekologa* 2012; 6: 7–9. (in Russ)]
58. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Давыдов А.И., Тимохина Е.В., Карданова М.А., Мирющенко М.М. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки развития плода. *Вопр гинекол, акуш и перинатол* 2014; 13(4): 5–11. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Davydov A.I., Timokhina E.V., Kardanova M.A., Miryushhenko M.M. The modern approach to the prognosis and early detection of the intrauterine growth retardation. *Vopr ginekoli, akush i perinatol* 2014; 13 (4): 5–11. (in Russ)]
59. Кан Н.Е., Амирасланов Э.Ю., Тютюнник В.Л., Донников А.Е., Тютюнник Н.В. Прогнозирование задержки роста плода у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Акушерство и гинекология* 2014; 10: 22–6. [Kan N.E., Amiraslanov E.Y., Tyutyunnik V.L., Donnikov A.E., Tyutyunnik N.V. Prediction of fetal growth retardation in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Akusherstvo i ginekologiya* 2014; 10: 22–26. (in Russ)]
60. Дегтярева Е.А., Куфа М.А., Кантемирова. М.Г. Возможности прогнозирования последствий внутриутробной инфекции у новорожденных. *Вестник РАЕН* 2014; 6: 116–120. [Degtyareva E.A., Kufa M.A., Kantemirova M.G. The possibility to prognosis the effects of prenatal infection in newborns. *Vestnik Rossijskoj akademii estestvennykh nauk* 2014; 6: 116–120. (in Russ)]

Поступила 21.09.2018

Received on 2018.09.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.