

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 1

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Мертворождение и задержка роста плода

В.Г. Волков¹, М.В. Кастор^{1,2}

¹Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»; Россия, 300028 Тула, ул. Болдина, д. 128;

²ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр имени В.С. Гумилевской»; Россия, 300053 Тула, ул. Вильямса, д. 1Д

Для контактов: Валерий Георгиевич Волков, e-mail: valvol@yandex.ru

Резюме

Цель: оценить частоту раннего и позднего фенотипа синдрома задержки роста плода (СЗРП) при мертворождении (МР), выявить особенности плацента-ассоциированных осложнений и установить соответствующие факторы риска МР (в том числе на раннем сроке беременности).

Материалы и методы. Ретроспективно исследованы МР (n = 61) в родовспомогательных учреждениях III уровня за период 2016–2019 гг., из них ранние МР в сроке 23–31 нед гестации (n = 32) и поздние МР в сроке 32–39 нед гестации (n = 29). В качестве контроля отобраны живорождения (n = 156) в сроке 36–41 нед с оценкой 8–10 баллов по шкале Апгар. Количественные показатели сравнивали, используя среднее значение и стандартное отклонение; номинальные показатели анализировали с помощью отношения шансов (ОШ), в том числе скорректированного (кОШ), с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. Более половины МР сопровождается СЗРП, при этом почти 60 % случаев приходится на ранний фенотип этой патологии. Как при МР, так и при живорождении, 2/3 случаев СЗРП приходится на крайне маловесные плоды (ОШ = 1,8; 95 % ДИ = 0,6–6,9); 1/3 случаев СЗРП выявляются незадолго до родоразрешения (ОШ = 1,3; 95 % ДИ = 0,7–2,4); 1/4 случаев плацентарной недостаточности не связаны с СЗРП (ОШ = 1,4; 95 % ДИ = 0,7–2,7). Факторами риска МР при наличии СЗРП являются ранний фенотип задержки роста (кОШ = 3,2; 95 % ДИ = 1,0–10,3), возраст матери старше 28 лет (кОШ = 6,0; 95 % ДИ = 1,2–29,4), репродуктивные потери и искусственные прерывания беременности в анамнезе (кОШ = 3,6; 95 % ДИ = 1,1–11,2), несоблюдение рекомендаций по своевременной диагностике и коррекции угрожающих состояний (кОШ = 10,9; 95 % ДИ = 1,3–91,6), серопозитивный статус к токсоплазме (кОШ = 6,0; 95 % ДИ = 1,5–24,5). Раннее МР, произошедшее на фоне СЗРП, связано с более старшим возрастом матери (кОШ = 5,8; 95 % ДИ = 1,0–34,4), большим паритетом родов (кОШ = 3,3; 95 % ДИ = 1,0–10,4), заболеваниями матки (полипы эндометрия, эндометриоз) и шейки матки (цервициты, дисплазия) (кОШ = 4,0; 95 % ДИ = 0,9–17,2), сахарным диабетом (кОШ = 3,1; 95 % ДИ = 0,8–13,2) и преэклампсией.

Заключение. Частота раннего фенотипа СЗРП при МР в 2 раза выше, чем при живорождении, и достигает 60 %, позднего фенотипа СЗРП – не более 30 %. При поздних МР ранний фенотип СЗРП также преобладает. Мертворождения, сопровождавшиеся СЗРП, не имеют выраженной специфики в отношении факторов риска, ранее указывавшихся в литературе безотносительно к гипотрофии. Ранние МР с синдромом СЗРП по сравнению с поздними МР больше ассоциированы с гинекологическими патологиями, а также с сахарным диабетом и преэклампсией.

Ключевые слова: мертворождение, синдром задержки роста плода, плацентарная недостаточность, факторы риска, срок гестации

Для цитирования: Волков В.Г., Кастор М.В. Мертворождение и задержка роста плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(1):104–114. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.357>.

Stillbirth and fetal growth restriction

Valerii G. Volkov¹, Margarita V. Kastor^{1,2}

¹Tula State University, Medical Institute; 128 Boldina Str., Tula 300028, Russia;

²Gumilevskaya Tula Regional Perinatal Center; 1D Vilyamsa Str., Tula 300053, Russia

Corresponding author: Valery G. Volkov, e-mail: valvol@yandex.ru

Abstract

Aim: to estimate the rate of early-onset and late-onset fetal growth restriction (FGR) in stillbirth, identify features of placenta-associated complications and determine respective risk factors of stillbirth (especially at early gestational age).

Materials and Methods. There were retrospectively studied 61 stillbirth cases in 2016–2019 that occurred in the III level obstetric hospitals: 32 early (23–31 weeks of gestation) and late (32–39 weeks) cases; 156 live births with 8–10 Apgar scores delivered at 36–41 weeks of gestation used as controls. Quantitative parameters were compared using the mean values and standard deviation; nominal parameters were analyzed using odds ratio (OR) and adjusted OR (aOR) with 95 % confidence interval (CI).

Results. More than half of stillbirths are associated with FGR with almost 60 % of early-onset phenotype of this pathology. Both in stillbirths and live births, 2/3 of FGR have extremely low weight (OR = 1.8; 95 % CI = 0.6–6.9); 1/3 of growth restricted fetuses were detected shortly before delivery (OR = 1.3; 95 % CI = 0.7–2.4); 1/4 of pregnancies complicated by placental insufficiency are not associated with FGR (OR = 1.4; 95 % CI = 0.7–2.7). Risk factors of stillbirth in pregnancy complicated by FGR are the early-onset growth restriction phenotype (aOR = 3.2; 95 % CI = 1.0–10.3), maternal age over 28 years (aOR = 6.0; 95 % CI = 1.2–29.4), miscarriages and multiple induced abortions (aOR = 3.6; 95 % CI = 1.1–11.2), non-compliance in regular clinics visiting and correction of threatening conditions (aOR = 10.9; 95 % CI = 1.3–91.6), toxoplasma infection (aOR = 6.0; 95 % CI = 1.5–24.5). Early stillbirth with FGR is associated with an older mother's age (aOR = 5.8; 95 % CI = 1.0–34.4), greater parity (aOR = 3.3; 95 % CI = 1.0–10.4), uterine diseases including endometrial polyps, endometriosis, cervix cervicitis, cervix dysplasia (aOR = 4.0; 95 % CI = 0.9–17.2), diabetes mellitus (aOR = 3.1; 95 % CI = 0.8–13.2) and preeclampsia.

Conclusion. The rate of early-onset FGR in stillbirth comprises almost 60 % that is twice higher than in live birth, with the rate of late-onset phenotype being less than 30 %. In late stillbirths the early-onset phenotype also prevails. There are no prominent features for stillbirths with FGR compared to previously known risk factors regardless of hypotrophy. Early vs. late stillbirth with FGR is more associated with gynecological pathologies as well as with diabetes mellitus and preeclampsia.

Keywords: stillbirth, fetal growth restriction/retardation, placental insufficiency, risk factors, gestational age

For citation: Volkov V.G., Kastor M.V. Stillbirth and fetal growth restriction. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(1):104–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.357>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Синдром задержки роста плода (СЗРП) является значимым фактором риска перинатальной заболеваемости и смертности и развивается на фоне плацентарной недостаточности.
- ▶ СЗРП осложняет до 24 % всех беременностей (в том числе до 40 % недоношенных беременностей).
- ▶ По современной классификации выделяют ранний и поздний тип СЗРП (до и после 32 нед гестации соответственно).

Что нового дает статья?

- ▶ Более 50 % мертворождений (МР) сопровождаются СЗРП (в 4–5 раз чаще, чем при живорождении). При позднем МР (после 32 нед) также преобладает ранний фенотип СЗРП.
- ▶ Как при МР, так и при живорождении, 2/3 случаев СЗРП приходится на плоды менее 3-го перцентиля, причем 1/3 случаев СЗРП выявляются незадолго до родоразрешения.
- ▶ Выявлены факторы риска МР при наличии СЗРП: ранний фенотип задержки роста, возраст матери старше 28 лет, аборт и выкидыши в анамнезе, некомплаентность к лечению, токсоплазмоз. Установлены также факторы риска, специфические для ранних антенатальных потерь с СЗРП (возраст матери, паритет родов, патологии матки/шейки матки, сахарный диабет, преэклампсия).

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Беременные с СЗРП входят в группу риска по МР, при этом следует учитывать имеющиеся факторы риска в зависимости от срока гестации.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Fetal growth restriction (FGR) is a significant risk factor of perinatal morbidity and mortality developing due to placental insufficiency.
- ▶ FGR complicates up to 24 % of all pregnancies (including up to 40 % of preterm births).
- ▶ Early-onset and late-onset FGR are distinguished in current classification (before/after 32 weeks of gestation respectively).

What are the new findings?

- ▶ More than 50 % of stillbirths are accompanied by FGR (that is 4–5 times more often than in live births). Late-onset FGR prevails in late stillbirths (after 32 weeks) so as in early-onset pathology.
- ▶ Both in stillbirths and live births, 2/3 of FGR have extremely low birth weight (less than 3rd percentile); 1/3 of FGR were detected shortly before delivery.
- ▶ Stillbirth risk factors which are significant in presence of FGR are the early-onset growth restriction phenotype, maternal age over 28 years, miscarriages and multiple induced abortions, non-compliance in medical care, toxoplasma infection. Stillbirth risk factors specific for early antenatal losses in the presence of FGR are mother's age, greater parity, uterine and cervical diseases, diabetes mellitus, preeclampsia.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Pregnant women with FGR are at risk for stillbirth and their existing risk factors should be taken into account depending on the gestational age.

Введение / Introduction

Синдром задержки роста плода (СЗРП) осложняет 7–24 % всех беременностей и до 40 % недоношенных беременностей, являясь значимым фактором риска

перинатальной заболеваемости и смертности, и развивается на фоне плацентарной недостаточности (ПН), которая, по наблюдениям отечественных специалистов, нередко связана с инфекционным поражением урогенитального тракта и маточно-плацентар-

ного комплекса [1, 2]. В обзоре V. Flenady и D. Ellwood указывается, что СЗРП увеличивает риск мертворождения (МР) в 4 раза [3].

Стоит отметить, что в англоязычной литературе диагноз ПН (англ. placental insufficiency) мало распространен, чаще используются термины, связанные с состоянием плода: small for gestational age (малый для гестационного возраста плод, МГВ), fetal growth restriction/retardation (СЗРП). Термины МГВ и СЗРП по современным представлениям не являются синонимами.

Связь СЗРП с МР была продемонстрирована в многочисленных исследованиях [4–8], однако ее значимость можно переоценить из-за возможности длительного внутриутробного пребывания уже погибшего плода [9, 10].

Наиболее современная классификация СЗРП основана на сроке манифестации этой патологии [11, 12]. Выделяют ранний фенотип СЗРП (до 32 нед гестации), на который приходится примерно 30 % наблюдений; он связан с сосудистой недостаточностью перфузии плаценты, характеризующейся аномальной трансформацией спиральных артерий, патологическими особенностями ворсин и множественными инфарктами плаценты. На поздний фенотип СЗРП (после 32 нед гестации) приходится около 70 % наблюдений; он характеризуется более легкими и неспецифичными поражениями плаценты, изменением диффузии кислорода и питательных веществ [11–15]. Поздний СЗРП, однако, также ассоциирован с плохими перинатальными исходами, причем патофизиология поздней задержки роста до сих пор полностью не изучена, что обуславливает более низкий уровень выявления таких плодов.

Таким образом, несмотря на то, что СЗРП – это важнейший показатель страдания плода, доступный для наблюдения, его этиология неоднозначна, и при этом на конкретном сроке гестации имеется соответствующий комплекс факторов риска [5, 7, 10, 16, 17].

Цель: оценить частоту раннего и позднего фенотипа СЗРП при МР, выявить особенности плацентарно-ассоциированных осложнений и установить соответствующие факторы риска МР (в том числе на раннем сроке беременности).

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Ретроспективное сравнительное исследование произошедших в Тульской области с 01.01.2016 по 31.12.2019 случаев МР было проведено на базе ГУЗ «Родильный дом № 1 им. В.С. Гумилевской» и ГУЗ ТОПЦ (Тула). Были изучены доступные для анализа случаи МР и живорождений, произошедшие в данных учреждениях III уровня. По методу «случай–контроль» были проанализированы обезличенные копии

медицинской документации: обменные карты; истории ведения беременности и родов; протоколы плановых ультразвуковых исследований (УЗИ) беременности; протоколы врачебных комиссий по анализу случаев мертворождаемости; патологоанатомические заключения.

Дизайн исследования, группы исследования и критерии включения/исключения представлены на **рисунке 1**.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: антенатальная гибель плода в стационарах III уровня при одноплодной беременности в сроке 23–41 нед с полным набором медицинских данных; живорождения в стационарах III уровня при одноплодной беременности в сроке 36–41 нед с оценкой 8–10 баллов по шкале Апгар.

Критерии исключения: роды в стационарах I и II уровня; интранатальная гибель плода; многоплодная беременность; преждевременные роды, закончившиеся живорождением; неполнота медицинских данных.

Определения / Definitions

Мертворождение – рождение плода массой не менее 500 г без признаков жизни на гестационном сроке не менее 22 нед [18].

Срок беременности определяли по дате последней менструации и/или на основании результатов ультразвукового исследования (УЗИ) в I триместре беременности.

Группы исследования / Study groups

В группу 1 (основную) вошел 61 случай МР, среди которых выделены подгруппа 1А – 32 случая раннего МР (в сроке 23–31 нед) и подгруппа 1Б – 29 случаев позднего МР (в сроке 32–39 нед). В группу 2 (контрольную) было включено 156 случаев живорождения.

Методы исследования / Study methods

Клинически установленный диагноз СЗРП был верифицирован по критериям, установленным в клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России в 2022 г. [11], что в том числе предполагает сочетание следующих признаков: масса тела плода и/или размеры плода менее 3-го перцентиля; или от 3-го до 10-го перцентиля при наличии ПН/преэклампсии; или более 10-го перцентиля при отсутствии роста плода в течение 2 нед.

В большинстве случаев возможно отклонение (ошибка расчета до 20 %) предполагаемой массы плода от массы тела при рождении, при оценке массы тела плода рекомендуется учитывать конституциональные характеристики матери и отца (кастомизация) [11, 19]. Поэтому индивидуальные перцентили веса плода были вычислены с помощью онлайн

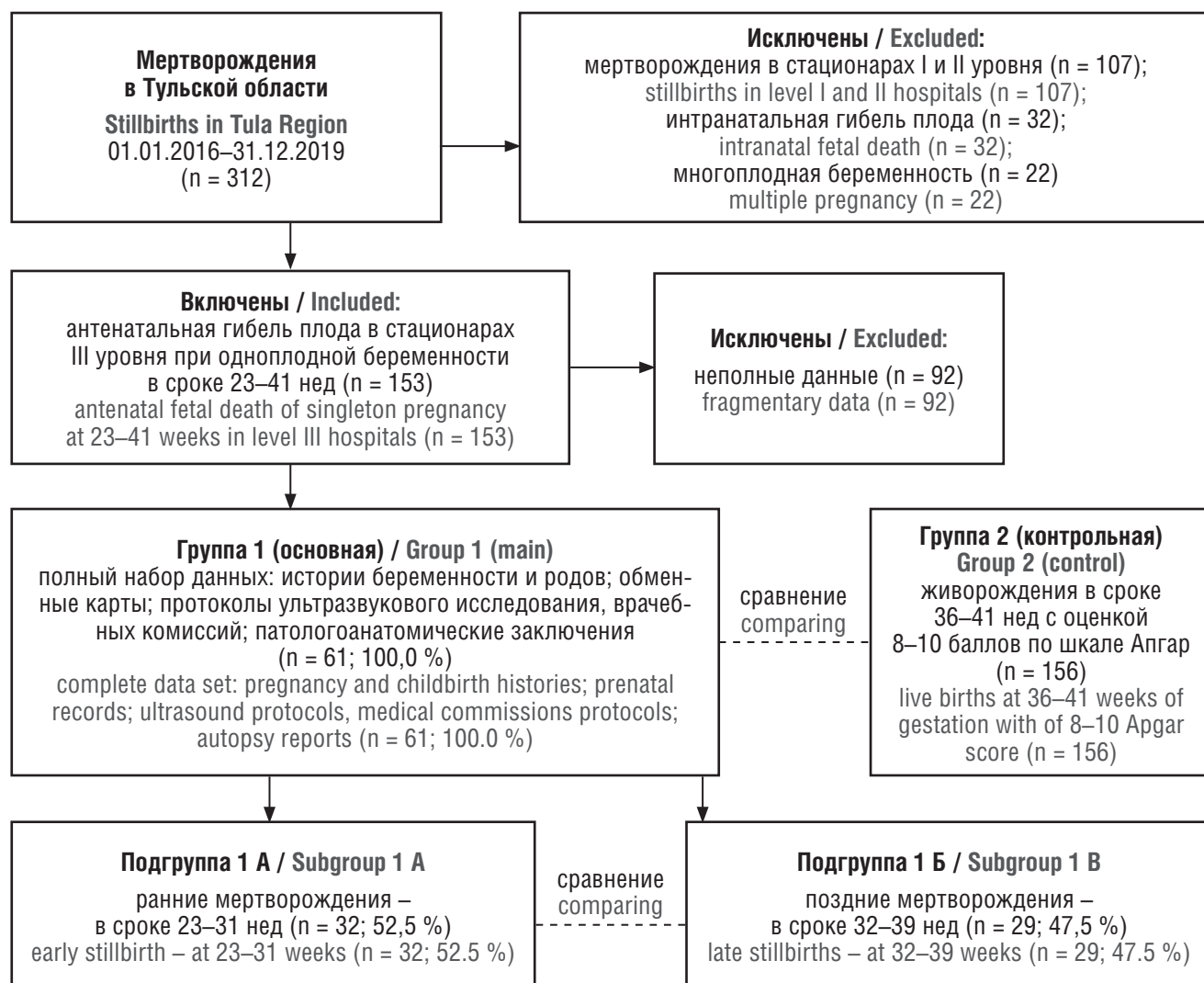


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Figure 1. Study design.

сервиса Customized Centile Calculator GROW v8.6.0.1 (Gestation Network, 2020) [20].

Этические аспекты / Ethical aspects

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям и сопоставимым нормам этики. Ретроспективный и обезличенный характер исследования не предполагал получения информированного согласия пациенток. Исследование получило одобрение этического комитета Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ на осуществление анализа случаев МР, произошедших в предыдущие годы (протокол № 1 от 23.09.2021).

Статистический анализ / Statistical analysis

Анализ проведен в программе IBM SPSS Statistics v.23 (IBM Corporation, США). Для количественных переменных были определены среднее значение

и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для номинальных и ранговых переменных приведены абсолютные и процентные значения. Номинальные показатели проанализированы с помощью отношения шансов (ОШ), в том числе скорректированного (кОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Результаты / Results

Возраст женщин в группе 1 составил $29,6 \pm 5,5$ лет, в группе 2 – $28,2 \pm 5,3$ лет; индекс массы тела – $27,8 \pm 6,0$ кг/м² и $28,3 \pm 5,1$ кг/м² соответственно; МГВ-плоды составили в группах 1 и 2 соответственно 59 % и 20 % (ОШ = 5,8; 95 % ДИ = 3,0–11,1).

Частота задержки роста плода при мертворождении / The rate of fetal growth restriction in stillbirth

СЗРП выявлен на сроке до 28 нед в 33 % наблюдений в группе 1 против 6 % в группе 2 (ОШ = 8,0; 95 % ДИ = 4,0–15,9), на момент родов – в 54 % и 13 % соот-

ветственно (ОШ = 7,1; 95 % ДИ = 3,1–16,4). При этом доля раннего фенотипа СЗРП составила в группах 1 и 2 соответственно 58 % и 30 %, что для группы 2 соответствует средним значениям, тогда как в группе 1 она значительно выше.

В группе 1 СЗРП в 36 % наблюдений был впервые выявлен одновременно с антенатальной гибелью плода примерно с одинаковой частотой в ранние и поздние сроки: в подгруппе 1А – в 41 %, в подгруппе 1Б – в 31 % (кОШ = 1,5; 95 % ДИ = 0,5–4,4). В группе 2 30 % случаев СЗРП были впервые выявлены в поздние сроки беременности (после 36 нед). Таким образом, в группах 1 и 2 незадолго до родоразрешения выявляли одну и ту же долю – 1/3 всех случаев СЗРП (ОШ = 1,3; 95 % ДИ = 0,7–2,4).

Существенных различий не выявлено по доле крайне маловесных плодов (менее 3-го перцентиля) – 79 % в группе 1 и 65 % в группе 2 (ОШ = 1,8; 95 % ДИ = 0,6–6,9).

Задержка роста плода и плацентарная недостаточность / Fetal growth restriction and placental insufficiency

В группе 1 у 70 % рожениц СЗРП развивался на фоне ПН, в группе 2 – у 60 % (ОШ = 1,6; 95 % ДИ = 0,8–3,0), при этом в группе 1 при отсутствии СЗРП в 29 % наблюдений выявлена ПН, в группе 2 – у 23 % (ОШ = 1,4; 95 % ДИ = 0,7–2,7). В группе 1 23 % МР сопровождалась острой ПН (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), в том числе у 10 % был выявлен СЗРП.

Факторы риска мертворождения при задержке роста плода / Stillbirth risk factors in growth restricted fetuses

Скорректированные по наличию СЗРП факторы риска МР, выявленные в нашем исследовании, представлены на **рисунке 2**.

В группе 1 82 % женщин с СЗРП были старше 28 лет, тогда как в группе 2 – только 44 %; аборт и/или самопроизвольные выкидыши в анамнезе имели 61 и 30 % рожениц соответственно.

В группах 1 и 2 у женщин с СЗРП не выявлено статистически значимых различий по наличию преэклампсии (ПЭ) – 15 и 5% (кОШ = 3,4; 95 % ДИ = 0,4–31,4) и артериальной гипертензии (АГ) – 27 и 10% (кОШ = 3,3; 95 % ДИ = 0,6–18,0). Отказ от госпитализации при угрозе прерывания и невыполнение рекомендаций врача по коррекции угрожающих состояний имели место у 36 % пациенток с СЗРП в группе 1 и лишь у 5 % в группе 2. Среди женщин с СЗРП в группе 1 49 % не состояли в браке, тогда как в группе 2 – только 25 % (кОШ = 2,8; 95 % ДИ = 0,8–9,6).

Из всех изученных нами инфекций у женщин с СЗРП наиболее значимой оказался серопозитивный статус к токсоплазме: в группе 1 он составил 52 % и только 15 % в группе 2.

Факторы риска, специфичные для ранних сроков гестации / Risk factors specific for early gestational age

Факторы риска МР при наличии СЗРП на раннем сроке по сравнению с поздним сроком представлены на **рисунке 3**. В подгруппе 1А по сравнению с подгруппой 1Б роженицы были старше (возраст более

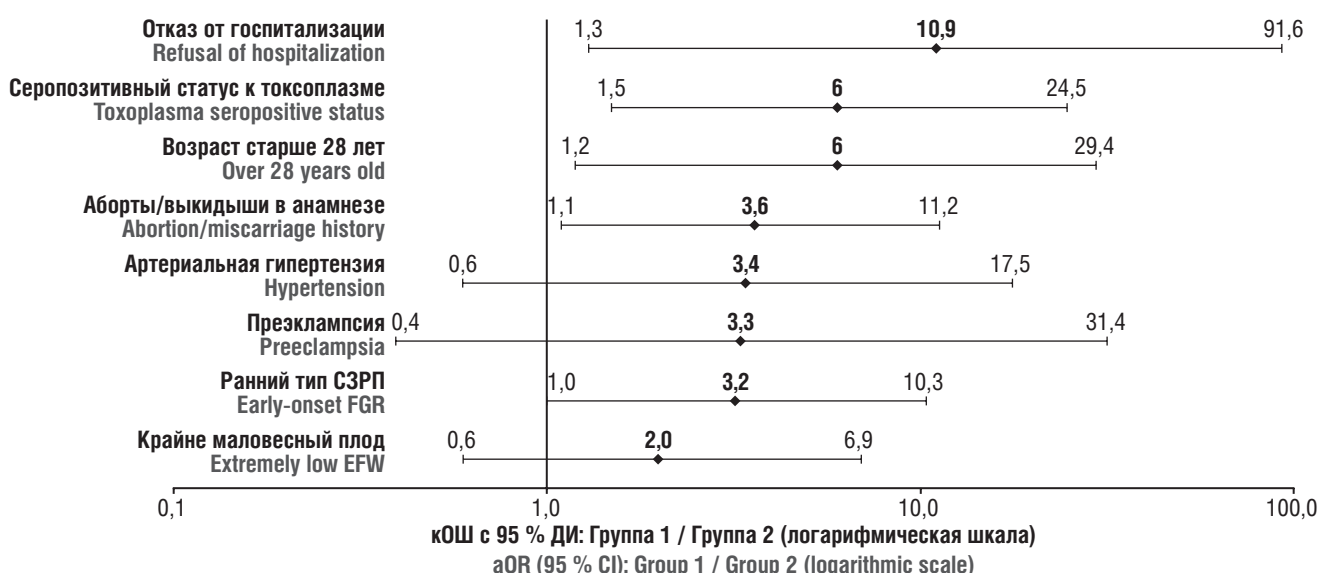


Рисунок 2. Факторы риска мертворождения при синдроме задержки роста плода (СЗРП).

Примечание: EFW (estimated fetal weight) – предполагаемая масса плода; значение отношения шансов (шанс в группе 1 к шансу в группе 2), скорректированного по наличию СЗРП (кОШ), выделено для каждого состояния; горизонтальные линии представляют 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ) для кОШ.

Figure 2. Stillbirth risk factors in fetal growth restriction (FGR) syndrome.

Note: EFW – estimated fetal weight; the magnitude of odds ratio (group 1 by group 2) adjusted for the presence of FGR (aOR) is indicated in bold for each status; horizontal lines depict 95 % confidence intervals (95 % of CI) for aOR.



Рисунок 3. Факторы риска раннего мертворождения по сравнению с поздним при синдроме задержки роста плода.

Примечание: значение отношения шансов (шанс в группе 1 к шансу в группе 2), скорректированного по наличию СЗРП (аОШ), выделено для каждого состояния; горизонтальные линии представляют 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ) для аОШ.

Figure 3. Risk factors for early vs. late stillbirth in fetal growth retardation syndrome.

Note: the magnitude of odds ratio (group 1 to group 2) adjusted for the presence of FGR (aOR) is indicated in bold for each status; horizontal lines depict 95 % confidence intervals (95 % of CI) for aOR.

28 лет – у 64 и 35% соответственно), имелся более высокий паритет (вторая или последующая беременность – 88 и 56 %), чаще отмечались патологии матки: полипы эндометрия, эндометриоз, цервициты и дисплазия шейки матки (65 и 31 %), аборты в анамнезе (59 и 31 %).

Различия по наличию ПЭ у женщин с СЗРП оказались также статистически значимы – 29 % в подгруппе 1А и 0 % в подгруппе 1Б ($p = 0,03$). Из-за нулевого значения невозможно было вычислить аОШ, однако по критерию χ^2 Пирсона с уровнем $\alpha = 0,05$ получено значение $p = 0,03$, что подтверждает статистическую значимость данного различия.

Существенных различий между подгруппами не было выявлено по АГ – 29 и 25% (аОШ = 1,3; 95 % ДИ = 0,3–5,8) и по ранней манифестации СЗРП – 53 и 63% (аОШ = 0,7; 95 % ДИ = 0,2–2,7). Таким образом, при позднем МР также преобладал ранний СЗРП.

Сахарный диабет (СД), в том числе гестационный, отмечен нами у 35 % рожениц в подгруппе 1А и у 6 % в подгруппе 1Б.

Обсуждение / Discussion

По разным данным, доля МГВ-плодов составляет при МР 25–40 %, при живорождении – 7–15 % [1, 5, 7, 17, 21–23]. В наше исследование были включены пациентки стационаров III уровня, куда обычно попадают с угрозой прерывания и большим количеством факторов риска, поэтому по нашим данным эти показатели оказались несколько выше.

В исследовании А. Его с соавт. (2020) было установлено, что при МР 16 % плодов были МГВ, в том числе 7 % с СЗРП [7]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях, проведенных в Европе [24]. При этом в других странах показатели не-

сколько выше, в том числе потому, что отличаются критерии установления диагноза СЗРП. В Италии СЗРП был обнаружен в 26 % случаев МР, в том числе в 15 % случаев имело место обструктивное поражение плаценты [25]. В Швеции СЗРП или ПН определены в 42 % случаев при раннем МР и в 35 % случаев при позднем МР [26]. В США доля МГВ-плодов при МР составляет 42–45 %; частота ПН (включая осложнения со стороны пуповины и плодных оболочек) составляет 22 % при раннем МР и 34 % при позднем МР [23, 27]. В Китае и ЮАР частота СЗРП при МР составила 26 и 31 % соответственно [28, 29].

В упомянутом выше исследовании А. Его с соавт. (2020) 32 % случаев СЗРП при МР были впервые диагностированы после 28 нед беременности [7], что совпадает с нашими данными; хотя выявление СЗРП явилось протективным фактором, в 40 % случаев МР не было предотвращено, что указывает на необходимость разработки стратегии лечения после выявления СЗРП. Проблема далека от универсального решения, хотя имеются отдельные успешные опыты проведения комплексной патогенетической терапии [2, 6, 13, 30]. При этом эффект лечения зависит от гестационного срока: если на 23–29-й неделе беременности возможно добиться увеличения уровня плацентарного фактора роста более чем на 50 %, то на сроке 37–40 нед – не более, чем на 15 % [6]. Наиболее безопасным для плода является своевременное родоразрешение, срок которого определяется с учетом многих показателей, прежде всего доплерометрических и кардиотокографических [11, 12].

По разным данным, в 30–80 % случаев СЗРП, в том числе при МР, сопровождается ПН различной степени [1, 3, 6, 13, 15, 26, 31–33]. Плацента является органом плода, отсутствие ПН при СЗРП – нетипичное явление и может быть связано с генетическими аномалиями,

специфической адаптацией плаценты [6, 15]. Нами отмечено и обратное явление – наличие ПН при отсутствии гипотрофии, что может быть связано с приобретенной тромбофилией и развитием антифосфолипидного синдрома [34, 35]. Возможны также ошибки диагностики, в том числе из-за отсутствия стандартизированного определения (консенсуса) в отношении патофизиологических признаков ПН [5, 15, 21, 36].

Неожиданным может показаться тот факт, что и при живорождении крайне маловесные плоды составляют 30–50 % от всех плодов с СЗРП, однако это подтверждается данными литературы [5, 7, 12, 17]: в дальнейшем эти новорожденные входят в группу риска по неонатальной заболеваемости и смертности.

Обычно при СЗРП чаще, чем при нормальной беременности, отмечают гипертензивные расстройства, а именно, в 20–35 % случаев имеет место ПЭ и в 6–10 % – АГ [7, 21, 22, 31]. Нами подобных различий не выявлено, что, вероятно связано, во-первых, с малым размером нашей выборки и, во-вторых, с относительно небольшой долей этих патологий.

Возраст и наличие повторных аборт в анамнезе как факторы риска хорошо известны и нашли свое подтверждение [3, 9, 10, 17, 22, 23].

Комплаентность как защитный фактор отмечается многими авторами, и наоборот, непосещение плановых УЗИ является фактором риска развития СЗРП и неблагоприятных исходов беременности [7, 8, 21, 37]. Нередко это связано с более низким или нестабильным социальным статусом беременной [3, 7, 23].

Токсоплазмоз – тяжелое протозойное заболевание, инфицированность *Toxoplasma gondii* в России составляет 15–25 % [38]. По данным метаанализа, частота IgG к токсоплазме у женщин с неблагоприятным исходом беременности составляет 33–43 %, при этом у них имелся повышенный риск такого исхода (ОШ = 2,3; 95 % ДИ = 1,6–3,3) [39]. Заражение плода возможно от женщин с первичным инфицированием токсоплазмами, а также при реактивации паразита, приобретенного до беременности. В настоящее время не рекомендовано рутинно направлять беременную на определение IgG и IgM к *Toxoplasma gondii* в крови из-за значительной доли ложноположительных результатов, что приводит к ятрогенным осложнениям. В соответствии с протоколом, беременную следует проинформировать о методах профилактики: гигиеническая обработка рук, мытье свежих фруктов и овощей, термическая обработка мяса, использовании перчаток при контакте с землей, исключение контакта с животными из семейства кошачьих [11, 38].

В работе E.E. Brackett с соавт. (2022) при МР на сроке после 32 нед частота СД составила 5–8 % [23], что соответствует нашему результату, тогда как при сроке МР до 32 нед показатель составил всего 3 % [25], что значительно ниже полученного нами. В этой свя-

зи отметим, что изменения в плацентарном транспорте глюкозы и метаболические нарушения вовлечены в патогенез неблагоприятных перинатальных условий (в том числе гипоксии); микротромбозы и гипофибринолиз также приводят к нарушению имплантации и плацентации [5, 40].

Наши результаты подтверждают, что ранний фенотип СЗРП больше ассоциирован с ПЭ, чем поздний; одна из причин этого состоит в том, что перестройка системы кровообращения на ранних сроках беременности усугубляет развитие уже имевшейся эндотелиальной дисфункции [5, 6, 41].

Ограничения и недостатки данного исследования / Study restrictions and weaknesses

Из-за отсутствия и/или неполноты данных не изучены следующие значимые факторы риска: курение, употребление алкоголя и/или психоактивных веществ; характер и трудность выполняемой работы; психоэмоциональный статус беременной. В исследование были включены только случаи, произошедшие в родовспомогательных учреждениях III уровня, так как в центральной России они составляют примерно 70 % от всех МР [8, 10].

Заключение / Conclusion

По нашим данным, больше половины МР сопровождается СЗРП, что в 4–5 раз чаще, чем при живорождении, при этом при МР на ранний фенотип СЗРП приходится почти 60 % случаев, что в 2 раза чаще, чем при живорождении. Срок МР (до или после 32 нед беременности) не связан напрямую с соответствующим сроком выявления СЗРП: при позднем МР также преобладает ранний фенотип.

При МР, как и при живорождении, 2/3 случаев СЗРП приходится на плоды менее 3-го перцентиля, причем 1/3 случаев СЗРП выявляются незадолго до родоразрешения (одновременно с антенатальной гибелью плода, либо после 36 нед гестации при живорождении); 1/4 случаев ПН не связаны с СЗРП (причины этого нуждаются в отдельном исследовании).

Основным фактором риска МР при наличии СЗРП является ранний фенотип задержки роста, прочие выявленные нами факторы риска типичны для МР безотносительно к гипотрофии (возраст матери старше 28 лет, репродуктивные потери и искусственные прерывания беременности в анамнезе, несоблюдение рекомендаций по своевременной диагностике и коррекции угрожающих состояний, подозрение на заражение токсоплазмозом, гипертензивные расстройства).

Раннее МР, произошедшее на фоне СЗРП, связано с более старшим возрастом матери, большим паритетом родов, наличием хронических болезней матки (шейки матки), СД и ПЭ.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 20.09.2022. В доработанном виде: 23.01.2023.	Received: 20.09.2022. Revision received: 23.01.2023.
Принята к печати: 30.01.2023. Опубликовано: 28.02.2023.	Accepted: 30.01.2023. Published: 28.02.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Волков В.Г. – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; Кастор М.В. – обзор литературы, сбор и обработка данных, статистический анализ, написание текста.	Volkov V.G., – study concept and design, text writing and editing; Kastor M.V. – review of publications, collection and processing of material, statistical data processing, text writing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Не требуется.	Not required.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование получило одобрение этического комитета Медицинского института ФГБОУ ВО «Тулский государственный университет», протокол № 1 от 23.09.2021.	The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Institute of Tula State University, protocol № 1 dated of 23.09.2021.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников, спустя 12 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены по адресу valvol@yandex.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, principles of analysis and individual participants' data presented in this article after deidentification (text, tables) will be available upon request for researchers who will provide a methodologically sound proposal for meta-analysis of the data of individual participants no earlier than 12 months and up to 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to valvol@yandex.ru. One requesting the data should sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А. и др. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(6):37–45. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45>.
- Куклина Л.В., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В. Роль инфекционного фактора в формировании задержки роста плода и исходы гестации. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2020;(2):20–5. <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10017>.
- Flenady V., Ellwood D. Making real progress with stillbirth prevention. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2020;60(4):495–7. <https://doi.org/10.1111/AJO.13208>.
- Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В. и др. Задержка роста плода: факторы риска и прогнозирование. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016;19(2):18–21.
- Воронцова З.А., Жилыева О.Д., Золотарева С.Н., Логачева В.В. Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2021;15(1):35–46. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-1-1-5>.
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Карданова М.А. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. *М.: ГЭОТАР-Медиа*, 2019. 173 с. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2020/08/Kriticheskoe-sostoyaniye-ploda.pdf>. [Дата обращения: 15.09.2022].
- Ego A., Monier I., Skaare K., Zeitlin J. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):613–20. <https://doi.org/10.1002/UOG.20414>.
- Кастор М.В. Оценка медико-социальных факторов риска мертворождения в зависимости от срока гестации: ретроспективное исследование. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2021;15(3):28–34. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-3-1-4>.
- Page J.M., Blue N.R., Silver R.M. Fetal growth and stillbirth. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):297–310. <https://doi.org/10.1016/J.OGC.2021.03.001>.
- Волков В.Г., Кастор М.В. Современные взгляды на проблему классификации и определения причин мертворождения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(3):29–34. <https://doi.org/10.17116/ROSAKUSH202003129>.
- Клинические рекомендации – Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода) – 2022–2023–2024 (14.02.2022). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 47 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/11/1152_kr22036p5MZ.pdf. [Дата обращения: 15.09.2022].
- Lees C.C., Stampalija T., Baschat A. et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):298–312. <https://doi.org/10.1002/UOG.22134>.
- Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А., Козлов П.В. Плацентарная недостаточность. Современный взгляд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 18 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0013295.pdf>. [Дата обращения: 15.09.2022].
- Ломова Н.А., Ганичкина М.Б., Хачатурян А.А. и др. Молекулярно-генетические предикторы врожденной инфекции при задержке роста плода. *Медицинский Совет*. 2016;(17):156–9. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-156-159>.
- Макаров И.О., Юдина Е.В. Кардиотокография при беременности и в родах: учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 116 с. Режим доступа: <https://contmed.ru/upload/books/pdf/62a19fbb91122d4ac1b3238142021a20.pdf>. [Дата обращения: 15.09.2022].
- Papastefanou I., Nowacka U., Syngelaki A. et al. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from estimated fetal weight at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(6):917–24. <https://doi.org/10.1002/UOG.23593>.

17. Demirci O., Selçuk S., Kumru P. et al. Maternal and fetal risk factors affecting perinatal mortality in early and late fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(6):700–4. <https://doi.org/10.1016/J.TJOG.2015.03.006>.
18. Приказ Минздрава России от 27.12.2011 № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи» (с изменениями и дополнениями; ред. от 13.09.2019). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201910220042>. [Дата обращения: 15.09.2022].
19. Gardosi J., Francis A., Turner S., Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S609–S618. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2017.12.011>.
20. Centile Calculator. *Gestation Network*. Режим доступа: <https://www.gestation.net/cc/about.htm>. [Дата обращения: 15.09.2022].
21. Горюнова А.Г., Симонова М.С., Мурашко А.В. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты. *Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева*. 2016;3(2):76–80. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-2-76-80>.
22. Aziz A., Tiwari S., Dey M., Singh S. Maternal and fetal factors associated with non detection of fetal growth restriction at term: a retrospective study. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2020;9(10):4164–8. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.IJRCOG20204307>.
23. Brackett E.E., Hall E.S., Defranco E.A., Rossi R.M. Factors associated with occurrence of stillbirth before 32 weeks of gestation in a contemporary cohort. *Am J Perinatol.* 2022;39(1):84–91. <https://doi.org/10.1055/S-0040-1714421>.
24. Zile I., Ebela I., Rumba-Rozenfelde I. Maternal risk factors for stillbirth: A registry-based study. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):326. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA55070326>.
25. Mecacci F., Serena C., Avagliano L. et al. Stillbirths at term: case control study of risk factors, growth status and placental histology. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166514. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0166514>.
26. Bring H.S., Varli I.A.H., Kublickas M. et al. Causes of stillbirth at different gestational ages in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(1):86–92. <https://doi.org/10.1111/AOGS.12278>.
27. Hoyert D.L., Gregory E.C.W. Cause-of-death data from the Fetal Death File, 2015–2017. *Natl Vital Stat Reports*. 2020;69(4):1–20. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32510316>. [Дата обращения: 15.09.2022].
28. Zhu J., Zhang J., Xia H. et al. Stillbirths in China: a nationwide survey. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2021;128(1):67–76. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16458>.
29. Madhi S.A., Briner C., Maswime S. et al. Causes of stillbirths among women from South Africa: a prospective, observational study. *Lancet Glob Heal.* 2019;7(4):e503–e512. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30541-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30541-2).
30. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.В. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2016;10(4):72–82. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082>.
31. Клычева О.И., Хурасева А.Б. Возможности прогнозирования степени риска развития синдрома задержки роста плода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(5):68–73. <https://doi.org/10.17116/ROSAKUSH202005168>.
32. Ashoor G., Syngelaki A., Papastefanou I. et al. Development and validation of model for prediction of placental dysfunction-related stillbirth from maternal factors, fetal weight and uterine artery Doppler at mid-gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(1):61–8. <https://doi.org/10.1002/UOG.24795>.
33. Черешнев В.А., Пичугова С.В., Тулакина Л.Г. и др. Характеристика ультраструктуры плаценты при антенатальной гибели плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2018;12(3):36–46. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.036-046>.
34. Оруджова Э.А., Самбутова Н.В., Аничкова Е.В. и др. Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):189–200. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223>.
35. Долгова Ю.С., Еремеева Д.Р., Зайнулина М.С. Риски репродуктивных потерь и плацентарно-опосредованных осложнений беременности у женщин с носительством антифосфолипидных антител. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(6):592–601. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.181>.
36. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ткаченко В.А. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(1):5–15. <https://doi.org/10.17116/ROSAKUSH20200115>.
37. Карелина О.Б., Артымук Н.В. Мертворождаемость в Кемеровской области: основные причины, факторы риска, проблемы оказания помощи. *Женское здоровье и репродукция*. 2019;(2):32–9.
38. Донников А.Е., Витвицкая Ю.Г., Кан Н.Е. и др. Диагностика инфекций в акушерско-гинекологической и неонатологической практике: Учебное пособие. ООО «ЦПУ РАДУГА», 2018. 124 с. Режим доступа: https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/diagnostika_infekciy.pdf. [Дата обращения: 15.09.2022].
39. Nayeri T., Sarvi S., Moosazadeh M. et al. The global seroprevalence of anti-Toxoplasma gondii antibodies in women who had spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(3):e0008103. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0008103>.
40. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Андреева А.Д., Макацария А.Д. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2016;9(3):54–65. <https://doi.org/10.17749/2070-4968.2015.9.3.054-065>.
41. Роненсон А.М. Два фенотипа преэклампсии – две стратегии лечения. *Вестник акушерской анестезиологии*. 2021;(7):4–12. Режим доступа: <https://www.arfpint.ru/wp-content/uploads/2021/07/vestnik-ijul.pdf>. [Дата обращения: 15.09.2022].

References:

1. Degtyareva E.A., Zakharova O.A., Kufa M.A. et al. The efficacy of prognosis and early diagnostics of fetal growth retardation. [Effektivnost' prognozirovaniya i rannej diagnostiki zaderzhki rosta ploda]. *Rossiyskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018;63(6):37–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45>.
2. Kuklina L.V., Kravchenko E.N., Krivchik G.V. The role of the infectious factor in the formation of fetal growth retardation and gestation outcomes. [Rol' infektsionnogo faktora v formirovani zaderzhki rosta ploda i iskhody gestatsii]. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2020;81(2):20–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10017>.
3. Flenady V., Ellwood D. Making real progress with stillbirth prevention. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2020;60(4):495–7. <https://doi.org/10.1111/AJO.13208>.
4. Beznoshchenko G.B., Kravchenko E.N., Kuklina L.V. et al. Fetal growth retardation: risk factors and prognosis. [Zaderzhka rosta ploda: faktory riska i prognozirovaniye]. *Tavrskiy mediko-biologicheskij vestnik*. 2016;19(2):18–21. (In Russ.).
5. Vorontsova Z.A., Zhilyaeva O.D., Zolotareva S.N., Logacheva V.V. Experimental modeling of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome (literature review). [Eksperimental'noye modelirovaniye placentarnoy nedostatochnosti i sindroma zaderzhki rosta ploda (obzor literatury)]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. Elektronnoye izdanie*. 2021;15(1):35–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-1-1-35>.
6. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Kardanova M.A. Critical fetal status: diagnostic criteria, obstetric tactics, perinatal outcomes. [Kriticheskoye sostoyaniye ploda: diagnosticheskiye kriterii, akusherskaya taktika, perinatal'nye iskhody]. *Moscow: GEOTAR-Media*, 2019. 173 p. (In Russ.). Available at: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2020/08/Kriticheskoye-sostoyaniye-ploda.pdf>. [Accessed: 15.09.2022].
7. Ego A., Monier I., Skaare K., Zeitlin J. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):613–20. <https://doi.org/10.1002/UOG.20414>.
8. Kastor M.V. Assessment of medical and social risk factors of stillbirth depends on gestational age: a retrospective study. [Otsenka mediko-social'nykh faktorov riska mertvorozhdeniya v zavisimosti ot sroka gestatsii: retrospektivnoye issledovaniye]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. Elektronnoye izdanie*. 2021;15(3):28–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-3-1-28>.

9. Page J.M., Blue N.R., Silver R.M. Fetal growth and stillbirth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):297–310. <https://doi.org/10.1016/J.OGC.2021.03.001>.
10. Volkov V.G., Kastor M.V. Modern view on classification and determination of the causes of stillbirth. [Sovremennye vzglyady na problemu klassifikatsii i opredeleniya prichin mertvorozhdeniya]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2020;20(3):29–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ROSAKUSH2020003129>.
11. Clinical guidelines – Insufficient fetal growth requiring the medical care for the mother (fetal growth retardation) – 2022–2023–2024 (14.02.2022). [Klinicheskie rekomendatsii – Nedostatochnyy rost ploda, trebuyushchij predstavleniya medicinskoj pomoshchi materi (zaderzhka rosta ploda) – 2022–2023–2024 (14.02.2022)]. Moscow: Ministerstvo zdorovoohraneniya Rossiyskoj Federatsii, 2022. 47 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_ld/11/1152_kr22036p5MZ.pdf. [Accessed: 15.09.2022].
12. Lees C.C., Stampalija T., Baschat A. et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):298–312. <https://doi.org/10.1002/UOG.22134>.
13. Dobrokhotova Yu.E., Dzhokhadze L.S., Kuznetsov P.A., Kozlov P.V. Placental insufficiency. Modern look. [Placentalnaya nedostatochnost'. Sovremennyy vzglyad]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 18 p. (In Russ.). Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0013295.pdf>. [Accessed: 15.09.2022].
14. Lomova N.A., Ganichkina M.B., Khachatryan A.A. et al. Molecular genetic predictors of congenital infection in fetal growth restriction pregnancy. [Molekulyarno-geneticheskiye prediktory vrozhdennoy infektsii pri zaderzhke rosta ploda]. *Medical Council.* 2016;(17):156–159. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-156-159>.
15. Makarov I.O., Yudina E.V. Cardiotocography during pregnancy and childbirth: a tutorial. [Kardiotokografiya pri beremennosti i v rodakh: uchebnoye posobiye]. Moscow: MEDpress-inform, 2016. 116 p. (In Russ.). Available at: <https://contmed.ru/upload/books/pdf/62a19fbb91122d4ac1b3238142021a20.pdf>. [Accessed: 15.09.2022].
16. Papastefanou I., Nowacka U., Syngelaki A. et al. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from estimated fetal weight at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(6):917–24. <https://doi.org/10.1002/UOG.23593>.
17. Demirci O., Selçuk S., Kumru P. et al. Maternal and fetal risk factors affecting perinatal mortality in early and late fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(6):700–4. <https://doi.org/10.1016/J.TJOG.2015.03.006>.
18. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated of December 27, 2011 No. 1687n "On medical criteria for birth, the form of a birth document and the procedure for issuing it" (with amendments and additions; revised on 13.09.2019). [Prikaz Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 27.12.2011 № 1687n «O medicinskih kriteriyah rozhdeniya, forme dokumenta o rozhdenii i poryadke ee vydachi» (s izmeneniyami i dopolneniyami; red. ot 13.09.2019)]. (In Russ.). Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201910220042>. [Accessed: 15.09.2022].
19. Gardosi J., Francis A., Turner S., Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S609–S618. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2017.12.011>.
20. Centile Calculator. *Gestation Network.* Available at: <https://www.gestation.net/cc/about.htm>. [Accessed: 15.09.2022].
21. Goryunova A.G., Simonova M.S., Murashko A.V. Fetal growth retardation syndrome and adaptation of the placenta. [Sindrom zaderzhki rosta ploda i adaptatsiya placenty]. *Arhiv akusherstva i ginekologii imeni V.F. Snegireva.* 2016;3(2):76–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-2-76-80>.
22. Aziz A., Tiwari S., Dey M., Singh S. Maternal and fetal factors associated with non detection of fetal growth restriction at term: a retrospective study. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2020;9(10):4164–8. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.IJRCOG20204307>.
23. Brackett E.E., Hall E.S., Defranco E.A., Rossi R.M. Factors associated with occurrence of stillbirth before 32 weeks of gestation in a contemporary cohort. *Am J Perinatol.* 2022;39(1):84–91. <https://doi.org/10.1055/S-0040-1714421>.
24. Zile I., Ebela I., Rumba-Rozenfelde I. Maternal risk factors for stillbirth: A registry-based study. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):326. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA55070326>.
25. Mecacci F., Serena C., Avagliano L. et al. Stillbirths at term: case control study of risk factors, growth status and placental histology. *PLoS One.* 2016;11(12):e0166514. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0166514>.
26. Bring H.S., Varli I.A.H., Kubickas M. et al. Causes of stillbirth at different gestational ages in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(1):86–92. <https://doi.org/10.1111/AOGS.12278>.
27. Hoyert D.L., Gregory E.C.W. Cause-of-death data from the Fetal Death File, 2015–2017. *Natl Vital Stat Reports.* 2020;69(4):1–20. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32510316>. [Accessed: 15.09.2022].
28. Zhu J., Zhang J., Xia H. et al. Stillbirths in China: a nationwide survey. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2021;128(1):67–76. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16458>.
29. Madhi S.A., Briner C., Maswime S. et al. Causes of stillbirths among women from South Africa: a prospective, observational study. *Lancet Glob Heal.* 2019;7(4):e503–e512. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30541-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30541-2).
30. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Khamani I.V. Placental insufficiency in complicated pregnancy and possibility of treatment with dipyridamole. [Placentalnaya nedostatochnost' pri oslozhnennoy beremennosti i vozmozhnosti primeneniya dipiridamola]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2016;10(4):72–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082>.
31. Klycheva O.I., Khuraseva A.B. Possibilities for predicting the risk of developing fetal growth retardation syndrome. [Vozmozhnosti prognozirovaniya stepeni riska razvitiya sindroma zaderzhki rosta ploda]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2020;20(5):68–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ROSAKUSH2020005168>.
32. Ashoor G., Syngelaki A., Papastefanou I. et al. Development and validation of model for prediction of placental dysfunction-related stillbirth from maternal factors, fetal weight and uterine artery Doppler at mid-gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(1):61–8. <https://doi.org/10.1002/UOG.24795>.
33. Chereshev V.A., Pichugova S.V., Tulakina L.G. et al. Ultrastructure of placenta in antenatal fetal death. [Harakteristika ul'trastrukturny placenty pri antenatal'noj gibeli ploda]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2018;12(3):36–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.036-046>.
34. Orudzhova E.A., Samburova N.V., Anichkova E.V. et al. Thrombophilia in the pathogenesis of fetal growth retardation. [Trombofilii v patogeneze zaderzhki rosta ploda]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(2):189–200. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/OB.GYN.REP.2021.223>.
35. Dolgova Yu.S., Ereemeeva D.R., Zainulina M.S. Risks of reproductive loss and placenta-mediated pregnancy complications in women with antiphospholipid antibodies. [Riski reproduktivnykh poter' i platsenta-oposredovannykh oslozhneniy beremennosti u zhenshchin s nositel'stvom antifosfolipidnykh antitel]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(6):592–601. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.181>.
36. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Tkachenko V.A. Placental insufficiency as the underlying condition of the complications and outcomes of the gestation period. [Placentalnaya nedostatochnost' kak bazovaya patologiya oslozhnenij i iskhodov gestatsionnogo perioda]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2020;20(1):5–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ROSAKUSH20200011>.
37. Karelina O.B., Artymuk N.V. Stillbirth in the Kemerovo region: main causes, risk factors, problems of medical care. [Mertvorozhdayemost' v Kemerovskoy oblasti: osnovnyye prichiny, faktory riska, problemy okazaniya pomoshchi]. *Zhenskoye zdorov'ye i reproduksiya.* 2019;(2):32–9. (In Russ.).
38. Donnikov A.E., Vitvitskaya Yu.G., Kan N.E. et al. Diagnosis of infections in obstetric-gynecological and neonatological practice: Textbook. [Diagnostika infektsiy v akushersko-ginekologicheskoy i neonatologicheskoy praktike: Uchebnoye posobiye]. OOO «CPU RADUGA», 2018. 124 c. (In Russ.). Available at: https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/diagnostika_infekciy.pdf. [Accessed: 15.09.2022].
39. Nayeri T., Sarvi S., Moosazadeh M. et al. The global seroprevalence of anti-Toxoplasma gondii antibodies in women who had spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(3):e0008103. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0008103>.
40. Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Andreeva M.D., Makatsariya A.D. The pathogenetic mechanisms of development of preeclampsia in women with metabolic syndrome. [Patogeneticheskiye mekhanizmy razvitiya

preeklampsii u zhenshchin s metabolicheskim sindromom]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;9(3):54–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4968.2015.9.3.054-065>.

41. Ronenson A.M. Two phenotypes of preeclampsia and two treatment

strategies. [Dva fenotipa preeklampsii – dve strategii lecheniya]. *Vestnik akusherskoj anesteziologii*. 2021;(7):4–12. (In Russ.). Available at: <https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2021/07/vestnik-ijul.pdf>. [Accessed: 15.09.2022].

Сведения об авторах:

Волков Валерий Георгиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия. E-mail: valvol@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7274-3837>.

Кастор Маргарита Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»; врач акушер-гинеколог ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр имени В.С. Гумилевской», Тула, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6785-4567>.

About the authors:

Valerii G. Volkov – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Tula State University, Tula, Russia. E-mail: valvol@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7274-3837>.

Margarita V. Kastor – Postgraduate Student, Obstetrics and Gynecology Department, Medical Institute, Tula State University; Obstetrician-Gynecologist, Gumilevskaya Tula Regional Perinatal Center, Tula, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6785-4567>.