



Современные представления о маловесном плоде и замедлении роста плода

Ольга Владимировна Яковлева*, Ирина Евгеньевна Рогожина,
Татьяна Николаевна Глухова

Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского, г. Саратов, Россия

Реферат

Цель исследования — изучение состояния проблемы формирования маловесного к сроку гестации плода и замедления роста плода за последние 5 лет. Проведён обзор рандомизированных исследований базы данных PubMed за период 2015–2020 гг. Экспертами достигнуты соглашения в вопросах определения диагностических критериев маловесного к сроку гестации плода и замедления роста плода, создана клинически обоснованная классификация, разработаны основные стратегии мониторингования. Ввиду разного патогенеза замедление роста плода разделено на раннее и позднее. Алгоритм наблюдения включает тесты, показавшие более высокую чувствительность и специфичность. Нет единого стандарта для медианы массы тела и окружности живота плода, показателей нормативного диапазона доплерометрии. С целью профилактики формирования маловесного к сроку гестации плода и замедления роста плода рекомендованы отказ от курения, приём ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг в группе высокого риска по возникновению преэклампсии. Алгоритм ведения беременных включает ультразвуковое исследование с доплерометрией кровотока в пупочной артерии, проведение кардиотокографии. При возникновении указанной патологии до 32 нед беременности дополнительно исследуют кровоток в венозном протоке, а после 32 нед беременности — кровоток в средней мозговой артерии с подсчётом цереброплацентарного соотношения. Разработаны показатели доплерометрии и кардиотокографии, служащие критериями для досрочного прерывания беременности, предложены мероприятия, улучшающие неонатальные исходы — профилактика респираторного дистресс-синдрома в 24–34 нед беременности, а также проведение магнезиальной терапии с целью нейропротекции плода. Нерешёнными остаются проблемы профилактики замедления роста плода и алгоритм наблюдения за беременными, не имеющими факторов риска формирования маловесного к сроку гестации плода, тактики ведения и показаний к родоразрешению при замедлении динамики прироста веса плода.

Ключевые слова: маловесный плод, замедление роста плода, алгоритм ведения.

Для цитирования: Яковлева О.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Современные представления о маловесном плоде и замедлении роста плода. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 347–354. DOI: 10.17816/KMJ2021-347.

Modern concepts of low birth weight and fetal growth restriction

O.V. Yakovleva, I.E. Rogozhina, T.N. Glukhova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Abstract

The aim of this work is to study the state of the problem of the development of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction over the past 5 years. A review of randomized trials of the PubMed database for the period of 2015 to 2020 was carried out. Experts reached an agreement on the definition of diagnostic criteria for small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction, a clinically valid classification was created, and the main monitoring strategies were developed. Due to the different pathogenesis, fetal growth restriction is divided into early and late. The observation algorithm includes tests that have shown higher sensitivity and specificity. There is no single standard for the median weight and abdominal circumference of a fetus, indicators of the reference range for fetal Doppler. Smoking cessation and taking acetylsalicylic acid at a dose of 150 mg at high risk of preeclampsia is recommended to prevent the small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. The pregnancy management

algorithm includes Doppler ultrasound examination of the umbilical artery, cardiotocography. If this pathology occurs before 32 weeks of pregnancy, the blood flow in ductus venosus is additionally examined, and after 32 weeks of pregnancy, the middle cerebral artery blood velocities and cerebroplacental ratio are assessed. Indicators of Doppler velocimetry and cardiotocography, which serve as criteria for early termination of pregnancy, are developed, measures are proposed to improve neonatal outcomes — prevention of respiratory distress syndrome at 24–34 weeks of gestation, as well as magnesium therapy for fetal neuroprotection. The problems of preventing fetal growth restriction and the algorithm for monitoring pregnant women who do not have risk factors for small-for-gestational-age fetus, management tactics and indications for delivery while slowing fetal weight gain remain unresolved.

Keywords: low birth weight, fetal growth restriction, management algorithm.

For citation: Yakovleva O.V., Rogozhina I.E., Glukhova T.N. Modern concepts of low birth weight and fetal growth restriction. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 347–354. DOI: 10.17816/KMJ2021-347.

Введение. Частота маловесного к сроку гестации плода (МП) составляет 8,2–10,9% [1–3]. Данная патология — вторая по частоте причина детской заболеваемости и смертности после преждевременных родов [3, 4]. При МП частота мертворождения в 6 раз выше, чем при соответствии массы тела плода гестационному сроку (1,8 и 0,3% соответственно) [2]. Не выявленный МП повышает частоту антенатальной гибели в 8 раз [5]. Младенческая смертность также выше в группе МП, чем при соответствии массы тела плода гестационному сроку (0,60 и 0,16 % соответственно) [2].

Замедление роста плода (ЗРП) встречается у 5,0–17,6% беременных, частота этого синдрома у недоношенных выше (15,7–22%) [4, 6–8]. При одноплодной беременности ЗРП бывает значимой составной частью высоких перинатальных потерь (5,4%), особенно в 28–31-ю неделю беременности (13,2%) [4, 9]. ЗРП идентифицировали в 43% необъяснимых мертворождений [10]. ЗРП ассоциировано с высокой частотой осложнений в раннем неонатальном периоде: врождённой пневмонии — 13,8% [оценка риска (ОР) 5,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–26,7], респираторного дистресс-синдрома — 12,1%, внутрижелудочковых кровоизлияний — 6,9% (ОР 5,1; 95% ДИ 1,6–47,1) [7, 10, 11]. Для детей с ЗРП характерно развитие метаболического синдрома: инсулинорезистентности, гиперинсулинемии (ОР 4,75; ДИ 95% 1,22–18,44), артериальной гипертензии и ожирения [2, 5, 7, 10, 12].

Нами проведён обзор рандомизированных исследований базы данных Национальной библиотеки медицины США PubMed с 2015 по 2020 гг. Достигнут консенсус по определению МП и ЗРП [3, 5, 7, 13–17]. Диагноз МП устанавливают при массе тела плода менее 10-го перцентиля [3, 4, 7, 8, 13–17]. Из них 18–22% — конституционально маленькие дети [5, 6]. Новорождённый с ЗРП может родиться с нормальным весом, но при этом на протяжении гестации (чаще это III триместр) отмечают недостаточную динами-

ку прироста предполагаемой массы тела плода (ПМП) и окружности живота из-за плацентарной недостаточности [5, 7, 13–21].

ЗРП разделяют на раннее и позднее [4–6, 8, 18, 19]. К раннему ЗРП (до 32-й недели) относят плод с ПМП или окружностью живота менее 3-го перцентиля, а также с ПМП или окружностью живота менее 10-го перцентиля в сочетании с пульсационным индексом (ПИ) в маточной артерии и/или пупочной артерии (ПА) более 95-го перцентиля [4, 6, 18, 19]. К позднему ЗРП (после 32-й недели) относят плод с ПМП или окружностью живота менее 3-го перцентиля, имеющий не менее двух следующих критериев:

- ПМП или окружность живота менее 10-го перцентиля;
- ПМП или окружность живота более 2 стандартных отклонений;
- цереброплацентарное соотношение менее 5-го перцентиля;
- ПИ в ПА более 95-го перцентиля [6, 18, 19].

Ряд исследователей считают целесообразным выделять группу высокого риска МП/ЗРП (ОР >2,0) и низкого риска (ОР <2,0) [9, 22].

К высокому риску относят мертворождение в анамнезе (ОР 6,4; 95% ДИ 0,78–52,56), антифосфолипидный синдром (ОР 6,22; 95% ДИ 2,43–16,0), манифестный сахарный диабет (ОР 6,0; 95% ДИ 1,5–2,3), почечную недостаточность (ОР 5,3; 95% ДИ 2,8–10) [9]. Значимыми считают рождение в прошлом маловесных детей (ОР 3,9; 95% ДИ 2,14–7,12), указание на вес отца ребёнка при рождении менее 10-го перцентиля (ОР 3,47; 95% ДИ 1,17–10,27) или самой беременной (ОР 2,64; 95% ДИ 2,28–3,05) [9]. Старший репродуктивный возраст (ОР 3,2; 95% ДИ 1,9–5,4) оказался более значим, чем хроническая артериальная гипертензия (ОР 2,5; 95% ДИ 2,1–2,9) [9].

К группе низкого риска относят следующие факторы: значения ассоциированного с беременностью протеина А в плазме крови менее

10-го перцентиля (ОР 1,96; 95% ДИ 1,58–2,43), несбалансированное питание матери (ОР 1,9; 95% ДИ 1,3–2,8), первые роды (ОР 1,89; 95% ДИ 1,82–1,96), экстракорпоральное оплодотворение (ОР 1,6; 95% ДИ 1,3–2,0), ожирение (ОР 1,55; 95% ДИ 1,3–1,7), курение (ОР 1,54; 95% ДИ 1,39–1,7), преэклампсия в анамнезе (ОР 1,31; 95% ДИ 1,19–1,44), интергенетический интервал менее 6 мес (ОР 1,26; 95% ДИ 1,18–1,33) или более 60 мес (ОР 1,29; 95% ДИ 1,2–1,39) [9, 22–24].

Раннее начало ЗРП выявляют в 30% случаев [11]. Раннее ЗРП обусловлено неполноценной инвазией трофобласта в миометральный сегмент спиральных артерий и сосудистой аномалией третичных котиледонов, в результате чего в дальнейшем формируются системная эндотелиальная дисфункция и преэклампсия [4–6, 8, 18]. Раннее тяжёлое ЗРП приводит к тяжёлой гипоксии и/или антенатальной гибели плода [4, 8, 11], поэтому ведение беременности становится сложной задачей и направлено на достижение наилучшего баланса между риском нахождения плода в матке и осложнениями, обусловленными недоношенностью [4, 6, 8]. До 20% случаев раннего ЗРП связано с патологией плода или хромосомной патологией, что требует детального ультразвукового исследования (УЗИ) и решения вопроса о хромосомном типировании плода [3, 9, 11, 18].

Ведущий патогенетический механизм позднего ЗРП (составляет 70–80%) — нарушение маточно-плацентарного кровотока, что проявляется в перераспределении плодового кровотока с преимущественной перфузией головного мозга плода, расширением церебральных сосудов [4, 6, 8, 10, 18]. Не распознанное вовремя позднее ЗРП становится основной причиной необъяснимых мертворождений при беременности с исходно низким перинатальным риском [4, 6, 8]. Позднее ЗРП характеризуется аномальными показателями доплерометрии в средней мозговой артерии с нормальным или минимально повышенным сопротивлением в ПА [6, 11, 25]. Только в 46% случаев при поздней форме ЗРП выявляют нарушение кровотока в ПА [6].

Для комплексной оценки состояния плода предложено несколько методов. Установлено, что измерение высоты дна матки имеет ограниченную точность для выявления плода с МП/ЗРП (чувствительность 19–21%, специфичность 98%) [22]. Оценку движений плода широко используют для мониторинга его благополучия и чаще всего проводят на основе субъективного восприятия матери [6, 9, 15]. Однако большинство национальных соглаше-

ний не включили в алгоритм наблюдения тест оценки движений плода [1, 4, 5, 10, 19, 22, 25–27].

Компьютеризированная кардиотокография имеет высокий уровень ложноположительных результатов (до 50%) для прогнозирования неблагоприятных исходов и с большей вероятностью обнаруживает острые гипоксические события, чем хронические состояния [4, 28]. Тем не менее, в антенатальный период рекомендуют проводить её регулярно при подозрении на плацентарную недостаточность [4, 23, 28, 29]. Предложено несколько схем УЗИ-наблюдения для беременных высокого риска:

- два дополнительных исследования в 28–30 нед и 34–36 нед беременности [9];
- сканирование каждые 2–4 нед до родоразрешения с 24-й недели беременности [19, 22];
- сканирование каждые 2–3 нед, начиная с 28 нед гестации [4, 15, 23].

Допплерометрическое исследование кровотока в маточной артерии выявляет до 60% риска плацентарных осложнений [15, 30, 31]. Ряд национальных руководств не включает доплерометрию кровотока в маточной артерии в алгоритм диагностики и мониторинга в III триместре беременности [4–6, 15, 25, 27]. Ведение беременных с МП/ЗРП включает доплерометрию кровотока в ПА, так как это снижает перинатальную смертность у беременных с высоким риском (ОР 0,71; 95% ДИ 0,52–0,98) и частоту мертворождения (ОР 0,65; 95% ДИ 0,41–1,04) [15, 23, 29, 32].

Оценка ПИ в ПА имеет высокую прогностическую ценность (60%), поскольку его изменения напрямую коррелируют с наступлением острой внутриутробной гипоксии в течение 7 дней [4]. При раннем ЗРП ухудшение доплерометрических параметров происходит последовательно и прогрессивно. Первым изменяется ПИ в ПА, и только вторично меняются показатели в средней мозговой артерии [32].

Между первыми УЗИ-находками, свидетельствующими о манифестации ранней формы ЗРП, и терминальным повреждением головного мозга плода (выявляемого по кардиотокографическим признакам акушерской катастрофы) существует отрезок времени, на протяжении которого можно обнаружить периферическую вазоконстрикцию с изменениями кровотока в ПА, исчезновение конечного диастолического компонента кровотока или же появление реверсного кровотока в ПА, исчезновение а-волны в венозном протоке, диастолическую и систолическую сердечную недостаточность и перегрузку предсердной венозной системы (отрицательная а-волна в венозном протоке) [4, 25].

Диастолический нулевой кровоток и обратный диастолический кровоток, особенно в ПА, связаны с плохим перинатальным исходом при наличии ЗРП (с чувствительностью и специфичностью 60%), которое не зависит от гестационного срока [4, 6, 15, 27].

Несколькими национальными руководствами предложен алгоритм наблюдения за показателями доплерометрии в ПА при МП/ЗРП. Если результаты доплерометрии в ПА в норме, то в случае выявления ПМП менее 10-го перцентиля повторное контрольное исследование проводят не реже чем каждые 2 нед [3, 15]; при замедлении кровотока в ПА более 95-го перцентиля или ПМП менее 3-го перцентиля — еженедельно [4, 6, 9, 15, 27]; при диастолическом нулевом кровотоке в ПА — каждые 2 дня [3, 4, 6, 15].

ПИ в средней мозговой артерии менее 5-го перцентиля считают маркёром вазодилатации в головном мозге даже в случае нормального показателя ПИ в ПА [1, 15, 26, 27]. Патологические результаты доплеровского исследования средней мозговой артерии при позднем ЗРП повышают риск неблагоприятного перинатального исхода [4, 5, 21, 23, 25]. Показатели в средней мозговой артерии особенно ценны для идентификации и прогнозирования неблагоприятного исхода позднего ЗРП, независимо от результатов исследования в ПА, которые часто в этих случаях находится в пределах нормы [6, 21].

Цереброплацентарное соотношение можно использовать для мониторинга ЗРП, так как низкий его показатель считают независимым предиктором мертворождения и перинатальной смертности ($p < 0,001$) [20]. Изменение цереброплацентарного соотношения может наступить до того, как ПИ в средней мозговой артерии выйдет за пределы нормальных значений, поскольку это соотношение служит более ранним маркёром диагностики церебральной вазодилатации [21, 33]. Изменённые значения цереброплацентарного соотношения повышают вероятность комбинированных неблагоприятных перинатальных исходов: тяжёлой асфиксии (25–45%), перинатальной смертности (2–7,4%) [21, 25, 33]. При этом нормальное цереброплацентарное соотношение снижает эти показатели до 17 и 0,2% соответственно [21, 25, 33].

При прогнозировании мертворождения в III триместре беременности комбинация показателей с учётом перцентильных значений ПМП, ПИ в ПА, цереброплацентарного соотношения позволяет достигать точности 88% (95% ДИ 77–99) при чувствительности теста 66,7% и специфичности 92,1% [20]. Если в III триме-

стре акушер-гинеколог при выборе срока и метода родоразрешения в своих расчётах опирается только на доплерометрические показатели фетоплацентарного кровотока, с большей долей вероятности плод с поздним ЗРП будут не оценён, «упущен», а потенциальные осложнения будут непредсказуемыми [3, 21, 23, 33].

Мониторинг раннего ЗРП должен включать доплерографию в венозном протоке [8, 15, 25]. Отсутствие или перевёрнутая а-волна на доплеровской сонограмме венозного протока указывают на явную ацидемию и риск гибели плода [8, 15, 25, 29]. Для позднего ЗРП изменения в венозном протоке не характерны [6]. Поставить вопрос о родоразрешении на сроках менее 32 нед беременности необходимо в том случае, когда есть нарушения кровотока в венозном протоке [4, 6, 15, 22, 25].

Достигнут консенсус национальных руководств по показаниям по данным доплерометрии для досрочного прерывания беременности при МП/ЗРП [4, 8, 15, 25]:

- наличие обратного диастолического кровотока в ПА — с 32⁺⁰ недель беременности;
- диастолический нулевой кровоток в ПА — не позже 34⁺⁰ недель беременности;
- ПИ в ПА >95-го перцентиля — не позже 37⁺⁰ недель беременности;
- ПИ в венозном протоке >95-го перцентиля — после 26⁺⁰ недель беременности;
- диастолической нулевой кровотоков/обратный диастолический кровоток в венозном протоке — после 26⁺⁰ недель беременности;
- в средней мозговой артерии ПИ <5-го перцентиля — не позже 37⁺⁰ недель беременности;
- цереброплацентарное соотношение <5-го перцентиля — не позже 37⁺⁰ недель беременности;
- при изолированном МП (нормальные результаты доплерометрии, нет дополнительных факторов риска) — в 38⁺⁰ недель беременности [1, 4–6, 15, 22, 25–27].

Все методы, направленные на предотвращение ЗРП, относятся к ранней форме, обусловленной преэклампсией [4, 19, 22, 34]. Рекомендована профилактика низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (100–150 мг/сут) с 13–16 нед до 36 нед беременности, что обеспечивает 60% снижение частоты развития преэклампсии [19, 22]. При начале приёма ацетилсалициловой кислоты до 16 нед беременности отмечают значительное снижение частоты умеренной преэклампсии (ОР 0,57; 95% ДИ 0,43–0,75; $p < 0,001$), тяжёлой преэклампсии (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26–0,83; $p = 0,009$) и ЗРП (ОР 0,56; 95% ДИ 0,44–0,70; $p < 0,001$) [34].

Были предприняты попытки профилактики преэклампсии и ЗРП низкомолекулярными гепаринами [35,36]. Установлено, что применение ацетилсалициловой кислоты в сочетании с низкомолекулярными гепаринами не уменьшает частоту опосредованных плацентой осложнений (включая преэклампсию и ЗРП) по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (ОР 1,19; 95% ДИ 0,53–2,64) [35].

При диагностированном ЗРП нет убедительных данных, свидетельствующих об эффективных методах коррекции [3,4]. Не установлена эффективность госпитализации с соблюдением постельного режима, изменений диеты, приёма пищевых добавок, назначения прогестерона, сосудорасширяющих препаратов [3,6,9,28]. Сомнительна эффективность назначения кислородотерапии при ЗРП [9]. Установлена эффективность отказа от курения, при повышенном риске преэклампсии — назначения ацетилсалициловой кислоты [3,4,6,9,25,28,37].

К мероприятиям, улучшающим неонатальные исходы, относят проведение профилактики респираторного дистресс-синдрома глюкокортикоидами в срок 24⁺⁰ до 34⁺⁰ недель беременности при ожидаемом родоразрешении в течение 7 дней; использование нейропротекции магния сульфатом при ожидаемом родоразрешении в течение 1 сут в срок от 24⁺⁰ до 34⁺⁰ недель беременности [3,4,6,28].

Достигнуты определённые соглашения относительно сроков родоразрешения при МП/ЗРП в зависимости от показателей УЗИ [4]. При МП происходит рост частоты мертворождений с 38-й недели беременности, поэтому рекомендуют проведение преиндукции и родоразрешение на сроке от 37⁺⁰ до 39⁺⁰ недель беременности под контролем компьютеризированной кардиотокографии [3,4,6]. Такая тактика позволяет при МП снизить перинатальную смертность без увеличения частоты оперативного родоразрешения [4,5,27,38,39].

В случае позднего ЗРП сроки родоразрешения варьируют в зависимости от тяжести изменений показателей доплерометрии и компьютеризированной кардиотокографии. Национальными соглашениями рекомендовано в случае ПИ в ПА >95-го перцентиля родоразрешение в 36⁺⁰–37⁺⁰ недель беременности; при диастолическом нулевом кровотоке в ПА — в 33⁺⁰–34⁺⁰ недели; при обратном диастолическом кровотоке в ПА — в 30⁺⁰–32⁺⁰ недели беременности [3,4,6]. При выявлении в средней мозговой артерии ПИ <5-го перцентиля — не позже 37⁺⁰–38⁺⁰ недель беременности; при выявлении цереброталентарного соотношения

<5-го перцентиля — не позже 37⁺⁰ недель беременности [4].

Сочетание массы тела плода менее 10-го перцентиля с олигогидрамнионом, преэклампсией, хронической артериальной гипертензией — показание к родоразрешению с 34⁺⁰ до 37⁺⁶ недель беременности [4,6].

При раннем ЗРП принята следующая тактика: сроки беременности 22⁺⁰–23⁺⁶ недели беременности не рассматривают как возможные для прерывания беременности в интересах плода; в 24⁺⁰–25⁺⁶ недель беременности подход индивидуален; в 26⁺⁰–31⁺⁶ показано досрочное оперативное родоразрешение в случае выявления в венозном протоке диастолического нулевого кровотока/обратного диастолического кровотока [4,40].

Данные компьютеризированной кардиотокографии при раннем ЗРП могут быть показаниями для оперативного родоразрешения при повторяющихся децелерациях, STV <2,6 мс¹ в 26⁺⁰–28⁺⁶ недель беременности и STV <3,0 мс в 29⁺⁰–31⁺⁶ недель беременности [4,40]. При критических показателях STV менее 2,6 мс в сроки 26–29 нед и менее 3,0 мс в 29–32 нед беременности прогноз существенно ухудшается [4,40].

Принимая во внимание наличие тяжёлой плацентарной недостаточности, в большинстве случаев раннего ЗРП показано плановое кесарево сечение [4,40]. Данная тактика позволяет минимизировать отрицательное влияние доношенности на новорождённого и улучшить показатели состояния здоровья детей в возрасте до 2 лет [4,40]. Оперативное родоразрешение показано при диастолическом нулевом кровотоке/обратном диастолическом кровотоке в ПА с предварительно проведённой при необходимости профилактикой дистресс-синдрома плода [3,4].

Заключение. МП/ЗРП остаются сложными акушерскими проблемами с низкими показателями выявления, ограниченными возможностями профилактики и отсутствием доказанного эффективного лечения. Позиции научных сообществ достигли определённого соглашения в вопросах диагностических критериев МП/ЗРП, рекомендована клинически обоснованная классификация ЗРП, разработаны основные стратегии мониторинга как группы высокого риска, так и беременных с МП/ЗРП [41].

Ряд исследователей считают МП конституционально здоровыми [42–44]. Нет единого стандарта для медианы не только ПМП/

¹STV (от англ. short-term variation) — внутриминутная вариабельность ритма.

окружности живота, но и показателей доплерометрии, а также их нормативного диапазона [4,6,25,42,45–49]. Нерешёнными остаются вопросы ведения беременности с ПМП/окружностью живота плода более 10-го перцентиля, но с уменьшением прироста массы тела плода [50].

Учитывая то обстоятельство, что в каждом втором случае ребёнок с ЗРП рождается при отсутствии каких-либо факторов риска [23,26], существует необходимость поиска новых тестов. На сегодняшний день нет ни одного теста с высокой чувствительностью и специфичностью для ранней диагностики или выявления риска ЗРП [4,6,8,18,23].

Участие авторов. О.В.Я. и Т.Н.Г. — сбор и анализ литературных данных; И.Е.Р. — анализ литературных данных, руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Bushnik T., Yang S., Kaufman J.S., Kramer M.S., Wilkins R. Socioeconomic disparities in small-for-gestational-age birth and preterm birth. *Health Reports. Statistics Canada*. 2017. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2017011/article/54885-eng.htm> (access date: 01.03.2021).
- Marzouk A., Filipovic-Pierucci A., Baud O., Tsatsaris V., Ego A., Charles M.A., Goffinet F., Evain-Brion D., Durand-Zaleski I. Prenatal and post-natal cost of small for gestational age infants: a national study. *BMC Health Serv. Res.* 2017; 17 (1): 221. DOI: 10.1186/s12913-017-2155-x.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Martins J.G., Biggio J.R., Abuhamad A.; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series No. 52: Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. *AJOG*. 2020; 223 (4): 2–17. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.010.
- Lees C.C., Stampalija T., Baschat A.A., da Silva Costa F., Ferrazzi E., Figueras F., Hecher K., Kingdom J., Poon L.C., Salomon L.J., Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 56: 298–312. DOI: 10.1002/uog.22134.
- McCowan L.M., Figueras F., Anderson N.H. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *AJOG*. 2018; 218 (2): 855–868. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.004.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins — Obstetrics, the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133 (2): 97–109. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003070.
- Sharma D., Farahbakhsh N., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction — part 2. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 29: 4037–4048. DOI: 10.3109/14767058.2016.1154525.
- Salomon L.J., Alfrevic Z., Da Silva Costa F., Deter R.L., Figueras F., Ghi T., Glanc P., Khalil A., Lee W., Napolitano R., Papageorgiou A., Sotiriadis A., Stirnemann J., Toi A., Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53: 715–723. DOI: 10.1002/uog.20272.
- Department of Health Australia. *Pregnancy care guidelines. Fetal growth restriction and well-being*. 2018. <https://www.health.gov.au> (access date: 01.03.2021).
- Figueras F., Caradeux J., Crispi F., Eixarch E., Peguero A., Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218 (2S): 790–802. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.003.
- Gardosi J. Fetal growth and risk assessment: is there an impasse? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220 (1): p747576777879808182. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.10.007.
- Katanoda K., Noda M., Goto A., Mizunuma H., Lee J.S., Hayashi K. Impact of birth weight on adult-onset diabetes mellitus in relation to current body mass index: the Japan Nurses' Health Study. *J. Epidemiol.* 2017; 27: 428–434. DOI: 10.1016/j.je.2016.08.016.
- Tuzun F., Yucesoy E., Baysal B., Kumral A., Duman N., Hasan Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J. Maternal-Fetal & Neonatal Med.* 2018; 31 (17): 2252–2257. DOI: 10.1080/14767058.2017.1339270.
- Zeitlin J., Monier I. Clarification of INTERGROWTH-21st newborn birthweight standards. *Lancet*. 2018; 391 (10134): 1995–1996. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30292-7.
- Kiserud T., Piaggio G., Carroli G., Widmer M., Carvalho J., Neerup Jensen L., Giordano D., Cecatti J.G., Abdel Aleem H., Talegawkar S.A., Benachi A., Diemert A., Tshetu Kitoto A., Thinkhamrop J., Lumbiganon P., Tabor A., Kriplani A., Gonzalez Perez R., Hecher K., Hanson M.A., Gülmezoglu A.M., Platt L.D. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med.* 2017; 14: p1002220. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002220.
- Ghi T., Cariello L., Rizzo L., Ferrazzi E., Periti E., Prefumo F., Stampalija T., Viora E., Verrotti C., Rizzo G.; Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica Working Group on Fetal Biometric Charts. Customized fetal growth charts for parents' characteristics, race, and parity by quantile regression analysis: a cross-sectional multicenter Italian study. *J. Ultrasound Med.* 2016; 35: 83–92. DOI: 10.7863/ultra.15.03003.
- Ego A., Prunet C., Lebreton E., Blondel B., Kaminski M., Goffinet F., Zeitlin J. Customized and non-customized French intrauterine growth curves. I-Methodology. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2016; 45: 155–164. DOI: 10.1016/j.jgyn.2015.08.009.
- Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., Papageorgiou A., Baschat A.A., Baker P.N., Silver R.M., Wynia K., Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 48 (3): 333–339. DOI: 10.1002/uog.15884.
- Gardener G., Weller M., Wallace E., East C., Oats J., Ellwood D., Kent A., Gordon A., Homer C., Middleton P., McDonald S., Sethna F., Sinclair L., Foord C., Andrews C., Oro L., Firth T., Morris J., Flenady V. *Position statement: detection and management of fetal growth restriction in singleton pregnancies*. Perinatal society of Australia and New Zealand/Stillbirth centre of research excellence. 2018. https://ranzocg.edu.au/RANZCOG_SITE (access date: 01.03.2021).

20. Khalil A., Morales-Roselló J., Townsend R., Morlando M., Papageorgiou A., Bhide A., Thilaganathan B. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47: 74–80. DOI: 10.1002/uog.15729.
21. MacDonald T.M., Hui L., Tong S., Robinson A.J., Dane K.M., Middleton A.L., Walker S.P. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2017; 15: 164. DOI: 10.1186/s12916-017-0928-z.
22. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Clinical Strategy and Programmes, Health Service Executive. *Fetal growth restriction and well-being. Pregnancy Care Guidelines.* 2017. <https://www.health.gov.au/> (access date: 01.03.2021).
23. O'Connor D. *Saving babies lives: care bundle for stillbirth prevention.* <https://www.england.nhs.uk/ourwork/futurenhs/mat-transformation/saving-babies/> (access date: 01.03.2021).
24. Morris R.K., Bilagi A., Devani P., Kilby M.D. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat. Diagn.* 2017; 37 (3): 253–265. DOI: 10.1002/pd.5001.
25. Institute of Obstetricians and Gynecologists Royal College of Physicians of Ireland. *Fetal growth restriction-recognition, diagnosis management.* Clinical practice guideline No. 28. 2017. Version 1.1. <http://www.hse.ie/eng/services/publications/Clinical-Strategy-and-Programmes/Fetal-Growth-Restriction.pdf> (access date: 02.03.2021).
26. Society for Maternal-Fetal Medicine. *Diagnosis and management of fetal growth restriction.* Washington, DC: SMFM. 2020. <https://www.smfm.org/publications/289-smfm-consult-series-52-diagnosis-and-management-of-fetal-growth-restriction> (access date: 02.03.2021).
27. Grobman W.A., Rice M.M., Reddy U.M., Tita A.T.N., Silver R.M., Mallett G., Hill K., Thom E.A., El-Sayed Y.Y., Perez-Delboy A., Rouse D.J., Saade G.R., Boggess K.A., Chauhan S.P., Iams J.D., Chien E.K., Casey B.M., Gibbs R.S., Srinivas S.K., Swamy G.K., Simhan H.N., Macones G.A.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health, Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 513–523. DOI: 10.1056/NEJMoa1800566.
28. Intrauterine growth restriction. Guideline of the German society of gynecology and obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/080, October 2016). *Geburthsh Frauenheilk.* 2017; 77: 1157–1173. DOI: 10.1055/s-0043-118908.
29. Alfirevic Z., Stampalija T., Dowswell T. Fetal and umbilical doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 6: CD007529. DOI: 10.1002/14651858.CD007529.pub4.
30. García B., Llurba E., Valle L., Gómez-Roig M.D., Juan M., Pérez-Matos C., Fernández M., García-Hernández J.A., Alijotas-Reig J., Higuera M.T., Calero I., Goya M., Pérez-Hoyos S., Carreras E., Cabero L. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47: 680–689. DOI: 10.1002/uog.15873.
31. Cruz-Martinez R., Savchev S., Cruz-Lemini M., Mendez A., Gratacos E., Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 45 (3): 273–278. DOI: 10.1002/uog.14706.
32. Drukker L., Staines-Urias E., Villar J., Uauy R., Kennedy S.H., Papageorgiou A.T. International gestational age-specific centiles for umbilical artery Doppler indices: a longitudinal prospective cohort study of the INTERGROWTH-21st Project. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222 (6): 602.e1–602.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.01.012.
33. Di Mascio D., Rizzo G., Buca D., D'Amico A., Leombroni M., Tinari S., Giancotti A., Muzii L., Nappi L., Liberati M., D'Antonio F. Comparison between cerebroplacental ratio and umbilicocerebral ratio in predicting adverse perinatal outcome at term. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 252: 439–443. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.032.
34. Roberge S., Nicolaidis K., Demers S., Hyett J., Chaillet N., Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216: 110–120. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
35. Groom K.M., McCowan L.M., Mackay L.K., Lee A.C., Said J.M., Kane S.C., Walker S.P., van Mens T.E., Hannan N.J., Tong S., Chamley L.W., Stone P.R., McLintock C. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216: 296–314. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.014.
36. Rodger M.A., Gris J.C., de Vries J.I.P., Martinielli I., Rey É., Schleussner E., Middeldorp S., Kaaja R., Langlois N.J., Ramsay T., Mallick R., Bates S.M., Abheiden C.N.H., Perna A., Petroff D., de Jong P., van Hoorn M.E., Bezemer P.D., Mayhew A.D. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Lancet.* 2016; 388: 2629–2641. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31139-4.
37. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C.Y., Syngelaki A., O'Gorman N., de Paco Matallana C., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Singh M., Molina F.S., Persico N., Jani J.C., Plasencia W., Papaioannou G., Tenenbaum-Gavish K., Nicolaidis K.H. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50: 492–495. DOI: 10.1002/uog.18816.
38. Knight H.E., Cromwell D.A., Gurol-Urganci I., Harron K., van der Meulen J.H., Smith G.C.S. Perinatal mortality associated with induction of labour versus expectant management in nulliparous women aged 35 years or over: An English national cohort study. *PLoS Med.* 2017; 14: 1002425. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002425.
39. Walker K.F., Bugg G.J., Macpherson M., McCormick C., Grace N., Wildsmith C., Bradshaw L., Smith G.C., Thornton J.G. Randomized trial of labor induction in women 35 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 813–822. DOI: 10.1056/NEJMoa1509117.
40. Bilardo C.M., Hecher K., Visser G.H.A., Papageorgiou A.T., Marlow N., Thilaganathan B., Van Wassenaer-Leemhuis A., Todros T., Marsal K., Frusca T., Arabin B., Brezinka C., Derks J.B., Diemert A., Duvekot J.J., Ferrazzi E., Ganzevoort W., Martinelli P., Ostermayer E., Schlembach D., Valensise H., Thornton J., Wolf H., Lees C; TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50: 285–290. DOI: 10.1002/uog.18815.

41. Housseine N., Punt M.C., Browne J.L., van 't Hoof J., Maaløe N., Meguid T., Theron G.B., Franx A., Grobbee D.E., Visser G.H.A., Rijken M.J. Delphi consensus statement on intrapartum fetal monitoring in low-resource settings. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019; 146: 8–16. DOI: 10.1002/ijgo.12724.
42. Paules C., Dantas A.P., Miranda J., Crovetto F., Eixarch E., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Casu G., Rovira C., Nadal A., Crispi F., Gratacós E. Premature placental aging in term small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53: 615–622. DOI: 10.1002/uog.20103.
43. Parra-Saavedra M., Simeone S., Triunfo S., Crovetto F., Botet F., Nadal A., Gratacos E., Figueras F. Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 45 (2): 149–155. DOI: 10.1002/uog.14757.
44. Roberts L.A., Ling H.Z., Poon L.C., Nicolaidis K.H., Kametas N.A. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 52: 507–514. DOI: 10.1002/uog.19067.
45. Deter R.L., Lee W., Yeo L., Erez O., Ramamurthy U., Naik M., Romero R. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218: 656–678. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.210.
46. Cheng Y., Leung T.Y., Lao T., Chan Y.M., Sahota D.S. Impact of replacing Chinese ethnicity-specific fetal biometry charts with the INTERGROWTH-21(st) standard. *BJOG.* 2016; 123 (3): 48–55. DOI: 10.1111/1471-0528.14008.
47. Oros D., Ruiz-Martinez S., Staines-Urias E., Conde-Agudelo A., Villar J., Fabre E., Papageorghiou A.T. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53: 454–464. DOI: 10.1002/uog.20102.
48. Ruiz-Martinez S., Papageorghiou A.T., Staines-Urias E., Villar J., Gonzalez De Agüero R., Oros D. Clinical impact of Doppler reference charts on management of small-for-gestational-age fetuses: need for standardization. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 56: 166–172. DOI: 10.1002/uog.20380.
49. Stampalija T., Ghi T., Rosolen V., Rizzo G., Ferrazzi E.M., Prefumo F., Dall'Asta A., Quadrioglio M., Todros T., Frusca T. SIEOG working group on fetal biometric charts. Current use and performance of the different fetal growth charts in the Italian population. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 252: 323–329. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.059.
50. Poon L.C., Tan M.Y., Yerlikaya G., Syngelaki A., Nicolaidis K.H. Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 48 (5): 602–606. DOI: 10.1002/uog.17287.