



ПОСМЕРТНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ?
(обзорная статья)

Д.А. ЖАКОТА, М.В. ЛОЗИНА, Д.А. ЗАЙЧУК, И.А. ШИРИПЕНКО, В.П. ТУМАНОВ,
Е.Н. МАТВЕЕНКО

*ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация,
ул. Островитянова д. 1 г. Москва, 117997, Россия, e-mail: zhakota_da@rsmu.ru*

Аннотация. Одним из признаков, который часто ассоциирован с мертворождением, является задержка развития плода. Проблема диагностики задержки развития плода является мультидисциплинарной. К сожалению, до сих пор нет консенсуса в терминологии и признаках, которые удовлетворяют возможностям разных специальностей для постановки диагноза. **Цель исследования** – обзор последних данных зарубежной и отечественной литературы посвящённой трудностям диагностики задержки роста плода с точки зрения сопоставления клинических и морфологических критериев. **Материалы и методы исследования.** Систематический обзор отечественной и зарубежной литературы. **Результаты и их обсуждение.** Особенно остро проблема стоит в патологоанатомической службе. Посмертные изменения вносят дополнительные сложности в интерпретации и без того ограниченных методов. Использование общих междисциплинарных метрик, их точная передача смежникам и поиск производных от имеющихся позволит снизить расхождения и сформировать бесшовную диагностику. Тем не менее, необходимо проявлять большую осторожность при оценке необъяснённых (непонятных) внутриутробных смертей во время посмертных исследований с пограничными биометрическими признаками. **Заключение.** Существует явная необходимость в исследованиях, которые будут проводить параллели между клиническими и ультразвуковыми данными с учётом технических ограничений посмертных исследований.

Ключевые слова: вскрытие, задержка развития плода, вес тела

POSTMORTEM DIAGNOSIS OF FETAL RETARDATION: WHAT HAS CHANGED?
(review article)

D.A. ZHAKOTA, M.V. LOZINA, D.A. ZAICHUK, I.A. SHIRIPENKO, V.P. TUMANOV,
E.N. MATVEENKO

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov's National Scientific and
Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Federation,
1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia, e-mail: zhakota_da@rsmu.ru*

Abstract. One of the signs often associated with stillbirth is fetal developmental delay. The problem of diagnosis of fetal developmental delay is multidisciplinary. Unfortunately, there is still no consensus in terminology and signs that satisfy the capabilities of different specialities to make the diagnosis. **Purpose of the study** was to review the recent data of foreign and domestic literature on the difficulties in diagnosing fetal growth retardation in terms of clinical and morphological criteria comparison. **Materials and methods of the study** included systematic review of domestic and foreign literature. **Results and their discussion.** The problem is especially acute in the pathological anatomical service. Postmortem changes introduce additional difficulties in the interpretation of already limited methods. The use of common interdisciplinary metrics, their accurate transfer to allied disciplines and the search for derivations from existing ones makes it possible to reduce discrepancies and form a seamless diagnosis. Nevertheless, great care must be taken when evaluating unexplained (unclear) intrauterine deaths during postmortem investigations with borderline biometric features. **Conclusion.** There is a clear need for studies that will draw parallels between clinical and ultrasound findings given the technical limitations of postmortem examinations.

Keywords: autopsy, fetal developmental delay, body weight

Введение. *Задержка роста плода* или *синдром задержки роста плода* (ЗРП/СЗРП, англ. - *fetal growth restriction, FGR*) — это акушерское осложнение беременности, определяемое как неспособность плода достичь своего заранее определённого потенциала внутриутробного роста. Дополнительно используется термин *задержка внутриутробного развития* (ЗВУР, англ. - *intrauterine growth retardation, IUGR*) В акушерской практике обычно используется термин ЗРП, в то время как среди педиатров чаще

употребляется ЗВУР. В случае, если вес новорождённого ниже 10-го центиля для его гестационного возраста, он считается *маловесным к гестационному возрасту* (МГВ, англ. - *small for gestational age, SGA*). В отличие от ЗРП, МГВ является акустологическим, а не этиологическим понятием нарушения внутриутробного роста [1, 3].

Проблема диагностики нарушения роста плода является мультидисциплинарной и требует использования общих метрик специалистами УЗИ, акушерства и гинекологии, неонатологии и патологической анатомии. Специалистами пренатальной диагностики было разработано наибольшее количество метрик идентификации ЗРП при помощи внутриутробных биометрических и доплеровских признаков: бипариетальный размер (БПР), окружность головы и живота, длина бедра, предполагаемый вес плода, оценка околоплодных вод и доплерография сосудов матки, пуповины и плода [5, 6, 15, 29, 45, 44]. Ввиду кадрового дефицита и необходимости использовать сложное техническое оснащение, применение данных методов не является повсеместным. В таких условиях посмертные исследования *необъяснённых (непонятных) внутриутробных смертей* (НВС, англ. - *unexplained intrauterine deaths, UID*) являются единственной возможностью выявить плод с нарушением роста. В данной статье рассматриваются трудности и ограничения диагностики ЗРП при проведении патологоанатомических вскрытий тел плодов и новорождённых.

Посмертное патологоанатомическое исследование является стандартом для анализа клинических случаев НВС. В исследованиях используются различные классификации для интерпретации результатов, демонстрирующие убедительные результаты примерно в одной трети случаев [22, 28]. Подобный подход трансформировался от классификации, основанной исключительно на патологических изменениях плода или новорождённого, к изучению возможных сопутствующих аспектов клинической картины. Примером этому может служить система *ReCoDe (Relevant Condition at Death)*, которая классифицирует мертворождение по «соответствующему (релевантному) состоянию на момент смерти» [12, 14].

Вне сомнений, такие изменения позволяют лучше выявить взаимосвязь осложнений с некоторыми факторами, которые могли повлиять на неблагоприятный исход в конкретном случае. Одним из признаков, который часто ассоциируют с мертворождением, является ЗРП. Как правило, для этого используются номограммы и таблицы, основанные на регионарных данных веса при рождении. Таблицы призваны выявлять в первую очередь МГВ [20]. Терминологическая путаница между ЗРП и МГВ заключается в том, что эти понятия являются взаимосвязанными. Между ними не всегда легко провести границу, используя только одну метрику определённой специальности [29].

Несмотря на убедительные доказательства того, что ЗРП является способствующим или, по крайней мере, связанным фактором во многих случаях мёртворождения, существует несколько нюансов, связанных с точной идентификацией ЗРП при посмертном патологоанатомическом исследовании. Данный факт следует учитывать при интерпретации результатов во время проведения комиссии по изучению летальных исходов. *N. Sebire* в своей статье дал канву возможностей и ограничений посмертной верификации ЗРП [40]. На сегодняшний день можно оценить изменения, которые произошли в этом направлении с 2014 года.

Клиническая диагностика задержки роста плода. Основной проблемой диагностики ЗРП является отсутствие международного консенсуса и различия в материально-технической базе [21, 29]. Один из радикальных критериев для диагностики ЗРП основан на идентификации биометрических параметров ниже 3-го центиля нормального диапазона или ниже 10-го центиля, но с патологическими доплеровскими изменениями [6, 16]. Данный подход в большей степени направлен на выявление плодов с МГВ, только часть из которых будет страдать от патологически значимой ЗРП. С другой стороны, когда нарушение роста выявляется с использованием исключительно динамического наблюдения биометрических критериев, таких как серия измерений индекса пульсации артерии пуповины, почти в половине случаев росто-весовые параметры будут находиться в пределах нормы и их нельзя будет отнести к группе МГВ [31]. В настоящее время признано, что в большинстве случаев механизм клинически значимой ЗРП связан с нарушением маточно-плацентарного кровотока и сопутствующими гемодинамическими нарушениями, которые выявляются с помощью комбинации ультразвуковой доплерографии сосудов матки, пуповины и плода [11, 34]. Такой акушерский метод выявления ЗРП, как измерение высоты стояния дна матки, обладает гораздо меньшей точностью, чем доплерография на сроках беременности менее 37 недель [29, 36]. Тем не менее, он может быть единственным количественным признаком, который должен приниматься во внимание в случаях НВС, если не доступна доплерография.

Посмертная диагностика задержки роста плода. Основным интересом для верификации ЗРП представляют плоды и новорождённые без анатомических и/или генетических дефектов. Помимо этого, ЗРП является объяснимой при подтверждённой врождённой инфекции. Наибольшую трудность в анализе неблагоприятных перинатальных исходов представляет группа аутопсий с НВС в третьем триместре без очевидных причин, в том числе связанных со здоровьем беременной. Дополнительно возникает вопрос о методах выявления ЗРП и их приоритете.

Антропометрия или биометрия? Все динамические критерии биометрической оценки роста плода, используемые внутриутробно (проведение серийных измерений и/или оценки кровотока), по определению недоступны в условиях вскрытия. Следовательно, большая часть аутопсийных данных основана на одномоментной оценке размеров плода, а не на темпах роста. Литературные данные, касающиеся выявления ЗРП на вскрытии, основаны на критериях обнаружения МГВ. Чаще всего для этого используется вес тела, соответствующий сроку гестации. «Золотым стандартом», используемым в большинстве исследований для оценки критериев ЗРП при вскрытии, является МГВ при рождении, а не явная патологическая ЗРП по критериям, ассоциированным с гемодинамическими аномалиями. Таким образом, при наличии задокументированных признаков ЗРП со стороны пренатального УЗИ, они должны рассматриваться как более приоритетные для постановки диагноза ЗРП. Результаты морфометрии при посмертном исследовании будут дополнять их и осуществлять перекрёстную проверку. При отсутствии данных УЗИ необходимо использовать расширенный перечень метрик, речь о которых пойдёт далее.

Проблемы с оценкой веса плода при вскрытии. Важно отметить, что даже простая оценка веса плода на вскрытии связана с несколькими оговорками в интерпретации. Если искажения, о которых пойдёт речь далее, отсутствуют, то сначала мы сталкиваемся с выбором референсных значений. В области патологической анатомии есть только одна работа, направленная на объединение отдельных исследований [8]. Однако, в ней не содержатся данные о критериях ЗРП; она представляет только табличные значения. Более того, дизайн данной работы в отношении сопоставимости источников по критериям включения является неоднозначным. Если отталкиваться от критериев *Intergrowth-21st* [41], то нижняя граница упирается в 24 недели гестации и отсутствие работ по сопоставлению с аутопсийными референсными значениями. Таким образом, уже на этом этапе мы опираемся не на полноценную доказательную базу, а на допущения.

Последствия мацерации. От момента регистрации внутриутробной гибели плода до родов может пройти разное количество времени. Это время составляет первую часть посмертного интервала. Если данный интервал долгий, к примеру, несколько недель, то вес мёртворожденного для гестационного возраста на момент родов может быть ниже, чем ожидалось, как следствие отсутствия роста плода в данный период. В течение всего периода плод находится в околоплодных водах с постоянной температурой порядка 37-38° С. В таких условиях с плодом происходят процессы посмертных изменений — аутолиз и мацерация. Процесс мацерации дополнительно искажает массу плода. Методология последних работ по формированию референсных значений на основе аутопсийных данных полностью исключает случаи с мацерацией [10,38]. В исследовании *Maroun* и *Graem* данный вопрос был отдельно изучен с использованием большой выборки данных из 796 вскрытий одноплодных беременностей без пороков развития, анеуплоидии или водянки. В 51% данных случаев была обнаружена мацерация с разной степенью выраженности. Несмотря на то, что общий вес тела изменялся минимально вне зависимости от степени мацерации, было отмечено, что вес ряда внутренних органов (печень, тимус, селезёнка) был на 30–50% меньше, чем в контрольной группе без мацерации. Вес лёгких и почек также был снижен, но в меньшей степени. Вес мозга изменился незначительно [32]. Данная информация имеет потенциально важные последствия для использования расчётных параметров, таких как отношение веса плода к весу органа или веса печени к весу мозга (см. ниже), в качестве морфометрических критериев ЗРП.

Влияние времени от рождения до вскрытия. В большинстве случаев вскрытие плодов и новорождённых выполняется в патологоанатомических отделениях, которые располагаются на удалении от родильного дома. Это приводит к дополнительному увеличению посмертного интервала в случаях мёртворождения. После рождения продолжают процессы посмертных изменений в виде аутолиза (разрушение клеточных и тканевых компонентов под действием собственных протеолитических систем) и гниения (разрушение клеток и тканей под действием микроорганизмов). В течение данного периода происходят дальнейшие изменения веса плода.

Pinar и *Iyigun* в своей работе провели сравнение веса тела при рождении (результат взвешивания в родильном зале сразу после рождения) с весом тела, зарегистрированного непосредственно перед вскрытием. В среднем, наблюдалось снижение массы тела на 50 г, что эквивалентно относительной потере веса примерно 7%. Кроме того, это усугублялось как разными сроками недоношенности, так и наличием мацерации. Отмечалось, что у более мацерированных плодов наблюдалась дополнительная потеря веса в пределах 10%. Несмотря на существенный разброс посмертного интервала (1–14 суток), медиана составила 2 суток. Таким образом, вес при рождении является более точным отражением истинного размера младенца, чем вес, полученный при патологоанатомическом исследовании. Это может привести к переоценке ЗРП [39]. По этим причинам следует соблюдать осторожность при интерпретации весов, полученных на вскрытии, особенно в случаях, связанных со значительной мацерацией или длительным посмертным интервалом. К аналогичным выводам пришли *Map* и соавторы, подтвердив потерю веса тела после биологической смерти, как внутриутробно, так и в промежутки меж-

ду родами и аутопсией [30]. Выгодной стороной данной работы являются формулы линейной регрессии, которые можно использовать для расчёта ожидаемой потери веса тела.

Важно отметить, что в Российской Федерации пункт 14 Приказа Минздрава России от 06 июня 2013 г. №354н «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий» чётко регламентирует время проведения вскрытия, ограничивая его 72 часами от момента констатации биологической смерти [4]. Это позволяет снизить риски ошибок из-за длительных посмертных интервалов, но не избавляет от артифициальных изменений во внутриутробном периоде.

Отношение веса мозга к печени. В ряде исследований было показано, что при ЗРП перераспределение крови плода происходит с относительным «мозгосберегающим» эффектом. Возможно, это является аналогом централизации кровообращения при нарушении гемодинамики. В исследовании Voito и соавторов было рассчитано нормальное соотношение объёма мозга и печени плода для 47 беременностей контрольной группы и 23 беременностей с признаками МГВ. Для нормальных беременностей это соотношение составило в среднем 3,5, а для группы МГВ оно было увеличено до 6. Также была отмечена обратная зависимость между кровотоком вены пуповины и соотношением объёмов головного мозга и печени плода [13].

Несмотря на рекомендации, касающиеся использования отношения весов при анализе перинатальной патологии [19, 23] и публикации референсных значений в руководствах [9], опубликованных данных относительно достоверности и интерпретации соотношения веса мозга и печени плода при аутопсии все ещё недостаточно.

Anderson, исследовал 95 случаев мёртворождённых и проживших не менее 120 часов, с гестационным возрастом 25–42 недель и сообщил, что для плодов с нормальным весом тела среднее значение отношения веса мозга к весу печени (ОВМП) составляло около 2.8 (диапазон 1.7–4.1) и не зависело от срока гестации. Снижение на одно среднеквадратичное отклонение массы тела недоношенных от ожидаемого сопровождалось увеличением значения ОВМП более 4.5 [7]. Mitchell в своих исследованиях изучал ОВМП на выборке из 182 мёртворождённых. ОВМП было нечувствительным и относительно неспецифическим при использовании его для выявления плодов группы МГВ. Чувствительность повышалась при рассмотрении случаев с гестационным возрастом не менее 20 недель, а специфичность повышалась, когда пороговое значение ОВМП превышало 3. Случаи со значением ОВМП более 6, вероятнее всего, указывали на патологическую ЗРП. При измерении условной чувствительности и специфичности с целью более точно имитировать использование данных показателей во время аутопсии, значение ОВМП выше 3 было очень чувствительным для выявления плодов с плацентарной недостаточностью или анемией у матери среди плодов МГВ, но специфичность составила только 53%. Интерпретация значений менее 6 затруднена без чётких данных о факторах риска ЗРП (курение, осложнённый акушерско-гинекологический и соматический анамнез и т.д.) [35]. Stephens и соавторы в своей работе получили сопоставимые результаты, проанализировав 395 случаев. При пороговом значении ОВМП не менее 5 в 100% случаев подтверждалось наличие ЗРП. Пороговые значения, равные 3,0 для плодов старше 28 недель беременности и 3,7 для более зрелых плодов, по мнению исследователей, можно принять за оптимальные для минимизации пропущенных и ложноположительных случаев ЗРП [43].

В литературных данных нами не были найдены примеры исследований, в которых сравнивались бы ОВМП с УЗИ критериями ЗРП. Это существенно снижает уровень доказательности для данного критерия. Однако, опосредованное сопоставление результатов клинических и аутопсийных данных позволяет использовать его до получения более убедительных результатов мультидисциплинарного исследования.

Гистологическое проявления ЗРП. ЗРП связана с нарушениями роста и функции многих тканей плода. Идентификация гистологических изменений в конкретных органах была предложена в качестве дополнительного индикатора возможного патологического состояния плода и механизма смерти. Наиболее часто встречаемые гистологические изменения в тимусе плода описываются как «инволюция тимуса» или «реакция тимуса на стресс». В данных случаях наблюдается снижение кортико-медуллярной дифференцировки, связанное с этим разделением долек и убыль лимфоцитов [25]. Тем не менее, за последнее время данная концепция претерпела кардинальные изменения. В переиздании того же руководства говорится об отсутствии связи между тканевой дифференцировкой тимуса и ЗРП [26].

Исследование последа. В большинстве случаев ЗРП опосредована плацентарными механизмами. В целях подтверждения данного факта был описан ряд гистологических изменений плаценты, включая морфологические аномалии ворсинок и изменения маточно-плацентарных сосудов [17]. При подозрении на ЗРП, особенно в случаях мёртворождения, гистологическое исследование последа является единственным и наиболее полезным посмертным патологоанатомическим исследованием. Исследование плаценты является основным фактором, определяющим причину мертворождения примерно в 20% случаев [24]. В настоящее время существует интерес к вопросу о том, могут ли специфические паттерны

гистологических изменений плаценты быть связаны со специфической этиологией ЗРП/внутриутробной гипоксии, однако он всё ещё остаётся спорным [42].

Кроме того, важно, чтобы любые гистологические изменения последа, особенно более субъективные признаки, такие как аномалии созревания ворсинок, интерпретировались с некоторой степенью осторожности относительно их клинической значимости в каждом конкретном случае. Хотя данные признаки и связаны с увеличением шанса развития патологической беременности, в популяционных исследованиях встречаются и случаи при срочных родах [18]. На данный момент остаётся открытым вопрос, касающийся связи «тяжести» гистологических изменений в плаценте с тяжестью ЗРП для мёртворождённых или живорождённых. Таким образом, рассматривать изменения в последе в отрыве от клинических данных (факторы риска ЗРП) и результатов исследования плода может привести к ошибкам в интерпретации.

Неинвазивные посмертные методы исследования. В течение последних лет наблюдается всплеск интереса к неинвазивным посмертным методам исследования [2]. Безусловно, применение лучевой диагностики для посмертных исследований имеет ряд преимуществ. Тем не менее, в разрезе проблемы, обсуждаемой в данной статье, подобные методы не выглядят перспективными; они либо дублируют информацию пренатального скрининга, либо заменяются более простыми и недорогими методами.

Перспективные методы биоинформатики. Для получения объективных и надёжных выводов требуется разработка новых дополнительных методов выявления ЗРП. Достижения в области биоинформатики и лабораторной медицины могут внести значительный вклад в данном направлении. Например, при помощи использования образцов пуповинной крови новорождённых с ЗРП и контрольной группы, масс-спектрометрическое профилирование выявило специфические признаки протеома ЗРП, включая апополипротеины в качестве потенциального биомаркера [37]. В систематическом обзоре *Yao* и соавторов был проведён анализ публикаций, посвящённых изучению метаболома при ЗРП. Исследователи учли как клинические, так и экспериментальные работы. Профилирование метаболома предполагает связь между метаболизмом некоторых незаменимых аминокислот и задержкой роста [46]. Анализ экспрессии плацентарных генов при ЗРП продемонстрировал изменение метаболизма глюкокортикоидов, усиленный воспалительный ответ и экспрессию специфических факторов таких как *LEP*, *ENG*, *IGFBP-1*, *CRH* и др. [33,47]. В своём систематическом обзоре *Kochar* и соавторы высказывают предположение о том, что выявленные ассоциации ЗРП с регуляцией плацентарных микроРНК могут быть полезны для диагностики ЗРП [27].

Заключение. Оценка роста плода является важным компонентом патологоанатомических вскрытий тел плодов и новорождённых. Задержка роста плода является важным фактором, способствующим клинически неожиданному мёртворождению в третьем триместре. Тем не менее, в связи с сутью методов исследования и их техническими ограничениями следует признать, что существует ряд трудностей для точного определения статуса роста плода при проведении вскрытий. Их следует иметь в виду как для интерпретации результатов вскрытия, так и для эпидемиологических или клинико-патологических исследований. Маловероятно, что случаи с выраженной задержкой роста плода и очевидной патологией плаценты будут классифицированы ошибочно. Следует проявлять большую осторожность при оценке необъяснённых (непонятных) внутриутробных смертей во время посмертных исследований с пограничными биометрическими признаками. Учитывая данные предостережения, можно сделать вывод, что существует явная необходимость в дальнейших исследованиях, которые проведут параллели между клиническими и ультразвуковыми данными с учётом технических ограничений посмертных исследований.

Литература

1. Белоусова Т.В., Андрюшина И.В. Задержка внутриутробного развития и её влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей. // Лечащий врач. 2018. Т. 9. С. 50.
2. Жакота Д.А. Перинатальная неинвазивная и малоинвазивная аутопсия: право, религия, возможности и перспективы // Детские болезни сердца и сосудов. 2017. Т. 14, № 2. С. 83–89. DOI: 10.24022/1810-0686-2017-14-2-83-89
3. Посисеева Л.В., Киселева О.Ю., Глик М.В. Задержка роста плода: причины и факторы риска // Акушерство и гинекология новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 2. С. 92–99. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-2-92-99.
4. Порядок проведения патолого-анатомических вскрытий - Российская газета [Электронный ресурс]. URL: <https://rg.ru/documents/2013/12/25/vskrytie-dok.html> (дата обращения: 15.11.2023).
5. Хабаров С.В., Денисова В.М., Девиченский О.В. Роль молекулярно-генетической неинвазивной лабораторной диагностики в профилактике резус-конфликтной беременности // Медицинский алфавит. 2019. Vol. 3. № 22. P. 78-83. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-78-83

6. Шкляр А.Л., Ткаченко Л.В., Веровская Т.А. Задержка роста плода: передовая практика по диагностике, фетомониторингу и лечению (клинический протокол) // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2022. Т. 19, № 4. С. 170–180. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-170-180
7. Anderson J.M. Increased brain weight/liver weight ratio as a necropsy sign of intrauterine undernutrition // *J. Clin. Pathol.* 1972. Vol. 25, № 10. P. 867–871. DOI: 10.1136/jcp.25.10.867
8. Archie J.G., Collins J.S., Lebel R.R. Quantitative standards for fetal and neonatal autopsy // *Am. J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 126, № 2. P. 255–265. DOI: 10.1309/FK9D5WBA1UEPT5BB.
9. Bamber A.R. Macerated Stillbirth // *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology* / eds. T.Y. Khong, R.D.G. Malcomson есть все данные антропометрии и морфометрии. Cham: Springer International Publishing, 2022. – P. 350-351. DOI: 10.1007/978-3-030-84168-3_15
10. Bartosch C. Fetal autopsy parameters standards: biometry, organ weights, and long bone lengths // *Virchows Arch. Springer*, 2019. Vol. 475, № 4. P. 499–511. DOI: 10.1007/s00428-019-02639-0
11. Baschat A.A. The role of the fetal biophysical profile in the management of fetal growth restriction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022. Vol. 226, № 4. P. 475–486. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.01.020
12. Blythe C. Results of full postmortem examination in a cohort of clinically unexplained stillbirths: undetected fetal growth restriction and placental insufficiency are prevalent findings. // *J. Perinatol.* 2019. Vol. 39, № 9. P. 1196–1203. DOI: 10.1038/s41372-019-0412-z.
13. Boito S. Fetal brain/liver volume ratio and umbilical volume flow parameters relative to normal and abnormal human development // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 21, № 3. P. 256–261. DOI: 10.1002/uog.54
14. Fabrizio D. A comparison of three classification systems for stillbirth. // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2022. Vol. 35, № 19. P. 3722–3728. DOI: 10.1080/14767058.2020.1839749
15. Feucht U. The ability of continuous-wave Doppler ultrasound to detect fetal growth restriction // *PLoS One* / ed. Gebhardt S. 2021. Vol. 16, № 8. P. e0255960. DOI: 10.1371/journal.pone.0255960.
16. Figueras F., Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol // *Fetal Diagn. Ther. Fetal Diagn Ther*, 2014. Vol. 36, № 2. P. 86–98. DOI: 10.1159/000357592
17. Fox H., Sebire N. *Pathology of the placenta.* Elsevier Health Sciences, 2007.
18. Pathak S. Frequency and clinical significance of placental histological lesions in an unselected population at or near term // *Virchows Arch.* 2011. Vol. 459, № 6. P. 565–572. DOI: 10.1007/s00428-011-1157-z
19. G168 Guidelines on autopsy practice: Neonatal death [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/0a7c073e-c773-4941-a1e998df666e17e3/G168-Guidelines-on-autopsy-practice-Neonatal-death.pdf>. (дата обращения: 14.08.2023).
20. Gardosi J. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study // *BMJ.* 2013. Vol. 346, № jan24 3. P. f108–f108. DOI: 10.1136/bmj.f108.
21. Gordijn S.J., Beune I.M., Ganzevoort W. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018. Vol. 49. P. 117–126. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.002
22. Gordijn S.J., Erwich J.J.H.M., Khong T.Y. Value of the Perinatal Autopsy: Critique // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2002. Vol. 5, № 5. P. 480–488. DOI: 10.1007/s10024-002-0008-y
23. Guidelines on autopsy practice: Fetal autopsy (2nd trimester fetal loss and termination of pregnancy for congenital anomaly) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/b20ea503-7799-433c-99160653762f896c/Fetal-autopsy-2nd-trimester-fetal-loss-and-termination-of-pregnancy-for-congenital-anomaly.pdf>. (дата обращения: 14.08.2023).
24. Heazell A.E.P., Martindale E.A. Can post-mortem examination of the placenta help determine the cause of stillbirth? // *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore).* 2009. Vol. 29, № 3. P. 225–228. DOI: 10.1080/01443610802716042
25. Khong T.Y. The Reticuloendothelial System / T.Y. Khong // *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology* / eds. T.Y. Khong, R.D.G. Malcomson. Cham: Springer International Publishing, 2015. P. 706. DOI: 10.1007/978-3-319-19207-9_26
26. Khong T.Y. The Reticuloendothelial System / T.Y. Khong // *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology* / eds. T.Y. Khong, R.D.G. Malcomson. Cham: Springer International Publishing, 2022. P. 714. DOI: 10.1007/978-3-030-84168-3_27
27. Kochhar P. microRNA signatures associated with fetal growth restriction: a systematic review. // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2022. Vol. 76, № 8. P. 1088–1102. DOI: 10.1038/s41430-021-01041-x
28. Lavezzi A.M. Sudden intrauterine unexplained death: time to adopt uniform postmortem investigative guidelines? // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019. Vol. 19, № 1. P. 526. DOI: 10.1186/s12884-019-2603-1
29. Lecture 13: Distinguishing between normal & abnormal fetal size & growth patterns in singleton & twin pregnancies [Электронный ресурс]. URL: <https://www.isuog.org/resource/lecture-13-distinguishing->

between-normal-abnormal-fetal-size-growth-patterns-in-singleton-twin-pregnancies.html (дата обращения: 14.08.2023).

30. Man J. Effects of intrauterine retention and postmortem interval on body weight following intrauterine death: implications for assessment of fetal growth restriction at autopsy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 48, № 5. P. 574–578. DOI: 10.1002/uog.16018

31. Marconi A.M. Comparison of Fetal and Neonatal Growth Curves in Detecting Growth Restriction // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112, № 6. P. 1227–1234. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818bdc7e

32. Maroun L.L., Graem N. Autopsy Standards of Body Parameters and Fresh Organ Weights in Nonmacerated and Macerated Human Fetuses // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2005. Vol. 8, № 2. P. 204–217. DOI: 10.1007/s10024-004-7084-0

33. Medina-Bastidas D. Placental Microarray Profiling Reveals Common mRNA and lncRNA Expression Patterns in Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 10. P. 3597. DOI: 10.3390/ijms21103597

34. Meler E. Ten-year experience of protocol-based management of small-for-gestational-age fetuses: perinatal outcome in late-pregnancy cases diagnosed after 32 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2021. Vol. 57, № 1. P. 62–69. DOI: 10.1002/uog.23537

35. Mitchell M.L. Fetal Brain to Liver Weight Ratio as a Measure of Intrauterine Growth Retardation: Analysis of 182 Stillborn Autopsies // *Mod. Pathol.* 2001. Vol. 14, № 1. P. 14–19. DOI: 10.1038/modpathol.3880251

36. Neilson J.P. Symphysis-fundal height measurement in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 1998. DOI: 10.1002/14651858.CD000944

37. Okai C.A. Precision Diagnostics by Affinity-Mass Spectrometry: A Novel Approach for Fetal Growth Restriction Screening during Pregnancy // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, № 5. P. 1374. DOI: 10.3390/jcm9051374

38. Phillips J.B., Billson V.R., Forbes A.B. Autopsy standards for fetal lengths and organ weights of an Australian perinatal population. // *Pathology.* 2009. Vol. 41, № 6. P. 515–526. DOI: 10.1080/00313020903041093.

39. Pinar H., Iyigun M. A Comparison of Stillborn Birth Weights and Postmortem Weights // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2010. Vol. 13, № 6. P. 442–446. DOI: 10.2350/09-07-0679-OA.1

40. Sebire N.J. Detection of fetal growth restriction at autopsy in non-anomalous stillborn infants // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 43, № 3. P. 241–244. DOI: 10.1002/uog.13295

41. Standards and Tools INTERGROWTH-21st [Электронный ресурс]. URL: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (дата обращения: 16.01.2021).

42. Stanek J. Utility of Diagnosing Various Histological Patterns of Diffuse Chronic Hypoxic Placental Injury // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2012. Vol. 15, № 1. P. 13–23. DOI: 10.2350/11-03-1000-OA.1

43. Stephens A.S. Diagnosis of fetal growth restriction in perinatal deaths using brain to liver weight ratios. // *Pathology.* 2015. Vol. 47, № 1. P. 51–57. DOI: 10.1097/PAT.000000000000188

44. Stirnemann J. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21 st Project // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 49, № 4. P. 478–486. DOI: 10.1186/s12884-017-1513-3

45. Verfaillie V. Multidisciplinary consensus on screening for, diagnosis and management of fetal growth restriction in the Netherlands // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017. Vol. 17, № 1. P. 353. DOI: 10.1186/s12884-017-1513-3

46. Yao M. The Exploration of Fetal Growth Restriction Based on Metabolomics: A Systematic Review. // *Metabolites.* 2022. Vol. 12, № 9. P. 860. DOI: 10.3390/metabol12090860

47. Zhang C. Identification of key genes in pathogenesis of placental insufficiency intrauterine growth restriction // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022. Vol. 22, № 1. P. 77. DOI: 10.1186/s12884-022-04399-3

References

1. Belousova TV, Andryushina IV. Zaderzhka vnutriutrobnogo razvitiya i eyo vliyanie na sostoyanie zdorov'ya. Sovremennye podhody k vskarmlivaniyu detej. [Intrauterine development delay and its impact on health. Modern approaches to feeding children.] *Lechaschi Vrach.* 2018;9:50. Russian.

2. Zhakota DA, Mustafina-Bredikhina DM, Karpova AL, Mostovoy AV. Perinatal'naya neinvazivnaya i maloinvazivnaya autopsiya: pravo, religiya, vozmozhnosti i perspektivy [Perinatal noninvasive and minimally invasive autopsy: law, religion, opportunities and prospects.] *Children's Heart and Vascular Diseases.* 2017; 14 (2): 83–9. Russian. DOI: 10.24022/1810-0686-2017-14-2-83-89

3. Posiseeva LV, Kiseleva OYu, Glik MV. Zaderzhka rosta ploda: prichiny i factory riska. [Fetal growth restriction: causes and risk factors]. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2021;9:92–9. Russian. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-2-92-99

4. Poryadok provedeniya patologo-anatomicheskikh vskrytiy [Procedure for conducting pathological-anatomical autopsies] *Russian Newspaper.* n.d. <https://rg.ru/documents/2013/12/25/vskrytie-dok.html> (accessed November 15, 2023).

5. Khabarov SV, Denisova OV, Devichensky VM. Rol' molekulyarno-geneticheskoy neinvazivnoj

laboratornoj diagnostiki v profilaktike rezus-konfliktnoj beremennosti. [Role of molecular genetic non-invasive laboratory diagnostics in prevention of RH-conflict pregnancy.] *Medical alphabet*. 2019;3(22):78-83. Russian. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-78-83

6. Shklyar AL, Tkachenko LV, Verovskaya TA. Zaderzhka rosta ploda: peredovaya praktika po diagnostike, fabrimonitoringu i lecheniyu (klinicheskij protokol). [Fetal growth restriction: best practices for diagnosis, monitoring and treatment (clinical recommendation)]. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(4):170-180. Russian. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-170-180

7. Anderson JM. Increased brain weight/liver weight ratio as a necropsy sign of intrauterine undernutrition. *J Clin Pathol* 1972;25:867–71. DOI: 10.1136/jcp.25.10.867

8. Archie JG, Collins JS, Lebel RR. Quantitative standards for fetal and neonatal autopsy. *Am J Clin Pathol* 2006;126:255–65. DOI: 10.1309/FK9D5WBA1UEPT5BB

9. Bamber AR. Macerated Stillbirth. In: Khong TY, Malcomson RDG, editors. *Keeling's Fetal Neonatal Pathol*. 6th editio, Cham: Springer International Publishing; 2022, p. 350–1. DOI: 10.1007/978-3-030-84168-3_15

10. Bartosch C, Vilar I, Rodrigues M, Costa L, Botelho N, Brandão O. Fetal autopsy parameters standards: biometry, organ weights, and long bone lengths. *Virchows Arch* 2019;475:499–511. DOI: 10.1007/s00428-019-02639-0

11. Baschat AA, Galan HL, Lee W, DeVore GR, Mari G, Hobbins J, et al. The role of the fetal biophysical profile in the management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:475–86. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.01.020

12. Blythe C, Vazquez REZ, Cabrera MS, Zekic Tomas S, Oc Anumba D, Cohen MC. Results of full postmortem examination in a cohort of clinically unexplained stillbirths: undetected fetal growth restriction and placental insufficiency are prevalent findings. *J Perinatol* 2019;39:1196–203. DOI: 10.1038/s41372-019-0412-z

13. Boito S, Struijk PC, Ursem NTC, Fedele L, Wladimiroff JW. Fetal brain/liver volume ratio and umbilical volume flow parameters relative to normal and abnormal human development. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:256–61. DOI: 10.1002/uog.54

14. Fabrizio D, Fabio F, Francesca M, Gaia P. A comparison of three classification systems for stillbirth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35:3722–8. DOI: 10.1080/14767058.2020.1839749

15. Feucht U, Mulol H, Vannevel V, Pattinson R. The ability of continuous-wave Doppler ultrasound to detect fetal growth restriction. *PLoS One* 2021;16:e0255960. DOI: 10.1371/journal.pone.0255960

16. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86–98. DOI: 10.1159/000357592

17. Fox H, Sebire N. Pathology of the placenta. Elsevier Health Sciences; 2007.

18. Pathak S, Lees CC, Hackett G, Jessop F, Sebire NJ. Frequency and clinical significance of placental histological lesions in an unselected population at or near term. *Virchows Arch* 2011;459:565–72. DOI: 10.1007/s00428-011-1157-z

19. G168 Guidelines on autopsy practice: Neonatal death n.d. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/0a7c073e-c773-4941-a1e998df666e17e3/G168-Guidelines-on-autopsy-practice-Neonatal-death.pdf> (accessed August 14, 2023)

20. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013;346:f108–f108. DOI: 10.1136/bmj.f108

21. Gordijn SJ, Beune IM, Ganzevoort W. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;49:117–26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.002

22. Gordijn SJ, Erwich JJHM, Khong TY. Value of the Perinatal Autopsy: Critique. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:480–8. DOI: 10.1007/s10024-002-0008-y

23. Guidelines on autopsy practice: Fetal autopsy (2nd trimester fetal loss and termination of pregnancy for congenital anomaly) n.d. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/b20ea503-7799-433c-99160653762f896c/Fetal-autopsy-2nd-trimester-fetal-loss-and-termination-of-pregnancy-for-congenital-anomaly.pdf> (accessed August 14, 2023)

24. Heazell AEP, Martindale EA. Can post-mortem examination of the placenta help determine the cause of stillbirth? *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2009;29:225–8. DOI: 10.1080/01443610802716042

25. Khong TY. The Reticuloendothelial System. In: Khong TY, Malcomson RDG, editors. *Keeling's Fetal Neonatal Pathol*. 5th editio, Cham: Springer International Publishing; 2015, p. 706. DOI: 978-3-030-84168-3_27

26. Khong TY. The Reticuloendothelial System. In: Khong TY, Malcomson RDG, editors. *Keeling's Fetal Neonatal Pathol*. 6th editio, Cham: Springer International Publishing; 2022, p. 714. DOI: 10.1007/978-3-030-84168-3_27

27. Kochhar P, Vukku M, Rajashekhar R, Mukhopadhyay A. microRNA signatures associated with fetal growth restriction: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2022;76:1088–102. DOI: 10.1038/s41430-021-01041-x

28. Lavezzi AM, Piscioli F, Pusioli T, Jorizzo G, Ferrero S. Sudden intrauterine unexplained death: time to adopt uniform postmortem investigative guidelines? *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19:526. DOI: 10.1186/s12884-019-2603-1

29. Lecture 13: Distinguishing between normal & abnormal fetal size & growth patterns in singleton & twin pregnancies n.d. <https://www.isuog.org/resource/lecture-13-distinguishing-between-normal-abnormal-fetal-size-growth-patterns-in-singleton-twin-pregnancies.html> (accessed August 14, 2023)

30. Man J, Hutchinson JC, Ashworth M, Heazell AE, Levine S, Sebire NJ. Effects of intrauterine retention and postmortem interval on body weight following intrauterine death: implications for assessment of

- fetal growth restriction at autopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:574–8. DOI: 10.1002/uog.16018
31. Marconi AM, Ronzoni S, Bozzetti P, Vailati S, Morabito A, Battaglia FC. Comparison of Fetal and Neonatal Growth Curves in Detecting Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2008;112:1227–34. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818bdc7e
32. Maroun LL, Graem N. Autopsy Standards of Body Parameters and Fresh Organ Weights in Nonmacerated and Macerated Human Fetuses. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:204–17. DOI: 10.1007/s10024-004-7084-0
33. Medina-Bastidas D, Guzmán-Huerta M, Borboa-Olivares H, Ruiz-Cruz C, Parra-Hernández S, Flores-Pliego A, et al. Placental Microarray Profiling Reveals Common mRNA and lncRNA Expression Patterns in Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Int J Mol Sci* 2020;21:3597. DOI: 10.3390/ijms21103597
34. Meler E, Mazarico E, Eixarch E, Gonzalez A, Peguero A, Martinez J, et al. Ten-year experience of protocol-based management of small-for-gestational-age fetuses: perinatal outcome in late-pregnancy cases diagnosed after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57:62–9. DOI: 10.1002/uog.23537
35. Mitchell ML. Fetal Brain to Liver Weight Ratio as a Measure of Intrauterine Growth Retardation: Analysis of 182 Stillborn Autopsies. *Mod Pathol* 2001;14:14–9. DOI: 10.1038/modpathol.3880251
36. Neilson JP. Symphysis-fundal height measurement in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1998. DOI: 10.1002/14651858.CD000944
37. Okai CA, Russ M, Wölter M, Andresen K, Rath W, Glocker MO, et al. Precision Diagnostics by Affinity-Mass Spectrometry: A Novel Approach for Fetal Growth Restriction Screening during Pregnancy. *J Clin Med* 2020;9:1374. DOI: 10.3390/jcm9051374
38. Phillips JB, Billson VR, Forbes AB. Autopsy standards for fetal lengths and organ weights of an Australian perinatal population. *Pathology* 2009;41:515–26. DOI: 10.1080/00313020903041093
39. Pinar H, Iyigun M. A Comparison of Stillborn Birth Weights and Postmortem Weights. *Pediatr Dev Pathol* 2010;13:442–6. DOI: 10.2350/09-07-0679-OA.1
40. Sebire NJ. Detection of fetal growth restriction at autopsy in non-anomalous stillborn infants. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:241–4. DOI: 10.1002/uog.13295
41. Standards and Tools • INTERGROWTH-21st n.d. <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed January 16, 2021).
42. Stanek J. Utility of Diagnosing Various Histological Patterns of Diffuse Chronic Hypoxic Placental Injury. *Pediatr Dev Pathol* 2012;15:13–23. DOI: 10.2350/11-03-1000-OA.1
43. Stephens AS, Bentley JP, Taylor LK, Arbuckle SM. Diagnosis of fetal growth restriction in perinatal deaths using brain to liver weight ratios. *Pathology* 2015;47:51–7. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000188
44. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21 st Project. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:478–86. DOI: 10.1002/uog.17347
45. Verfaillie V, de Jonge A, Mokkink L, Westerneng M, van der Horst H, Jellema P, et al. Multidisciplinary consensus on screening for, diagnosis and management of fetal growth restriction in the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:353. DOI: 10.1186/s12884-017-1513-3
46. Yao M, Yang Z, Rong X, Hu X, Yao N, Zhu M, et al. The Exploration of Fetal Growth Restriction Based on Metabolomics: A Systematic Review. *Metabolites* 2022;12:860. DOI: 10.3390/metabo12090860
47. Zhang C, Ding J, Li H, Wang T. Identification of key genes in pathogenesis of placental insufficiency intrauterine growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22:77. DOI: 10.1186/s12884-022-04399-3

Библиографическая ссылка:

Жакота Д.А., Лозина М.В., Зайчук Д.А., Ширипенко И.А., Туманов В.П., Матвеев Е.Н. Посмертная диагностика задержки развития плода: что изменилось? (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024. №2. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/1-4.pdf> (дата обращения: 13.03.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-4. EDN IFHHAА*

Bibliographic reference:

Zhakota DA, Lozina MV, Zaichuk DA, Shiripenko IA, Tumanov VP, Matveenko EN. Posmertnaja diagnostika zaderzhki razvitiya ploda: chto izmenilos'? (obzornaja stat'ja) [Postmortem diagnosis of fetal retardation: what has changed? (review article)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2024 [cited 2024 Mar 13];2 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/1-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-4. EDN IFHHAА

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/e2024-2.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY