

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ГО «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»

**ЗАТРИМКА РОСТУ ПЛОДА
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2023

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубоссарська Юліанна Олександрівна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного ведення
Артьоменко Володимир Вікторович	професор кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професор
Гребініченко Ганна Олександрівна	завідувач відділення медицини плода Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», д.мед.н., старший науковий співробітник
Жабченко Ірина Анатоліївна	завідувач відділення патології вагітності та пологів Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», д.мед.н., професор
Камінський В'ячеслав Володимирович	в.о. Ректора Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, академік Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор
Малачинська Марія Йосипівна	директор Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», к.мед.н., доцент
Ошовський Віктор Іванович	директор медичного центру «Уніклініка», д.мед.н.
Скрипченко Наталія Яківна	завідувач відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», д.мед.н.
Хаджинова Наталія Афанасіївна	начальник відділу реалізації політик у сфері медичного забезпечення Директорату медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Резніченко Галина Іванівна професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, д.мед.н., професор

Булавенко Ольга Василівна завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

ЗМІСТ

Скорочення	5
Передмова робочої групи	6
1. Резюме	7
2. Цільова аудиторія.....	15
3. Оцінка якості доказів та визначення сили рекомендацій	15
4. Затримка росту плода: передумови, визначення, етіологія та ризику	17
5. Раннє прогнозування та профілактика затримки росту плода.....	25
6. Діагностика затримки росту плода	32
7. Дослідження при підозрі на затримку росту плода.....	45
8. Ведення вагітності при затримці росту плода	50
9. Післяпологова оцінка та консультування щодо наступних вагітностей.....	71
10. Резюме та напрямки подальших досліджень	78
Літературні джерела.....	79
Додаток 1. Найпоширеніші генетичні причини ЗРП	108

Скорочення

АП	–	артерія пуповини
АФС	–	антифосфоліпідний синдром
БФП	–	біофізичний профіль
ВВІГ	–	внутрішньовенний імуноглобулін
ВДМ	–	висота дна матки
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВІТН	–	відділення інтенсивної терапії новонароджених
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВП	–	венозна протока
ВР	–	відносний ризик
ВШ	–	відношення шансів
ДІ	–	довірчий інтервал
ДС	–	довжина стегнової кістки
ЗРП	–	затримка росту плода
ІМТ	–	індекс маси тіла
кКТГ	–	комп'ютеризована кардіотокографія
КН	–	клінічна настанова
КТГ	–	кардіотокографія
КТР	–	куприко-тім'яний розмір
МА	–	маткова артерія
МГВ	–	малий для гестаційного віку
мс	–	мілісекунди
МТ	–	маса тіла
НКДШК	–	нульова кінцева діастолічна швидкість кровотоку
НМГ	–	низькомолекулярні гепарини
НСТ	–	нестресовий тест
ОГ	–	окружність голови
ОЖ	–	окружність живота
ПІ	–	пульсаційний індекс
ПІВ	–	пульсаційний індекс для вен
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
ПМП	–	передбачувана маса плода
РКД	–	рандомізоване контрольоване дослідження
РКДШК	–	реверсна кінцева діастолічна швидкість кровотоку
СМА	–	середня мозкова артерія
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ХГЛ	–	хоріонічний гонадотропін людини
ЦНС	–	центральна нервова система
ЦПВ	–	церебро-плацентарне відношення
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
FIGO	–	International Federation Of Gynecology And Obstetrics, Міжнародна федерація гінекології та акушерства
LRS	–	low-resource settings, в умовах обмежених ресурсів
NICHD	–	National Institute of Child Health and Human Development, Національний інститут здоров'я дитини та розвитку людини
PAPP-A	–	pregnancy-associated plasma protein-A, асоційований з вагітністю протеїн А плазми
PIGF	–	Placental Growth Factor, плацентарний фактор росту
SD	–	standard deviation, стандартне відхилення
sFlt-1	–	soluble Fms-like tyrosine kinase-1, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1
STV	–	Short Term Variation, короткострокова варіабельність

Передмова робочої групи

Актуальність для України

Виявлення затримки росту плода (ЗРП) є невід'ємним компонентом антенатальної медичної допомоги, оскільки ЗРП є основною причиною перинатальної захворюваності та смертності. При підозрі на ЗРП лікар акушер-гінеколог повинен підтвердити діагноз, визначити ймовірні причини, оцінити ступінь тяжкості, проконсультувати вагітну або обох майбутніх батьків щодо неонатальних наслідків, уважно стежити за ростом плода та його станом протягом вагітності, визначити оптимальний термін та метод розродження.

Статистичних даних щодо захворюваності на ЗРП в Україні немає.

Методологія створення клінічної настанови

Робочу групу створено за наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.08.2020 № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16.12.2022 № 2283).

За основу даної Клінічної настанови обрано рекомендації **International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction** (Ініціатива Міжнародної федерації гінекології та акушерства щодо росту плода: найкращі практичні рекомендації щодо скринінгу, діагностики та ведення затримки росту плода), 2020

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13522>

Для синтезу поточної версії Клінічної настанови використано клінічну настанову:

Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Recommendations on diagnosis and management of fetal growth restriction (Рекомендації Польського товариства гінекологів і акушерів щодо діагностики та лікування затримки росту плода), 2020

https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.2020.0158/52369

Дана Клінічна настанова (КН) – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичної допомоги. Дотримання положень КН не гарантує успішної допомоги у конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та профілактики або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності спеціалістів з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретної пацієнтки. Спеціаліст з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору визначеної клінічної процедури або плану спостереження повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнтки, можливостей для проведення діагностики, лікування та профілактики у конкретному закладі охорони здоров'я.

FIGO initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction, 2020

1. Резюме

Затримка росту плода (ЗРП) визначається як неспроможність плода реалізувати свій потенціал росту внаслідок патологічних факторів, найчастіше – плацентарної дисфункції. В усьому світі ЗРП є основною причиною мертвонародження, неонатальної смертності, коротко- та довгострокової захворюваності. Постійні досягнення клінічної медицини, особливо щодо визначення, діагностики та ведення ЗРП, вимагають зусиль для ефективного впровадження цих змін в практику широкого кола фахівців, залучених до надання акушерської допомоги. У цій статті висвітлені постулати, засновані на поточних дослідженнях у діагностиці та веденні ЗРП, а також відомості, які потребують додаткових досліджень для подальшого уточнення рекомендацій.

Метою цієї статті є надання вичерпного підсумку наявних доказів разом із практичними рекомендаціями щодо ведення вагітностей із ризиком ЗРП або ускладнених ЗРП, із загальною метою знизити ризик мертвонародження та неонатальної смертності і захворюваності, пов'язаних із цим станом. Для досягнення такої мети FIGO зібрала міжнародних експертів для перегляду та узагальнення поточних знань про ЗРП.

Це резюме спрямоване на численні зацікавлені сторони, включаючи фахівців, залучених до надання медичної допомоги, організації постачальників медичних послуг, товариства-члени FIGO та професійні організації. Визнаючи різницю в ресурсах і досвіді, доступних для ведення ЗРП в різних країнах або регіонах, у цій статті зроблено спробу взяти до уваги унікальні аспекти антенатального догляду в умовах обмежених ресурсів (LRS). Це було досягнуто завдяки співпраці з авторами та товариствами-членами FIGO, які працюють в умовах обмежених ресурсів, наприклад в Індії, країнах Африки на південь від Сахари, на Близькому Сході та в Латинській Америці.

Аспекти ЗРП, розглянуті в цій статті, включають прогнозування, діагностику, обстеження, ведення та післяпологове консультування. Основні рекомендації наведені нижче та підсумовані в таблиці 1 (розділ 8), а також в алгоритмах ведення в умовах високих ресурсів (рисунок 1a) і в умовах обмежених ресурсів (рисунок 1b) (розділ 4).

Визначення		
Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендацій
1. Малим для гестаційного віку (МГВ) вважається плід, якщо передбачувана маса плода (ПМП) або маса тіла дитини при народженні менше 10-го перцентилія для гестаційного віку.	⊕⊕⊕⊕	Сильні
2. Визначення ЗРП має ґрунтуватися на поєднанні перцентильних значень розмірів плода та аномальних результатів доплерометрії. Ми підтримуємо засноване на консенсусі визначення	⊕⊕○○	Сильні

<p>ранньої та пізньої затримки росту плода Gordijn та ін.¹, яке наведено у вставці 1 (розділ 4.2.1).</p> <p>LRS В умовах обмежених ресурсів ЗРП можна визначити так само, як МГВ (маса тіла плода або маса тіла новонародженого менше 10-го перцентилля для гестаційного віку).</p>		
---	--	--

Предикція та профілактика затримки росту плода		
Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендацій
<p>1. Жінкам слід провести стратифікацію ризику ЗРП (та інших ускладнень плацентарного генезу) під час антенатального візиту в I триместрі за допомогою анамнестичних факторів ризику (медичних та акушерських).</p>	⊕⊕⊕○	Сильні
<p>2. Відсутні докази на підтримку рутинного використання біохімічних маркерів для прогнозування ЗРП. Однак, коли така інформація доступна в рамках пренатального генетичного скринінгу на трисомію 21, може бути доцільним використовувати ці дані з метою стратифікації ризику ЗРП (та інших ускладнень плацентарного генезу).</p>	⊕⊕⊕○	Сильні
<p>3. Ультразвукові маркери та мультипараметричні алгоритми мають лише помірну прогностичну точність для ЗРП, і тому наразі не можуть бути рекомендовані для універсального скринінгу.</p>	⊕⊕⊕○	Сильні
<p>4. Жінкам з високим ризиком ЗРП має проводитись ретельне спостереження за ростом плода, починаючи з 24–28 тижнів.</p> <p>LRS В умовах обмежених ресурсів частота та тип моніторингу можуть бути обмежені доступністю акушерського УЗД.</p>	⊕⊕⊕○	Сильні
<p>5. Жінок консультують щодо припинення куріння та виключення алкоголю і заборонених наркотиків, що може зменшити ризик ЗРП.</p>	⊕⊕⊕○	Сильні
<p>6. Жінок консультують щодо асоціації недостатнього набору МТ під час вагітності та ЗРП, а також інформують про цільовий діапазон збільшення МТ.</p>	⊕⊕⊕○	Сильні
<p>7. Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати рутинне призначення аспірину всім жінкам з високим ризиком ЗРП. Призначення аспірину в дозі 100–150 мг, починаючи з 12–16 тижнів, можна розглянути в окремих випадках, наприклад у жінок із високим ризиком преєклампсії або при ЗРП</p>	⊕⊕○○	Слабкі

плацентарного генезу в анамнезі.		
8. Низькомолекулярні гепарини (НМГ) не рекомендовані для профілактики ЗРП у жінок із високим ризиком ЗРП, і їх використання має бути обмежено умовами наукових досліджень.	⊕⊕⊕○	Сильні

Діагностика затримки росту плода		
Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендацій
1. Вимірювання висоти дна матки (ВДМ) є простим і недорогим методом, який можна використовувати в якості основної стратегії скринінгу ЗРП при вагітності низького ризику в умовах обмежених та високих ресурсів.	⊕⊕⊕○	Сильні
2. Відсутні докази на підтримку рутинних УЗД в III триместрі вагітності для діагностики ЗРП, оскільки ця практика не продемонструвала асоціації з покращенням перинатальних наслідків.	⊕⊕⊕⊕	Сильні
3. Вибір формули, що використовується для ультразвукової оцінки маси плода, може базуватися на валідації у місцевій популяції. Якщо така інформація відсутня, ми рекомендуємо використовувати наступну формулу Hadlock (засновану на окружності голови [ОГ], окружності живота [ОЖ] і довжині стегнової кістки [ДС]) ² : $\text{Log}_{10} \text{ маси} = 1.326 - 0.00326 * \text{ОЖ} * \text{ДС} + 0.0107 * \text{ОГ} + 0.0438 * \text{ОЖ} + 0.158 * \text{ДС}$	⊕⊕⊕○	Сильні
4. Слід надавати перевагу стандартам росту, які базуються на ультразвуковому прогнозуванні маси плода, аніж референтним графікам росту або іншим діаграмам, які базуються на масі при народженні.	⊕⊕⊕○	Сильні
5. Ми підтримуємо рекомендацію Комітету з питань безпечного материнства та здоров'я новонароджених FIGO, що перевагу слід надавати місцевим або регіональним графікам росту над універсальними графіками. ³ У якості альтернативи, можливе використання універсальних стандартів з локально скоригованими пороговими значеннями, щоб уникнути гіпер- або гіподіагностики ЗРП.	⊕⊕⊕○	Сильні

6. Рішення про вибір діаграми росту для використання, може ґрунтуватися на порівнянні продуктивності різних діаграм у популяції, яка цікавить, з використанням локальних даних.	⊕⊕○○	Слабкі
7. На підставі наявних доказів видається доцільним використовувати діаграми росту, специфічні для двоєн, з метою оцінки росту плода при вагітності двійнею, оскільки це може допомогти уникнути гіпердіагностики ЗРП у цій популяції.	⊕⊕○○	Слабкі
8. При вагітності двійнею діагностика ЗРП потребує врахування дискордантності розмірів близнюків, особливо у випадках монохоріальної плацентації.	⊕⊕⊕⊕	Сильні

Дослідження при затримці росту плода (ЗРП)		
Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендацій
<p>1. Жінкам з підозрою на ЗРП слід провести систематичне обстеження, яке включає: (1) детальний анамнез; (2) детальне УЗД щодо структурних вад розвитку, «м'яких» ультразвукових маркерів і ультразвукових ознак, що асоціюються з інфекцією плода; (3) доплерометричні дослідження, які включають щонайменше артерії пуповини (АП), і при можливості, також маткові (МА) та середні мозкові артерії (СМА); та (4) скринінг матері на відповідні вроджені інфекції, який має бути зосереджений на цитомегаловірусі та токсоплазмозі, але також може включати краснуху, герпес, сифіліс, малярію і вірус Зіка у випадках високого ризику.</p> <p>LRS Обсяг досліджень може бути обмежений доступними ресурсами. В ендемічних районах обстеження повинно включати скринінг на такі інфекції, як малярія і вірус Зіка.</p>	⊕⊕⊕⊕	Сильні
<p>2. Підтвердження терміну вагітності має бути першим кроком при підозрі на ЗРП. За винятком вагітностей, які настали внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій, куприко-тім'яний розмір (КТГ) у I триместрі є найточнішим методом визначення терміну вагітності, коли його значення знаходиться в діапазоні 7–60 мм. Якщо виконано більше одного УЗД в I триместрі, слід використовувати найбільш ранній огляд з КТР принаймні 10 мм.</p> <p>LRS В умовах обмежених ресурсів визначення</p>	⊕⊕⊕⊕	Сильні

<p>терміну вагітності може базуватися на даті першого дня останнього менструального циклу або на вимірюванні ВДМ.</p>		
<p>3. Жінкам із підозрою на ЗРП слід запропонувати амніоцентез для проведення каріотипування (а також, при доступності, мікроматричного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення інфекційних агентів), особливо у випадках ранньої тяжкої ЗРП (передбачувана маса плода <3-го перцентиля), за наявності ультразвукових знахідок, пов'язаних з генетичною або інфекційною етіологією, при відсутності явних ознак плацентарної дисфункції, та коли результати можуть вплинути на ведення вагітності. LRS Доступність генетичного тестування може бути обмежена наявними ресурсами.</p>	<p>⊕⊕⊕○</p>	<p>Сильні</p>

Ведення вагітності із затримкою росту плода		
Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендацій
<p>1. Підрахунок рухів плода є простим і недорогим інструментом, який може знизити ризик мертвородження при вагітності із ЗРП, в умовах як високих, так і обмежених ресурсів.</p>	<p>⊕⊕○○</p>	<p>Сильні</p>
<p>2. Спостереження вагітних із ЗРП має проводитися за єдиним протоколом, який ґрунтується на поєднанні біофізичних (кардіотокографія/нестресовий тест [КТГ/НСТ], комп'ютеризований моніторинг серцевого ритму плода [кКТГ], біофізичний профіль (БФП)) і серцево-судинних параметрів (АП та СМА, з або без доплерометрії венотної протоки), разом із заздалегідь визначеними показаннями для розродження. LRS В умовах обмежених ресурсів комбінація КТГ/НСТ і доплерометрії АП забезпечує достатню точність для виявлення погіршення стану плода.</p>	<p>⊕⊕⊕○</p>	<p>Сильні</p>

<p>3. При пізній ЗРП доплерометрія СМА та цереброплацентарне відношення (ЦПВ) можуть надати додаткову інформацію про погіршення стану плода та повинні бути включені як частина доплерометричних досліджень.</p> <p>LRS У випадках, якщо доплерометрія СМА недоступна, моніторинг КТГ/НСТ двічі на тиждень при пізній ЗРП із нормальними результатами доплерометрії АП забезпечує такий самий запобіжний захист, як і доплерометрія СМА.</p>	<p>⊕⊕○○</p>	<p>Сильні</p>
<p>4. Абсолютними показаннями до розродження незалежно від терміну вагітності є патологічні результати БФП або КТГ/НСТ (зменшення варіабельності та/або повторювані пізні децелерації), або тяжка прееклампсія з неконтрольованою гіпертензією, HELLP синдромом або іншими варіантами ураження органів-мішеней.</p>	<p>⊕⊕⊕⊕</p>	<p>Сильні</p>
<p>5. У випадках ізольованої помірної тяжкості МГВ (ПМП відповідає 3-9 перцентилю) без супутніх патологічних змін (тобто нормальні кількість вод та результати доплерометричних досліджень) розродження можна відкласти до 37–39 тижнів. До того моніторинг має включати доплерометрію АП та СМА з інтервалом 1–2 тижні. При помірній тяжкості МГВ при доношеній вагітності (≥ 37 тижнів) моніторинг КТГ/НСТ та/або БФП 1–2 рази на тиждень можна розглянути на додаток до доплерометричних досліджень.</p>	<p>⊕⊕⊕○</p>	<p>Сильні</p>
<p>6. У випадках ізольованої тяжкої МГВ (ПМП <3 перцентиля) без супутніх патологічних змін розродження можна відкласти до 36–38 тижнів. До цього часу моніторинг має включати доплерометрію АП та СМА 1–2 рази на тиждень. При тяжкій МГВ при доношеній вагітності (≥ 37 тижнів) моніторинг КТГ/НСТ та/або БФП 1–2 рази на тиждень можна розглянути на додаток до доплерометричних досліджень.</p>	<p>⊕⊕⊕○</p>	<p>Сильні</p>
<p>7. У випадках ЗРП із ранніми доплерометричними змінами або помірними супутніми патологічними змінами (олігогідрамніон, субоптимальний інтервал росту, прееклампсія) розродження можна відкласти до 34–37 тижнів. До того часу моніторинг має включати КТГ/НСТ та/або БФП двічі на тиждень і доплерометрію 1–2 рази на тиждень.</p>	<p>⊕⊕○○</p>	<p>Сильні</p>
<p>8. У випадках ЗРП з нульовою кінцевою діастолічною швидкістю кровотоку (НКДШК) в АП</p>	<p>⊕⊕○○</p>	<p>Сильні</p>

розродження можна відкласти до 32 тижнів. До цього часу рекомендується моніторинг у стаціонарі за допомогою КТГ/НСТ та/або БФП 1–2 рази на день і доплерометрія 3 рази на тиждень.		
9. У випадках ЗРП із реверсною кінцевою діастолічною швидкістю кровотоку (РКДШК) в АП розродження можна відкласти до 30 тижнів. До того часу рекомендується моніторинг у стаціонарі за допомогою КТГ/НСТ та/або БФП двічі на день і щоденна доплерометрія.	⊕⊕○○	Сильні
10. У випадках ЗРП із патологічними результатами доплерометрії венотної протоки розродження може бути рекомендоване вже на 26-30 тижні. Терміни розродження мають обиратись індивідуально, ґрунтуючись на локальних неонатальних наслідках. Рекомендується інтенсивний моніторинг у стаціонарі за допомогою КТГ/НСТ та/або БФП двічі на день і щоденна доплерометрія. До 26 тижнів рішення слід приймати обережно, спільно з батьками та неонатологами.	⊕⊕○○	Слабкі
11. ЗРП окремо не є показанням до кесаревого розтину. Первинний кесарів розтин можна розглядати у випадках ранньої ЗРП із НКДШК/РКДШК в АП або змінах доплерометричних показників у венотній протоці, з аномальним КТГ/НСТ або БФП, при материнських показаннях, зокрема тяжкій прееклампсії, або за наявності протипоказань для вагінальних пологів. За відсутності цих станів слід віддавати перевагу індукції пологів.	⊕○○○	Сильні
12. Розродження при ЗРП в ідеалі має відбуватися в центрах з належним рівнем неонатальної допомоги відповідно до терміну вагітності та з можливістю проведення ургентного кесаревого розтину за показаннями. Під час пологів рекомендується постійний моніторинг серцевого ритму плода.	⊕⊕⊕⊕	Сильні
13. Плаценту слід відправити на патологогістологічне дослідження, якщо можливо, оскільки це може надати корисну інформацію для консультування щодо наступних вагітностей.	⊕⊕○○	Сильні
14. Призначення антенатальних кортикостероїдів у вагітних із ЗРП має відбуватися за тим самим протоколом, який використовується у вагітних без ЗРП. Ретельний фетальний моніторинг необхідно розглянути, коли антенатальні кортикостероїди призначають у плодів із тяжкою ЗРП та пізніми	⊕⊕⊕○	Сильні

доплерометричними змінами.		
15. Введення сульфату магнію з метою нейропротекції при передчасних пологах у вагітних із ЗРП має відповідати тому ж протоколу, який використовується для вагітних без ЗРП.	⊕⊕○○	Сильні
16. Наразі не існує доведених методів лікування ЗРП.	⊕⊕⊕○	Сильні

Післяпологова оцінка та консультування щодо наступних вагітностей у жінок із затримкою росту плода в анамнезі		
Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендацій
1. Новонароджені з затримкою росту мають підвищений ризик коротко- та довгострокової захворюваності, тому вимагають більш ретельного постнатального спостереження, ніж новонароджені з нормальним ростом.	⊕⊕○○	Сильні
2. Жінки з ускладненнями вагітності плацентарного генезу в анамнезі, включаючи ЗРП, мають підвищений ризик серцево-судинної захворюваності в майбутньому, тому їм слід рекомендувати профілактичні стратегії, які детально розглянуто в ініціативі FIGO з питань довгострокових материнських наслідків ускладнень вагітності та міркувань щодо подальшого спостереження. ⁴	⊕⊕⊕○	Сильні
3. Жінок із ЗРП в анамнезі слід проконсультувати щодо ризику повторення в залежності від терміну виникнення, тяжкості ЗРП та результатів патологогістологічного дослідження плаценти.	⊕⊕○○	Сильні
4. Жінкам із ЗРП в анамнезі не слід проводити рутинний скринінг на антифосфоліпідні антитіла за відсутності тромбоемболії або втрат вагітності в анамнезі.	⊕⊕⊕○	Сильні
5. Скринінг на спадкові тромбофілії у жінок із ЗРП в анамнезі не відіграє жодної ролі.	⊕⊕⊕○	Сильні
6. Жінкам, які в анамнезі мають ЗРП плацентарного генезу або підвищений ризик преєклампсії, рекомендуються наступні профілактичні заходи: припинення куріння, прийом аспірину в дозі 100–150 мг увечері, починаючи з 12–16 тижнів	⊕⊕○○	Сильні

вагітності.		
7.НМГ не рекомендовані для профілактики ЗРП у жінок із ЗРП плацентарного генезу в анамнезі.	⊕⊕⊕○	Сильні
8. У жінок з антифосфоліпідним синдромом (АФС) та ЗРП плацентарного генезу в анамнезі, застосування НМГ можна розглянути в окремих випадках, наприклад у разі повторного виникнення ускладнень, незважаючи на лікування аспірином (невдача аспіринопрофілактики)	⊕⊕○○	Слабкі
9.Жінкам із ЗРП в анамнезі має проводитись ретельне спостереження за ростом плода, починаючи з 24–28 тижнів вагітності.	⊕⊕⊕○	Сильні

2. Цільова аудиторія

Ця стаття спрямована на численні зацікавлені сторони з наміром привернути увагу до оцінки росту плода, з особливим акцентом на скринінг, діагностику та ведення ЗРП, яка є основною причиною мертвородження та неонатальної смертності і захворюваності. У цій статті пропонується стандартизувати та надати рекомендації щодо скринінгу, профілактики, діагностики та ведення ЗРП.

Передбачувана цільова аудиторія включає:

Медичні працівники: усі, хто має кваліфікацію для надання допомоги вагітним (акушери-гінекологи, спеціалісти з материнсько-плодової медицини, лікарі загальної практики, акушерки, медсестри, спеціалізований середній медперсонал, радіологи, лікарі з УЗД, педіатри та неонатологи).

Організації та постачальники медичних послуг: уряди, федеральні та штатні законодавчі органи, організації управління охороною здоров'я, організації медичного страхування, міжнародні агентства розвитку та неурядові організації.

Професійні організації: міжнародні, регіональні і національні професійні організації акушерів-гінекологів, фахівців з акушерських ультразвукових досліджень, сімейних лікарів, педіатрів, неонатологів та всесвітні національні організації, які займаються наданням медичної допомоги вагітним та новонародженим.

3. Оцінка якості доказів та визначення сили рекомендацій

Оцінюючи якість доказів і визначаючи силу рекомендацій, стаття дотримується термінології, запропонованої Робочою групою з класифікації рекомендацій, оцінки, розробки та аналізу (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, GRADE).⁵ Ця система використовує послідовні мовні та графічні описи для сили та якості рекомендацій, і доказів, на яких вони базуються.

Рекомендації класифікуються як сильні або умовні (слабкі) (Таблиця S1).⁶ Сила

рекомендацій залежить не лише від якості доказів, але й від таких факторів, як співвідношення ризику та користі, вартість, асигнування ресурсів, цінності та вподобання. Отже, деякі рекомендації, які базуються на доказах низької якості, можуть тим не менш мати користь, що переважає ризику та тягарі, і через те можуть бути настійно рекомендовані.

Таблиця S1. Інтерпретація сильних та умовних (слабких) рекомендацій за шкалою GRADE.^{a, b}

Значення	1=Сильна рекомендація, сформульована як «ми рекомендуємо»	2=Умовна (слабка) рекомендація, сформульована як «ми пропонуємо»
Для пацієнтів	Майже всі пацієнти в цій ситуації погодилися б на рекомендований метод дій. Формальна допомога у прийнятті рішень не потрібна, щоб допомогти пацієнтам прийняти рішення відповідно до їхніх цінностей та вподобань.	Більшість пацієнтів у цій ситуації погодилися б на запропонований метод дій
Для лікарів	Згідно з настановами, результативність рекомендованої дії може бути використана як критерій якості або показник ефективності.	Допомога в прийнятті рішень може допомогти пацієнтам прийняти рішення щодо ведення, яке відповідає їхнім цінностям та уподобанням.
Для політиків	Рекомендації можуть бути адаптовані як політика в більшості ситуацій.	Зацікавлені сторони повинні обговорити пропозицію.

Примітки.

^aАдаптовано з дозволу Американського торакального товариства. © 2020 Американське торакальне товариство. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–614. Американський журнал респіраторної та реанімаційної медицини є офіційним журналом Американського торакального товариства. Читачам рекомендується прочитати всю статтю для правильного розуміння контексту. Автори, редактори та Американське торакальне товариство не несуть відповідальності за помилки або упуцнення в адаптації.

^b До процесу прийняття рішень перед прийняттям рекомендацій повинні бути залучені як особи, які здійснюють догляд, так і пацієнти, які його отримують. Загальну якість доказів оцінювали для кожної з рекомендацій і виражено за допомогою чотирьох рівнів якості: дуже низький, низький, помірний і високий (Таблиця S2).⁷ Міркування щодо якості доказів передусім включають дизайн досліджень та методологію. Відповідно, докази, засновані на рандомізованих контрольованих дослідженнях, вважаються доказами високої якості,

обсерваційні дослідження забезпечують помірну або низьку якість доказів, в усіх інших випадках якість доказів є дуже низькою. Однак при оцінці рівня доказів необхідно враховувати інші параметри: ризик системних помилок, обмеження досліджень, узгодженість результатів, точність, системні помилки публікацій, непрямі докази і недостатність доказів. Для якості доказів використовуються кружечки з хрестиком: ⊕○○○ позначає докази дуже низької якості; ⊕⊕○○ низької якості; ⊕⊕⊕○ середньої якості; і ⊕⊕⊕⊕ докази високої якості.

Таблиця S2. Інтерпретація рівнів якості доказів відповідно до GRADE.^a

Рівень якості доказів	Визначення
Високої якості ⊕⊕⊕⊕	Ми дуже впевнені, що справжній ефект відповідає оціненому ефекту.
Середньої якості ⊕⊕⊕○	Ми помірно впевнені в очікуваному ефекті. Реальний ефект загалом близький до очікуваного, але може дещо відрізнятись.
Низької якості ⊕⊕○○	Наша впевненість в оцінюваному ефекті є обмеженою. Справжній ефект може суттєво відрізнятись від оціненого.
Дуже низької якості ⊕○○○	Ми маємо дуже низьку впевненість в оцінюваному ефекті. Реальний ефект, ймовірно, суттєво відрізнятись від оціненого ефекту.

Примітка. ^a Адаптовано з дозволу *Balshem та ін.* [7]. © 2011 Elsevier.

4. Затримка росту плода: передумови, визначення, етіологія та ризики

4.1 Передумови

ЗРП – поширене ускладнення вагітності, яке в усьому світі є основною причиною мертвородження, неонатальної смертності, коротко- та довгострокової неонатальної захворюваності.⁸⁻¹⁵ Визначення, діагностика та оптимальне ведення ЗРП викликали суперечності, оскільки клініцисти прагнуть до більш узгодженого надання медичної допомоги.

Метою цієї статті є узагальнити наявні докази і надати рекомендації щодо раннього прогнозування та профілактики, діагностики, обстежень, моніторингу та визначення терміну розродження при вагітності, ускладненій ЗРП, із загальною метою знизити ризик мертвородження, неонатальної смертності і захворюваності, пов'язаних з цим ускладненням вагітності. Враховуючи різницю в ресурсах і досвіді, доступних для оцінки та моніторингу вагітності, ускладненої ЗРП, у різних країнах або регіонах, ми включили, на додаток до стандарту медичної допомоги або «найкращих» рекомендацій, спеціальні рекомендації для умов з обмеженими ресурсами, які в таблицях рекомендацій позначені як LRS. Алгоритми ведення для жінок в умовах високих та обмежених ресурсів узагальнені на рисунках 1a та 1b відповідно.

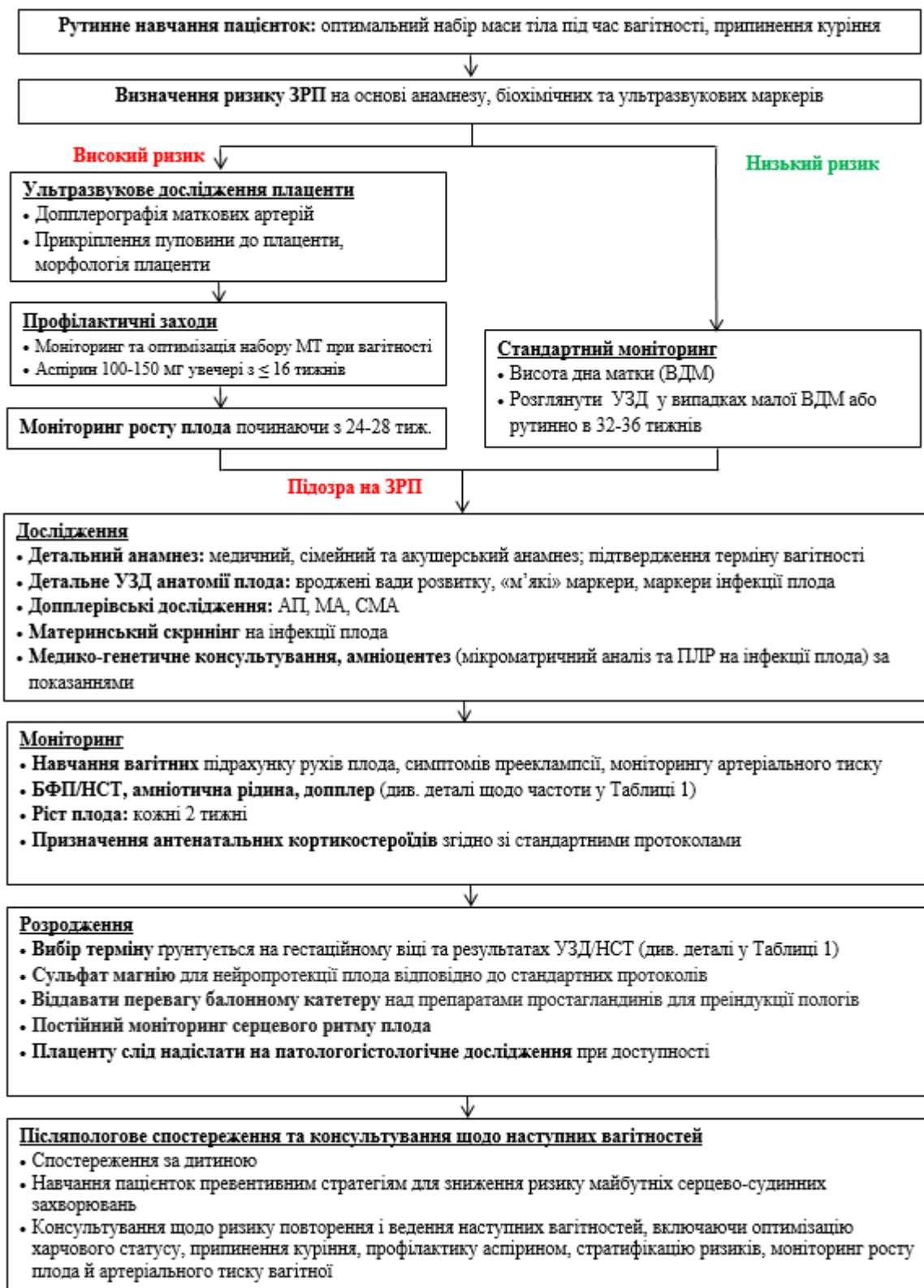


Рисунок 1а. Підхід до скринінгу, діагностики та ведення затримки росту плода в умовах високих ресурсів.

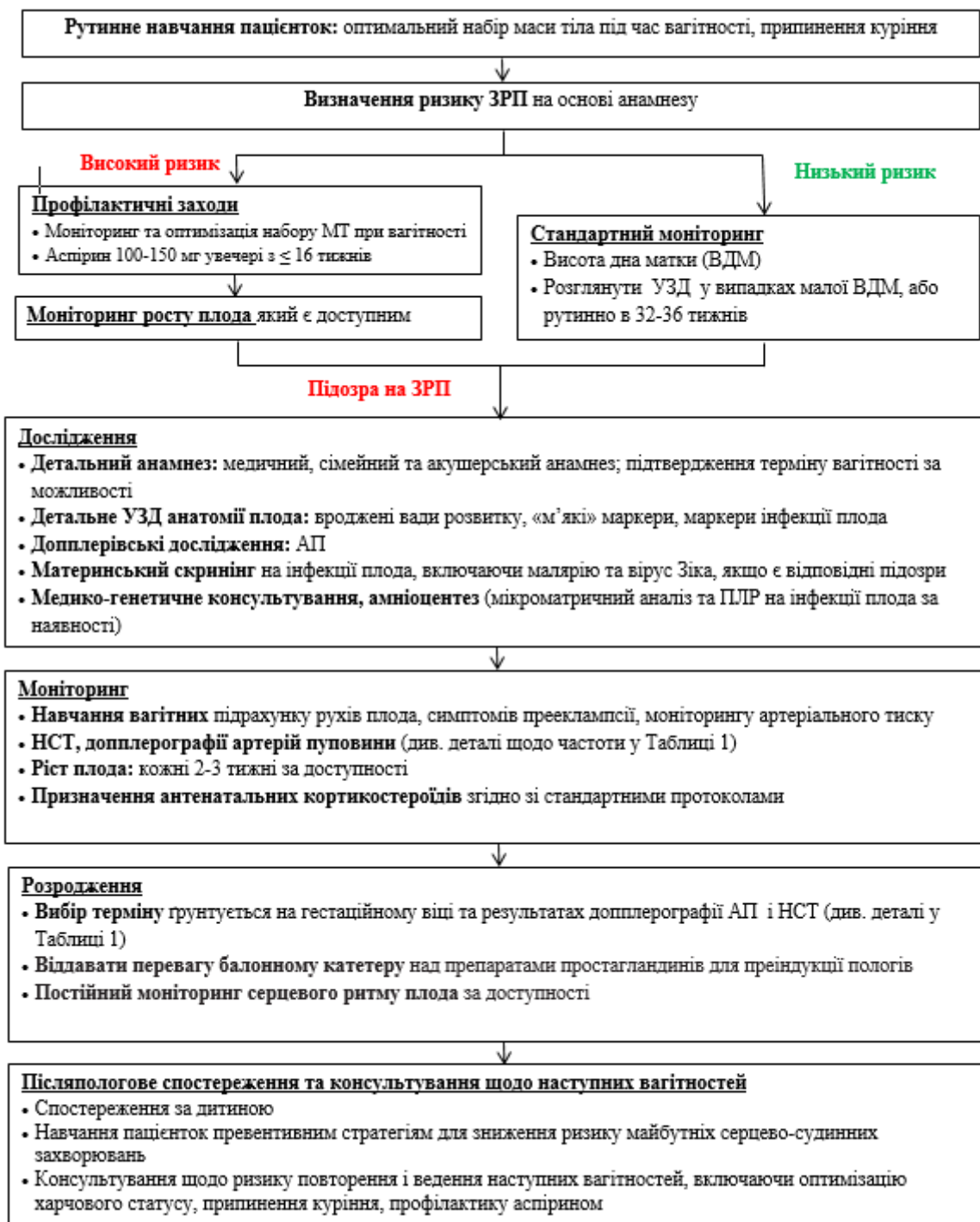


Рисунок 1в. Підхід до скринінгу, діагностики та ведення затримки росту плода в умовах обмежених ресурсів.

4.2 Термінологія та визначення

ЗРП визначається як неспроможність плода реалізувати свій потенціал росту через патологічні фактори, найчастіше плацентарну дисфункцію. Клінічно це відображається зменшенням перцентилів розмірів плода протягом вагітності. Однак потенціал росту плода важко визначити, а серійні оцінки розмірів плода для виявлення різкого зменшення перцентилі маси тіла зазвичай недоступні. Натомість медичні працівники найчастіше мають лише «миттєву фіксацію» розрахованої маси плода в певний момент часу. Тому в клінічній практиці, щоб запідозрити ЗРП, найчастіше використовується термін «малий для гестаційного

віку плід» (МГВ), який визначається як зменшення передбачуваної маси плода (ПМП) або окружності живота (ОЖ) нижче певного порогу, такого як 10-й або 3-й перцентиль.

Використання терміну МГВ в якості замітника ЗРП має кілька обмежень, які необхідно усвідомлювати. По-перше, більшість МГВ плодів є конституційно здоровими маленькими плодами, чії малі розміри є лише результатом їх заздалегідь визначеного потенціалу росту (тобто хибнопозитивний діагноз ЗРП). По-друге, деякі плоди з затримкою росту, залежно від їхнього початкового потенціалу росту та моменту пошкоджуючого впливу, можуть залишатися більшими за зазначене вище перцентильне порогове значення, і, таким чином, можуть не бути МГВ (тобто хибнонегативний діагноз ЗРП). По-третє, використання МГВ у якості замітника для ЗРП обмежене точністю ультразвукової оцінки маси тіла плода, яка має похибку оцінки до $\pm 15\text{--}20\%$. Нарешті, діагностика МГВ значною мірою залежить від застосованої діаграми росту, яка, відповідно, може мати значний вплив на частку плодів або немовлят, позначених як МГВ, у даній популяції.

Слід зазначити, що в літературі існує неузгодженість щодо вищезазначеної термінології, коли деякі автори використовують термін ЗРП для опису плода з передбачуваною масою тіла нижче 10-го перцентилля для гестаційного віку, та термін МГВ для опису новонароджених з масою тіла при народженні нижче 10-го перцентилля для гестаційного віку. Однак для цілей даної статті термін МГВ використовується для позначення ПМП або маси тіла при народженні нижче 10-го перцентилля для даного гестаційного віку, а термін ЗРП для позначення маленького плода, який не досяг свого потенціалу росту внаслідок патологічного процесу.

4.2.1 Консенсусне визначення ЗРП плацентарного генезу

Основні товариства-члени FIGO дотримуються визначення, яке використовує 10-й перцентиль для діагностики МГВ плода, що потім призводить до додаткового обстеження, оцінювання та подальшого спостереження. Існують пропозиції щодо усунення обмежень цього визначення, але їх здатність до зменшення несприятливих наслідків потребує вивчення. Наприклад, у спробі подолати деякі вищеописані обмеження, за допомогою процедури Delphi було запропоновано консенсусне визначення ЗРП плацентарного генезу.¹ Для зменшення ймовірності хибнопозитивних та хибнонегативних діагнозів ЗРП, консенсусне визначення ґрунтувалося на поєднанні вимірювань показників розмірів плода (ПМП та ОЖ) та аномальних результатів доплерометрії в артеріях пуповини, маткових і середніх мозкових артеріях, як описано у Вставці 1. Впровадження цього терміну обмежене відсутністю рекомендацій щодо вибору діаграми росту для визначення 10-го та 3-го перцентилів для ПМП та ОЖ плода. Крім того, необхідні подальші дослідження, щоб співвіднести це визначення з несприятливими перинатальними наслідками.

Вставка 1. Консенсусне визначення ранньої та пізньої затримки росту плода.

Рання ЗРП (<32 тижнів)	Пізня ЗРП (≥32 тижнів)
<ul style="list-style-type: none"> • ПМП чи ОЖ <3-го перцентиля або • АП з НКДШК/РКДШК або • ПМП чи ОЖ < 10-го перцентиля у поєднанні з однією або більше з наступних ознак: <ul style="list-style-type: none"> а. ПІ АП >95-го перцентиля б. ПІ МА >95-го перцентиля 	<ul style="list-style-type: none"> • ПМП чи ОЖ <3-го перцентиля або • ≥2 з наступних 3 критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> а. ПМП чи ОЖ < 10-го перцентиля б. ПМП чи ОЖ перцентилі зменшуються >2 кuartилів на перцентилях росту с. ЦПВ <5-го перцентиля чи ПІ АП >95-го перцентиля

Примітка. Адаптовано з Gordijn et al.¹

4.2.2 Рання та пізня затримка росту плода

Запропоновано, що ЗРП має бути прямо класифіковано на основі гестаційного віку на момент встановлення діагнозу: ЗРП із раннім початком (<32 тижнів) та ЗРП із пізнім початком (≥32 тижнів). Логічні пояснення цієї класифікації ґрунтуються на відмінностях між цими двома фенотипами ЗРП за тяжкістю, природним перебігом захворювання, результатами доплерометричних досліджень, зв'язком з гіпертензивними ускладненнями вагітності, плацентарними змінами та веденням пацієнток.¹⁶⁻¹⁸

Рання ЗРП з поширеністю 0,5–1% зазвичай має тяжкий перебіг і частіше асоціюється з патологічними доплерометричними показниками в АП, ніж пізня ЗРП. Патологія плаценти, яка лежить в основі ранньої ЗРП, часто подібна до тієї, що спостерігається у випадках ранньої прееклампсії (судинна материнська мальперфузія), і це пояснює тісний зв'язок ранньої ЗРП із прееклампсією. Таким чином, ранню ЗРП зазвичай легше виявити, а природний перебіг має тенденцію слідувати передбачуваній послідовності змін доплерометричних показників в артеріях пуповини та венозній протоці. Основною проблемою у випадках ранньої ЗРП є ведення (тобто визначення терміну розродження), намагаючись визначити оптимальний баланс між протилежними ризиками мертвородження та недоношеності.¹⁹

Пізня ЗРП зустрічається частіше, ніж рання ЗРП, із поширеністю 5–10%. На відміну від ранньої ЗРП, вона зазвичай має більш легкий перебіг, рідше поєднується з прееклампсією та звичайно асоціюється з нормальними доплерометричними показниками в артеріях пуповини. Таким чином, основною проблемою при пізній ЗРП є діагностика, тоді як ведення (тобто розродження) є відносно простим, враховуючи що діагноз зазвичай встановлюється в терміні пізніх передчасних пологів або при доношеній вагітності, коли ризики, пов'язані з пологами є відносно невеликими. Діагноз пізньої ЗРП головним чином ґрунтується на адаптивних змінах у мозковому кровообігу («перерозподіл» або «ефект захисту мозку»), що відображається в низькому опорі кровотоку в СМА, та, відповідно, призводить до зменшення показника ЦПВ, як описано в розділі 8.1.7. Враховуючи, що при пізній ЗРП доплерометричні показники в артеріях пуповини та венозній протоці звичайно

залишаються в межах норми, природний перебіг у цих випадках є менш передбачуваним, й існує ризик раптової декомпенсації та мертвонародження.^{16,19}

4.3 Етіологія затримки росту плода

ЗРП часто є результатом одного чи кількох патологічних станів матері, плаценти або плода, які перешкоджають нормальним механізмам регуляції росту плода.^{20,21} Найпоширеніші етіологічні чинники ЗРП перераховані у Вставці 2. Важливо відзначити, що в літературі часто існує плутанина між «етіологічними чинниками» (або патогенетичними шляхами) і «факторами ризику» ЗРП. Наприклад, такі захворювання матері, як хронічна гіпертензія, захворювання нирок, системний червоний вовчак і тривало існуючий цукровий діабет, часто вказуються як «материнські етіологічні чинники» для ЗРП, натомість ці стани ймовірно слід розглядати як материнські фактори ризику для аномальної плацентації, яка може призводити до ЗРП плацентарного генезу.

Враховуючи тісний зв'язок між харчуванням матері та ростом плода,^{22,23} недостатнє харчування матері є важливою причиною ЗРП у всьому світі.²⁴⁻²⁶ Вплив недоїдання матері на ріст плода залежить від його тривалості та тяжкості.²⁰ На сьогодні медична допомога вагітним у вигляді рекомендацій з модифікації дієти не принесла значного успіху у профілактиці ЗРП. Хоча шляхи, через які анемія вагітних сприяє ЗРП, досі неясні, потенційними механізмами вважаються як порушення транспорту поживних речовин до плода²⁷, так і патологічна адаптація плаценти до низьких рівнів гемоглобіну матері²⁸.

Вставка 2. Поширені етіологічні чинники затримки росту плода.

Субоптимальна матково-плацентарна перфузія та живлення плода

а. Материнські (преплацентарні) фактори

- Гіпоксемія (хронічні хвороби легенів, проживання в умовах високогір'я)
- Анемія
- Куріння, зловживання психоактивними речовинами (кокаїн, метамфетаміни)
- Мальабсорбція, недостатній приріст маси тіла
- Токсини навколишнього середовища: забруднення повітря, важкі метали (свинець, ртуть), перфтороктанова кислота

б. Плацентарні фактори

- Патологія, пов'язана з материнською мальперфузією (інфаркти, відкладення фібрину, хронічне відшарування)
- Патологія, пов'язана з плодовою мальперфузією
- Хронічне запалення плаценти (наприклад, вілліт невідомої етіології)
- Обмежений плацентарний мозаїцизм

в. Пуповинні (постплацентарні) фактори

- Надмірне закручування судин пуповини
- Збільшення довжини пуповини
- Справжній вузол пуповини
- Єдина артерія пуповини
- Крайове чи оболонкове прикріплення пуповини

Патологія плода

- Генетичні порушення (хромосомні, мікроделеції/дуплікації, моногенні захворювання, епігенетичні розлади)
- Структурні аномалії (наприклад, вроджені вади серця, гастрошизис)
- Вроджені інфекції (цитомегаловірус, токсоплазмоз, герпес, краснуха, сифіліс, вірус Зіка, малярія)
- Вплив тератогенів (лікарські засоби, токсини)

Аномальна плацентація є поширеною причиною ЗРП²⁹, що часто діагностується за допомогою ультразвукових доплерометричних досліджень³⁰ та типових патологогістологічних результатів дослідження плаценти.³¹⁻³³

Вважають, що хромосомні аномалії спричиняють до 5% випадків ЗРП; тому важливо розглядати можливість триплоїдії та трисомій 13 і 18 при ранньому початку ЗРП; ризик анеуплоїдій є вищим за наявності структурних аномалій плода.³⁴⁻³⁶ В 1–6% випадків ЗРП із нормальним каріотипом плода, за допомогою мікроматричного аналізу можна виявити субмікроскопічні (мікро) дуплікації/делеції,³⁵ навіть у випадках, коли ЗРП здається ізольованою знахідкою.³⁷ Також ЗРП частіше зустрічається у плодів зі структурними вадами розвитку, і ризик зростає за наявності множинних аномалій.³⁸

ЗРП пов'язана з внутрішньоутробною інфекцією приблизно в 5% випадків.^{20,39} Вірусні агенти, такі, як краснуха, цитомегаловірус, ВІЛ-інфекція та вірус Зіка, є поширеними причинами ЗРП інфекційного генезу.⁴⁰⁻⁴⁴ Протозойні інфекції, такі як токсоплазмоз і малярія, є іншими важливими причинами, особливо в ендемічних районах.^{45,46} Основним механізмом, залученим до патогенезу ЗРП у цих випадках, є зменшення популяції клітин.²⁰ Нарешті, вплив тератогенів на вагітність, таких як радіація,⁴⁷ заборонені наркотики^{48, 49} та алкоголь⁵⁰, є ще однією важливою причиною ЗРП.

4.4 Ризики, пов'язані з затримкою росту плода

Основні коротко- та довгострокові ризики, асоційовані із ЗРП, перераховані у Вставці 3. Вони пов'язані як з плодовими, так і з акушерськими ускладненнями. Найбільш тяжким ускладненням є мертвонародження,⁵¹⁻⁵³ окрім того, існує добре встановлений зворотний зв'язок між перцентилем маси тіла та ризиком мертвонародження,⁵⁴⁻⁵⁷ який є більш вираженим в терміні ранніх передчасних пологів, ніж при доношеній вагітності.⁵⁸ ЗРП є важливою причиною ятрогенних передчасних пологів,⁵⁹ оскільки раннє розродження залишається основною і, мабуть, єдиною стратегією запобігання мертвонародженню у випадках тяжкої ЗРП.^{16,60} ЗРП також є незалежним фактором ризику спонтанних передчасних пологів.⁶¹ Інші акушерські ускладнення, що асоціюються із ЗРП, включають прееклампсію та відшарування плаценти, оскільки патофізіологія цих станів часто тісно пов'язана.^{29,30,62-66}

Вставка 3. Ризики, пов'язані з затримкою росту плода.


<p><i>Антенатальні</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Мертвонародження • Прееклампсія • Відшарування плаценти • Передчасні пологи <p><i>Неонатальні (короткострокові)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Неонатальна смертність • Неонатальна захворюваність (гіпоглікемія, гіпербілірубінемія, гіпотермія, некротизуючий ентероколіт, респіраторна захворюваність, внутрішньошлуночкові крововиливи) <p><i>Неонатальні (довгострокові)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • порушення психомоторного розвитку • Метаболічний синдром (ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання)
--

Незважаючи на постійне вдосконалення неонатального догляду, ЗРП асоціюється зі збільшенням неонатальної смертності та короткострокової захворюваності. Існують дані, що ризик перинатальної смертності у випадках ЗРП при доношеній вагітності у 5–10 разів вищий, ніж у новонароджених з нормальним ростом.^{57,61,67} Тяжкість ЗРП, патологічні доплерометричні показники та пов'язана з ними недоношеність є незалежними предикторами неонатальних ускладнень.⁶⁸ У недоношених дітей супутня наявність ЗРП додатково підвищує ризик певних ускладнень, пов'язаних з недоношеністю, таких як дихальні розлади, внутрішньошлуночкові крововиливи, некротизуючий ентероколіт та метаболічні розлади.⁵⁷ У доношених дітей ЗРП підвищує ризики низького рН пуповинної крові,⁶⁹ низької оцінки за шкалою Апгар⁶⁹ та неонатальних ускладнень, таких як гіпоглікемія, гіпотермія та жовтяниця.⁷⁰⁻⁷²

Немовлята з затримкою росту також мають ризик довгострокових ускладнень, включаючи порушення психомоторного розвитку^{11,73-78} та неінфекційні захворювання.^{15,79-82} Більш детально це обговорюється в розділі 9.1 (Спостереження за новонародженим).

4.5 Рекомендації

FIGO рекомендує наступне для визначення затримки росту плода		
Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендацій
1. Малим для гестаційного віку вважається плід, якщо ПМП або маса тіла дитини при народженні менше 10-го перцентилля для гестаційного віку.	⊕⊕⊕⊕	Сильні

<p>2. Визначення ЗРП має ґрунтуватися на поєднанні перцентильних значень розмірів плода та аномальних результатів доплерометрії. Ми підтримуємо засноване на консенсусі визначення ранньої та пізньої затримки росту плода Gordijn та ін.¹, яке наведено у вставці 1 (розділ 4.2.1).</p> <p>LRS В умовах обмежених ресурсів ЗРП можна визначити так само, як МГВ (маса тіла плода або маса тіла новонародженого менше 10-го перцентилля для гестаційного віку).</p>		Сильні
---	---	--------

5. Раннє прогнозування та профілактика затримки росту плода

Раннє прогнозування ЗРП є важливим, оскільки воно може ідентифікувати жінок із високим ризиком ЗРП, для яких можуть бути корисними профілактичні заходи та ретельний моніторинг під час вагітності. У Вставці 4 наведені найпоширеніші фактори ризику ЗРП. Хоча прогностична значущість окремих факторів ризику низька, клінічні моделі прогнозування, які базуються на комбінаціях нижченаведених факторів ризику, можуть значно покращити прогнозування ЗРП. Одним з важливих обмежень більшості досліджень з прогнозування ранньої ЗРП є відсутність золотого стандарту для антенатальної або постнатальної діагностики ЗРП. Таким чином, існує велика варіативність серед досліджень щодо прогнозованих наслідків, які включають або МГВ (маса тіла при народженні нижче 10-го або 3-го перцентилля), або несприятливі перинатальні наслідки, що асоційовані з ЗРП (але не є специфічними). Оскільки багато новонароджених із МГВ конституційно малі та здорові, критично важливо розрізняти здорових малих плодів від тих, які є малими внаслідок ЗРП. Як правило, прогнозування тяжкої ранньої ЗРП є кращим, ніж прогнозування пізньої ЗРП.

Вставка 4. Фактори ризику затримки росту плода.

Анамнестичні фактори ризику

a. Материнські демографічні ознаки

- Старший вік
- Недостатня вага
- Проживання в умовах великої висоти
- Тяжка анемія, гемоглобінопатії
- Фактори навколишнього середовища (забруднення повітря, важкі метали, високі температури)

b. Медичні стани

- Хронічна гіпертензія
- Хронічні захворювання нирок
- Системний червоний вовчак
- Запальні захворювання кишечника
- Антифосфоліпідний синдром
- Прегестаційний діабет (тривалий)

с. Акушерський анамнез

- Попередня вагітність із ЗРП або прееклампсією

Біохімічні маркери

- Низький PIGF
- Низький PAPP-A
- Високий альфа-фетопротеїн

Ультразвукові маркери

- Маткові артерії: пульсаційний індекс >95 перцентиля
- Маткові артерії: двостороння дикротична виїмка
- Крайове чи оболонкове прикріплення пуповини
- Дві судини пуповини (єдина артерія пуповини)
- Аномальна морфологія плаценти^a
- Знижена швидкість росту плода

Примітка.^a Належить до розміру плаценти (товста плацента малої площі) і до структури (кальцинати, ехогенні кістозні зміни).

5.1 Анамнестичні фактори ризику

Кілька материнських факторів впливають на ріст плода та ризик ЗРП: старший вік матері, расове/етнічне походження (наприклад, південноазіатське), споріднені шлюби, низький ІМТ, відсутність пологів в анамнезі, вживання рекреаційних наркотиків і алкоголю, допоміжні репродуктивні технології і медичні розлади – такі, як хронічна гіпертензія, цукровий діабет та аутоімунні захворювання (Вставка 4).⁸³⁻⁸⁹ Куріння сигарет є поширеним фактором ризику ЗРП і знижує масу тіла при народженні в середньому на 200 г залежно від дози.⁹⁰ У когорті з 33 602 вагітностей материнські характеристики передбачили 37 % жінок, які згодом народили новонароджених з МГВ (маса тіла при народженні <5-го перцентиля) при рівні хибнопозитивних результатів 10 %.⁸³

Деякі фактори ризику ЗРП особливо актуальні в країнах з низькими ресурсами. У нещодавньому огляді, проведеному в Африці, повідомлялось про наступні основні фактори ризику: низький рівень харчування матері, ВІЛ-інфекція, малярія та гіпертензивні захворювання. Грунтуючись на цих результатах, автори дійшли висновку, що значною мірою ЗРП в Африці можна запобігти шляхом визначених заходів боротьби з малярією, ВІЛ-інфекцією та недостатнім харчування матерів.⁴² Крім того, зростає проблема впливу токсичних хімічних речовин та важких металів у навколишньому середовищі під час вагітності та лактації, особливо в країнах з обмеженими ресурсами.⁹¹

5.2 Біохімічні маркери

На даний момент рутинний скринінг сироваткових біомаркерів ЗРП не має жодної ролі. Однак, коли біохімічні маркери доступні як частина пренатального генетичного скринінгу на трисомію 21, вважається доречним використовувати цю інформацію з метою стратифікації ризику ЗРП.

З ранніх термінів вагітності плацента вивільняє в кровообіг матері численні фактори, і було показано, що сироваткові рівні деяких із цих факторів в I триместрі асоціюються з подальшими ускладненнями вагітності плацентарного

генезу.^{92,93} Низькі рівні асоційованого з вагітністю протеїну А плазми (РАРР-А) – плацентарного глікопротеїну, що виробляється синцитіотрофобластом, асоціюються з несприятливими результатами вагітності, включаючи МГВ. Мета-аналіз, який включав 32 дослідження та 175 240 вагітностей, виявив, що рівні РАРР-А нижче 5-го перцентиля мали помірний зв'язок із масою тіла при народженні менше 10-го перцентиля (ВШ 2,08, прогностична значущість позитивного результату 18%), водночас цей зв'язок був сильнішим для рівнів РАРР-А нижче 1-го перцентиля (ВШ 3,4; прогностична значущість позитивного результату 28%).⁹⁴ Отже, хоча вагітні з низьким рівнем РАРР-А мають підвищений ризик ЗРП, більшість із них матимуть нормальні наслідки вагітності, особливо у разі ізольованого біомаркера у здорових жінок. Однак низький рівень РАРР-А часто вважається показанням для більш ретельного моніторингу росту плода.⁹⁵ Вважається, що підвищення рівнів альфа-фетопропротеїну в сироватці крові матері у II триместрі відображає аномальну плацентарну проникність і асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень плацентарного генезу, включаючи ЗРП та мертвородження.^{96,97} Поєднання низького РАРР-А у I триместрі та високого рівня альфа-фетопропротеїну у II триместрі є особливо значущим прогностичним фактором тяжкої ЗРП.⁹⁸ Підвищення рівня хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) понад 2,5 МоМ у II триместрі, ізольовано, або у поєднанні з високими рівнями альфа-фетопропротеїну, також асоціюється з підвищеним ризиком МГВ.⁹⁹

Ангіогенні фактори відіграють ключову роль в регуляції розвитку плацентарних судин.¹⁰⁰ Плацентарний фактор росту (PlGF) є проангіогенним фактором, який значно експресується в синцитіотрофобласті та материнському ендотелії. Порушення плацентації асоціюються зі зниженням вироблення даного білка плацентою. Показано, що низькі рівні PlGF у I триместрі асоціюються з несприятливими наслідками вагітності, включаючи прееклампсію та МГВ.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ У дослідженні типу «випадок-контроль» серед 296 вагітностей із МГВ та 609 контрольних вагітностей частота виявлення низького рівня PlGF при МГВ становила 15% та 21% при рівні хибнопозитивних результатів 5% та 10% відповідно. Комбіноване використання PlGF і РАРР-А збільшило рівень виявлення до 19% і 27% відповідно.¹⁰³ Мультицентрове дослідження скринінгу показало, що при комбінованому скринінгу материнських факторів, біометрії плода, сироваткових рівнів PlGF і альфа-фетопропротеїну в 19–24 тижнів вагітності рівень виявлення випадків народження немовлят МГВ менше 5-го перцентиля в термінах <32, 32–36, ≥37 тижнів становив 100%, 76% і 38% відповідно при рівні хибнопозитивних результатів 10%.⁹⁶

Менш узгодженими є висновки щодо розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) – антиангіогенного фактора, який вивільняється з плаценти, і призводить до ендотеліальної дисфункції матері, характерної для прееклампсії.¹⁰⁵ Хоча відомо, що рівні sFlt-1 підвищуються у сироватці крові вагітних з прееклампсією, велике дослідження типу «випадок-контроль» продемонструвало, що високі рівні sFlt-1 в 10–14 тижнів вагітності фактично асоціювались з помірно зниженим ризиком МГВ (ВШ 0,92; 95% ДІ, 0,88–0,96).¹⁰¹ Тому, тест співвідношення sFlt-1/PlGF, який використовується для діагностики прееклампсії, не повинен використовуватися в I триместрі як

скринінговий тест на ЗРП.¹⁰⁶

5.3 Ультразвукові маркери

Показано, що кілька ультразвукових маркерів є прогностичними для ЗРП, включаючи доплерометрію маткових артерій, морфологію плаценти та об'єм плаценти. Однак, враховуючи помірну прогностичну точність, їх не можна рекомендувати для універсального скринінгу на ЗРП.

Підвищена резистентність кровотоку в маткових артеріях значною мірою відображає недостатність інвазії позаворсинчатого цитотрофобласту та трансформації спіральних артерій, які асоціюються з розвитком прееклампсії і ЗРП внаслідок материнської судинної мальперфузії плаценти.¹⁰⁷

Показано, що аномальні доплерометричні криві кровотоку в маткових артеріях у I та II триместрах, визначені як середній пульсаційний індекс (ПІ) вище 95-го перцентиля, асоціюються із ЗРП.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ У великому проспективному когортному дослідженні серед 4610 жінок, які народжували вперше, за ПІ маткових артерій у термінах від 11⁺⁰ до 13⁺⁶ тижнів передбачено у 60% випадках – народження недоношених і у 17% випадках – доношених МГВ новонароджених при рівні хибнопозитивних результатів 10%.¹¹¹ Хоча доплерометрія маткових артерій є перспективною, особливо для прогнозування ранньої ЗРП, наявні дані не підтримують рутинний скринінг ЗРП за допомогою доплерометрії маткових артерій у вагітних низького або високого ризику.¹¹²

Ультразвукова оцінка плаценти є рутинною частиною акушерського УЗД. Описано метод систематичного двовимірного (2D) УЗД плаценти, часто в поєднанні з іншими параметрами.^{30,113,114} Патологічна морфологія плаценти визначається за її розмірами, формою, консистенцією та місцем прикріплення пуповини. Розмір плаценти вважається патологічним, якщо її товщина більше 4 см або перевищує 50% від довжини плаценти. Консистенція плаценти визначається нормальною, якщо вона однорідна, і аномальною, якщо плацента гетерогенна і містить множинні ехогенні кістозні утворення, або має желеподібний вигляд з турбулентним матково-плацентарним кровотоком.^{115,116}

Місце прикріплення пуповини класифікується як центральне (>2 см від краю плацентарного диска), крайове (в межах 2 см від краю) або оболонкове (входить в оточуючі плодові оболонки).¹¹⁴ У когорті з 60 жінок високого ризику з патологічними показниками доплерометрії кровотоку в маткових артеріях, жінки з аномальною формою плаценти на 19–23 тижні вагітності мали вищі шанси ЗРП (ВШ 4,7), ніж жінки з нормальною формою плаценти.¹⁰⁸

Однак використання двовимірної ультразвукової візуалізації плаценти має суттєві обмеження, включаючи труднощі в оцінці плацент, які розташовані не по передній стінці матки, а також значну варіабельність морфології нормальних плацент. Більше того, відсутні великі проспективні дослідження, які б підтвердили ефективність використання цього методу для прогнозування ЗРП.¹¹⁴

Удосконалення ультразвукової візуалізації надає інструмент для оцінки об'єму плаценти за допомогою три- та чотиридимірного сканування. Об'єм плаценти запропонований як маркер для різних акушерських ускладнень, пов'язаних з плацентарною дисфункцією, включаючи ЗРП.^{117,118} Систематичний огляд для

оцінки значення тривимірного (3D) об'єму плаценти в I триместрі для прогнозування МГВ показав частоту виявлення 24,7% при 10% хибнопозитивних результатів.¹¹⁹ Іншим параметром є плацентарний коефіцієнт, визначений як відношення об'єму плаценти до показника куприко-тім'яного розміру плода. Повідомлялось, що плацентарний коефіцієнт мав високу прогностичну значущість негативного результату щодо перинатальних ускладнень, але був не дуже корисним при використанні для скринінгу МГВ у популяції низького ризику, з чутливістю 27,1%.¹²⁰ Дискримінаційна здатність лише об'єму плаценти для МГВ виглядає помірною, але її можна інтегрувати в мультіваріабельну модель скринінгу. Однак використання 3D об'єму плаценти як рутинного інструменту для скринінгу ЗРП обмежене наявністю належного обладнання та навчання, необхідних для проведення цих вимірювань у відтворений спосіб.

5.4 Прогностичні моделі

Натепер не існує єдиного скринінгового тесту, здатного достатньо добре прогнозувати ЗРП, щоб рекомендувати його для рутинного клінічного використання. Тривають дослідження щодо поєднання різних тестів, але такі моделі прогнозування не були достатньо валідовані в умовах клінічних досліджень наслідків вагітності, і тому наразі їх слід розглядати як дослідницькі протоколи. В проспективній когорті з 4970 жінок поєднання сироваткового рівня PAPP-A в I триместрі, бета-ХГЛ, артеріального тиску у вагітної та доплерометрії маткових артерій, проведених у I триместрі вагітності, забезпечило частоту виявлення 73% для ранніх МГВ (<34 тижнів) та лише 32% – для пізніх МГВ (≥34 тижнів) плодів.¹⁹ Інша модель, яка включала материнські характеристики, артеріальний тиск у I триместрі, ПІ маткових артерій, PlGF і sFlt-1, оцінена в більшій когорті з 9150 жінок, і досягла частоти виявлення 86% для ранньої ЗРП і 66% для пізньої ЗРП при рівні хибнопозитивних результатів 10% для обох показників.^{19 121} У II триместрі консорціум SCOPE обстежив 5606 здорових жінок, які не народжували, з одноплідною вагітністю, і виявив, що комбінація клінічних факторів ризику, біомаркерів в 15 тижнів (використано 53 біомаркери) та УЗД в 20 тижнів вагітності (біометрія плода та доплерометрія артерій пуповини і маткових артерій) мали лише помірну частоту виявлення МГВ нижче 10-го перцентиля з прогностичною цінністю позитивного результату 32% і прогностичною цінністю негативного результату 91%.¹²²

5.5 Профілактика затримки росту плода в групах високого ризику

5.5.1 Модифікація способу життя

В ідеалі всі жінки повинні планувати вагітності, дотримуватися здорового способу життя, оптимізувати перебіг будь-яких захворювань та ІМТ. Преконцепційний період надає можливість покращення здоров'я з метою зменшення загальновизнаних факторів ризику, у тому числі пов'язаних із ЗРП.¹²³

Недостатній набір МТ під час вагітності асоціюється з підвищеним ризиком ЗРП, особливо в жінок із низьким ІМТ (ІМТ, розрахований як МТ в кг, поділена

на квадрат зросту в м).¹²⁴ Визнаючи, що наявність цих асоціацій встановлена лише на основі обсерваційних даних, ми все ж вважаємо, що було б доцільним рекомендувати моніторинг приросту маси тіла та інформувати жінок про цільовий діапазон її збільшення, як рекомендовано у Настановах Інституту медицини 2009 року.¹²⁵ Ці Настанови рекомендують загальне збільшення МТ під час вагітності 12,5–18 кг (28–40 фунтів) для жінок із недостатньою масою тіла (ІМТ <18,5); 11,5–16 кг (25–35 фунтів) для групи з нормальною вагою (ІМТ 18,5–24,9); 7–11,5 кг (15–25 фунтів) для жінок із надмірною масою тіла (ІМТ 25,0–29,9) і 5–9 кг (11–20 фунтів) для жінок з ожирінням (ІМТ >30).¹²⁶

Вживання шкідливих речовин, включно з курінням, алкоголем та забороненими наркотиками, асоціюється з низькою вагою при народженні та збільшенням перинатальної захворюваності і смертності.⁹⁰ Втручання, спрямовані на відмову від куріння під час вагітності, показали, що це призводить до зменшення частоти низької ваги при народженні (ВР 0,81) і збільшення середньої МТ при народженні (+33 г).¹²⁷ Жінкам слід повідомити, що припинення куріння на будь-якому терміні вагітності є корисним, і що найбільша користь асоціюється з припиненням куріння до 15 тижнів вагітності.¹²⁸ Ризик МГВ при вживанні алкоголю підвищується навіть при вживанні однієї порції на день.¹²⁹

5.5.2 Медичні втручання

Більшість досліджень щодо ранньої профілактики плацентарних ускладнень зосереджені на преєклампсії, але їх результати часто екстраполюють на ЗРП через загальну патофізіологію. Однак на сьогоднішній день, окрім зміни способу життя, жодних дієвих медичних втручань для запобігання ЗРП чітко не встановлено.

Аспірин рекомендується жінкам із підвищеним ризиком преєклампсії, але існують деякі докази того, що він також може зменшити ризик ЗРП.^{130 131} У нещодавньому мета-аналізі 45 досліджень, які включали 20 909 жінок із високим ризиком преєклампсії, призначення аспірину, починаючи з 16 тижня вагітності або раніше, зменшувало ризик ЗРП майже вдвічі (ВР 0,56; 95% ДІ, 0,44–0,70), причому вищі дози аспірину, переважно 100–150 мг, асоціювалися з більшим зниженням ризику.¹³² Інший мета-аналіз індивідуальних даних пацієнток також підтвердив ранній початок прийому аспірину для попередження ЗРП з ВР 0,76 (95% ДІ 0,61–0,94) у жінок, рандомізованих до 16 тижнів, порівняно з ВР 0,95 (95% ДІ 0,84–1,08) у жінок, рандомізованих в 16 тижнів або пізніше.¹³¹ Одне рандомізоване дослідження показало, що прийом аспірину ввечері, але не вранці, асоціювався зі зниженням частоти преєклампсії та ЗРП.¹³³ Однак слід підкреслити, що більшість доступних даних щодо аспірину отримана з досліджень, присвячених профілактиці преєклампсії як основного результату у жінок групи високого ризику преєклампсії, при цьому профілактика ЗРП розглядалася лише як вторинний результат. Крім того, в найбільшому на сьогодні дослідженні щодо застосування аспірину для профілактики преєклампсії (дослідження ASPRE), прийом аспірину не асоціювався зі зниженням ризику МГВ менше 10-го, 5-го або 3-го перцентилі.¹³⁰ Однак ми вважаємо, що, враховуючи безпеку аспірину та збіг факторів ризику і патогенезу преєклампсії та ЗРП, доцільно рекомендувати аспірин жінкам із високим ризиком ЗРП, використовуючи ту саму схему

прийому аспірину, що й для жінок з високим ризиком прееклампсії. Більшість міжнародних настанов рекомендує 100–150 мг аспірину для запобігання ЗРП у жінок групи високого ризику.¹³⁴

Коментар робочої групи: Профілактичне застосування препаратів ацетилсаліцилової кислоти при гіпертензивних розладах під час вагітності проводиться згідно з галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Допоміжна роль гепарину в комбінації з аспірином для попередження ускладнень плацентарного генезу в ситуаціях високого ризику спочатку пояснювалась його антикоагулянтними властивостями та теоретичною можливістю профілактики плацентарного тромбозу. Проте дані *in vitro* та *in vivo* свідчать, що гепарини можуть мати інші біологічні властивості, включаючи протизапальну дію, інгібування комплементу та проангіогенну активність.¹³⁵⁻¹³⁸ Мета-аналіз на рівні висновків 6 досліджень, що включали 848 жінок, показав, що низькомолекулярні гепарини (НМГ) асоціювалися зі зменшенням частоти комплексних результатів, які включали прееклампсію, масу тіла при народженні менше 10-го перцентилля, відшарування плаценти або втрати вагітності після 20 тижнів (ВР 0,52; 95% ДІ 0,32–0,86) з подібним зниженням ризику для МГВ нижче 10-го та 5-го перцентилів. Проте дослідження вищої якості свідчать про відсутність ефекту від лікування¹³⁹, а подальший мета-аналіз індивідуальних даних пацієнтів, що вивчав ті самі комплексні результати, не виявив позитивного ефекту від лікування НМГ (ВР 0,64; 95% ДІ 0,36–1,11).¹⁴⁰ Аналогічно, дослідження еноксапарину для профілактики прееклампсії та внутрішньоутробної затримки росту (ЕРПІ) включало жінок із високим ризиком ускладнень плацентарного генезу (зі значною часткою жінок із ЗРП в анамнезі), і не показало різниці в частоті комплексних результатів (прееклампсія або МГВ <5-го перцентилля) між жінками, яким проводилось лікування та без нього.¹⁴¹ Тому, виходячи з найновіших доказів, НМГ не можна рекомендувати для профілактики ЗРП у жінок із високим ризиком ускладнень плацентарного генезу. Таким чином їх використання для профілактики ЗРП має бути обмежене дослідницькими умовами, наприклад, у жінок, які вже приймають аспірин, і в яких виявлено аномальні рівні ангіогенних маркерів раніше термінів життєздатності плода.¹⁴²

5.6 Рекомендації

FIGO рекомендує наступне для прогнозування та профілактики затримки росту плода		
Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендацій
1. Жінкам слід провести стратифікацію ризику ЗРП (та інших ускладнень плацентарного генезу) під час антенатального візиту в I триместрі за допомогою анамнестичних факторів ризику (медичних та акушерських).	⊕⊕⊕○	Сильні

2. Відсутні докази на підтримку рутинного використання біохімічних маркерів для прогнозування ЗРП. Однак, коли така інформація доступна в рамках пренатального генетичного скринінгу на трисомію 21, може бути доцільним використовувати ці дані з метою стратифікації ризику ЗРП (та інших ускладнень плацентарного генезу).	⊕⊕⊕○	Сильні
3. Ультразвукові маркери та мультипараметричні алгоритми мають лише помірну прогностичну точність для ЗРП, і тому наразі не можуть бути рекомендовані для універсального скринінгу.	⊕⊕⊕○	Сильні
4. Жінкам з високим ризиком ЗРП має проводитись ретельне спостереження за ростом плода, починаючи з 24–28 тижнів. LRS В умовах обмежених ресурсів частота та тип моніторингу можуть бути обмежені доступністю акушерського УЗД.	⊕⊕⊕○	Сильні
5. Жінок консультують щодо припинення куріння та виключення алкоголю і заборонених наркотиків, що може зменшити ризик ЗРП.	⊕⊕⊕○	Сильні
6. Жінок консультують щодо асоціації недостатнього набору МТ під час вагітності та ЗРП, а також інформують про цільовий діапазон збільшення МТ.	⊕⊕⊕○	Сильні
7. Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати рутинне призначення аспірину всім жінкам з високим ризиком ЗРП. Призначення аспірину в дозі 100–150 мг, починаючи з 12–16 тижнів, можна розглянути в окремих випадках, наприклад у жінок із високим ризиком прееклампсії або з ЗРП плацентарного генезу в анамнезі.	⊕⊕○○	Слабкі
8. Низькомолекулярні гепарини не рекомендовані для профілактики ЗРП у жінок із високим ризиком ЗРП, і їх використання має бути обмежено умовами наукових досліджень.	⊕⊕⊕○	Сильні

6. Діагностика затримки росту плода

Діагностика ЗРП ґрунтується на ідентифікації плода, розмір якого є меншим, ніж очікувалося для гестаційного віку, за допомогою фізикального обстеження (ВДМ) або УЗД.

6.1 Висота dna матки

Вимірювання ВДМ за допомогою метричної стрічки є простою, недорогою та широко використовуваною стратегією скринінгу ЗРП.¹⁴³⁻¹⁴⁶ ВДМ вимірюють у жінки в положенні лежачи за допомогою нееластичної метричної стрічки після того, як вона спорожнила сечовий міхур. Щоб зменшити варіабельність між

спостерігачами, слід дотримуватися стандартизованої методики вимірювання ВДМ.^{144,145} ВДМ визначається як відстань від верхньої межі лобкового симфізу до дна матки.¹⁴⁵ ВДМ, виміряна в см між 24 і 38 тижнями вагітності, приблизно відповідає гестаційному віку.¹⁴⁷ Нині в усьому світі використовуються численні локальні номограми¹⁴⁸⁻¹⁵⁶, до яких нещодавно додали міжнародний стандарт ВДМ, який базується на серійних вимірюваннях.¹⁴⁵ Проте точність вимірювання ВДМ у прогнозуванні МГВ (ПМП <10-го перцентиля) обмежена, і відсутні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), які б порівнювали вимірювання ВДМ із серійною ультразвуковою оцінкою біометрії плода.¹⁵⁷ У мета-аналізі 34 обсерваційних досліджень повідомлено, що ВДМ має чутливість 58% і специфічність 87% для прогнозування МТ при народженні нижче 10-го перцентиля. Між дослідженнями спостерігалася помітна неоднорідність, в основному через використання різних діаграм ВДМ.¹⁵⁸ Повідомляється, що одноразове вимірювання ВДМ на 32-34 тижні вагітності має чутливість приблизно 65-85% і специфічність 96% для виявлення ЗРП.¹⁴³ Важливо усвідомлювати, що такі фактори, як ожиріння матері, лейоміома матки та багатоводдя, можуть додатково обмежувати точність ВДМ як інструменту скринінгу.^{144,159}

6.2 Ультразвукове визначення маси плода

Ультразвукова біометрія плода є наріжним каменем для виявлення порушень росту плода. Стандартна біометрія плода включає оцінку ОГ, біпаріетального діаметра, ОЖ і ДС. Вимірювання цих біометричних показників має проводитися досвідченим фахівцем стандартизованим способом, який було описано раніше.¹⁶⁰ Маса плода оцінюється на основі різних комбінацій чотирьох вищезазначених біометричних показників, з використанням однієї з багатьох опублікованих формул.¹⁶¹⁻¹⁶⁵ Точність більшості формул знаходиться в діапазоні $\pm 10\%$, і показано, що помилка є більшою при граничних значеннях маси плода, на точність оцінки також впливають такі фактори, як стать плода, передлежання та багатоплідність (більша при вагітності двійнею).^{162-164, 166-171} Кілька досліджень порівнювали точність різних формул. Більшість досліджень дійшли висновку, що формули, засновані на 3-4 біометричних показниках (а не лише на 1-2 показниках), дають найбільш узгоджені та точні результати. Нещодавній систематичний огляд¹⁶⁵ виявив, що формула Hadlock, заснована на трьох показниках (ОГ, ОЖ і ДС: $\text{Log}_{10} \text{ маси} = 1.326 - 0.00326 * \text{ОЖ} * \text{ДС} + 0.0107 * \text{ОГ} + 0.0438 * \text{ОЖ} + 0.158 * \text{ДС}$),² забезпечує найбільшу точність. Оскільки в різних популяціях точність формул може відрізнятись, радіологам, лікарям УЗД або медичним працівникам можливо є доцільним обирати формулу, валідовану для їх місцевої популяції, та в межах діапазону гестаційного віку, в якому вона використовується. Однак, якщо така інформація недоступна (це дуже частий сценарій), здається доцільним використовувати формулу Hadlock, як описано вище.

6.3 Яка роль планового УЗД в III триместрі для оцінки росту плода?

У багатьох країнах вимірювання ВДМ є основним інструментом скринінгу ЗРП у вагітних низького ризику, а ультразвукове вимірювання біометрії плода виконується лише за показаннями, при наявних факторах ризику або

аномальній ВДМ.^{134,143,172-174} Однак цей підхід не дозволяє ідентифікувати більшість дітей із ЗРП,¹⁴⁶ що є тривожним висновком, оскільки невиявлена ЗРП пов'язана з підвищеним ризиком несприятливих перинатальних наслідків та мертвородження.^{53,175}

Альтернативним підходом є проведення планового УЗД III триместру для оцінки маси плода. Однак стратегія планового УЗД III триместру при вагітності низького ризику не підтверджується наявними даними і не може бути рекомендована.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

Мета-аналіз 13 досліджень оцінював вплив рутинної ультразвукової оцінки маси плода після 24 тижнів на наслідки гестації серед загальної популяції вагітних та при вагітності низького ризику.¹⁷⁸ Автори не виявили зв'язку між рутинно визначеною при УЗД ПМП і несприятливими наслідками вагітності, включаючи перинатальну смертність, передчасні пологи, індукцію пологів або кесарів розтин. У нещодавньому РКД серед жінок з неускладненою вагітністю використання серійного (кожні 4 тижні) УЗД III триместру виявилось кращим за рутинне ведення у виявленні комплексних наслідків - аномалій росту плода або патологічної кількості амніотичної рідини (ВР 3,43; 95% ДІ 1,64–7,17).¹⁷⁹ Однак важливо зазначити, що частота материнської чи фетальної захворюваності не мала значних відмінностей між групами. Про подібні результати повідомляється й в інших дослідженнях.¹⁸⁰ Натомість, дослідження Прогнозування Наслідків Вагітності (Pregnancy Outcome Prediction, POP) проспективно оцінило 3977 жінок і порівняло виявлення МГВ (маса при народженні <10-го перцентиля) за допомогою рутинного УЗД в III триместрі із УЗД, проведеним за клінічними показаннями.¹⁸¹ Частота виявлення МГВ була майже втричі більшою в групі рутинного УЗД (57% проти 20%). Ризик неонатальної захворюваності був підвищений лише в підгрупі МГВ плодів, швидкість росту ОЖ яких знаходилась в найнижчому децилі (ВР 3,9; 95% ДІ 1,9–8,1), що підкреслює важливість комбінованого аналізу біометрії та швидкості росту плода для кращого виявлення плодів групи ризику.¹⁸² Крім того запропоновано, що прогнозування ЗРП на основі рутинного УЗД III триместру може бути покращено шляхом інтеграції ПМП з додатковими біомаркерами. Комбінована модель скринінгу, яка включала материнські характеристики, ПМП у III триместрі та плацентарну доплерометрію, а також біохімічні маркери (PIGF та естріол) досягла кращої ефективності у виявленні ЗРП, ніж лише ПМП, (77% проти 64%) при 10% частоті хибнопозитивних результатів.¹⁸³

Існує багато концептуальних пояснень на підтримку УЗД в III триместрі, оскільки воно може допомогти в діагностиці клінічно значущих станів, окрім ЗРП, включаючи неправильне передлежання плода,¹⁸⁴ патологію амніотичної рідини та вади розвитку плода,^{185,186} особливо у поєднанні з доплерометрією та біохімічними маркерами.^{95,187-189} Однак немає жодних доказів того, що ця інформація покращує наслідки, якщо обстеження проводиться рутинно у вагітних низького ризику.

Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Recommendations on diagnosis and management of fetal growth restriction, 2020

При вагітності низького ризику слід оцінювати ріст плода на 20-22 тижні; 28-32 тижні та після 40 тижнів, відповідно до чинного стандарту перинатальної допомоги та рекомендацій Польського Товариства Гінекологів та Акушерів (PSOGO) [8, 9]. При вагітності високого ризику слід оцінювати ріст плода на 20-22-му тижні; на 26-28-му тижні; на 34-38-му тижні та на 40-му тижні [8]. У разі встановлення діагнозу ЗРП частота ультразвукових досліджень залежить від тяжкості затримки росту.

***Коментар робочої групи:** Згідно з галузевим стандартом медичної допомоги у групі вагітних низького ризику друге УЗД проводиться у терміні 18-22 тижні для детальної оцінки анатомічної будови плода, виключення більш пізніх вад розвитку і контролю за перебігом вагітності.*

FIGO initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction, 2020

6.4 Яку діаграму росту слід використовувати для визначення перцентилі маси плода?

Інтерпретація ПМП, визначеної за допомогою УЗД, залежить від гестаційного віку та зазвичай класифікується як відповідна для гестаційного віку, мала або велика для гестаційного віку на основі розрахунку перцентилі ПМП за допомогою одної з багатьох наявних діаграм росту. Показано, що вибір діаграми росту має значний вплив на частку плодів, які класифікуються як МГВ або великі для гестаційного віку.^{190 191} Протягом останніх кількох років тривають дебати щодо оптимальної для використання діаграми росту, і численні дослідження порівнювали ефективність різноманітних діаграм у різних групах населення з суперечливими результатами. Перед подальшим обговоренням конкретних діаграм важливо уточнити термінологію та типи діаграм, які доступні у даний час.

6.4.1 Референтні графіки росту проти стандартів росту

Референтні графіки росту – це описові діаграми, які надають інформацію про розподіл маси *всіх* новонароджених у певній популяції, і тому вони включають як нормальні, так і ускладнені вагітності. Хоча референтні графіки росту є корисними, оскільки вони надають інформацію про загальний розподіл МТ при народженні в популяції, їх використання з метою антенатального виявлення ЗРП може бути складним, оскільки на них впливає частота патологій у популяції. Наприклад, у популяціях зі значною часткою великих плодів (наприклад, через високий рівень ожиріння та цукрового діабету) референтні показники будуть зміщені вгору. Аналогічно, в популяціях із високим рівнем ЗРП (наприклад, через високий рівень недоїдання) референтні показники будуть зміщені донизу.

З цієї причини може бути доцільним віддавати перевагу стандартам росту, а не

референтним графікам росту для антенатального виявлення ЗРП. Стандарти росту – це прескиптивні діаграми, які базуються лише на вагітностях низького ризику або неускладнених вагітностях, і як такі надають інформацію про оптимальний ріст плода. Існують відмінності між різними стандартами росту щодо визначення вагітності «низького ризику»; в той час як деякі стандарти виключали жінок з передіснуючими захворюваннями та ускладненнями вагітності, інші також виключали жінок нижче або вище певного зросту чи ваги, жінок з недостатнім харчуванням, низьким соціально-економічним статусом, які мешкали в умовах забрудненого повітря або високогірних районах тощо. Оскільки стандарти росту включають лише неускладнені вагітності низького ризику, їх розподіл зазвичай є більш вузьким (тобто 10-й і 90-й перцентилі ближчі до середнього значення) порівняно з референтними графіками росту.

Один важливий і практичний аспект, що стосується використання референтних графіків росту порівняно зі стандартними, стосується порогового значення перцентиля, який слід застосовувати для ініціювання подальшої оцінки ЗРП. При використанні референтних графіків росту доцільно обирати для цієї мети 10-й перцентиль, оскільки значна частка немовлят нижче 10-го перцентиля матиме патологію. Однак у випадку стандартів росту використання того самого порогового значення 10-го перцентиля, за визначенням, ідентифікує 10% вагітностей низького ризику як підозрілі щодо ЗРП, що не є практичним. Тому при використанні стандарту росту слід використовувати нижче порогове значення, наприклад 5-й або 3-й перцентиль у якості показання для подальшої оцінки ЗРП.

6.4.2 Діаграми, засновані на масі тіла при народженні та оцінці маси плода при УЗД

Інша важлива відмінність існує між діаграмами росту, які базуються на масі тіла при народженні, та тими, які основані на ультразвуковій ПМП. Діаграми на основі МТ при народженні спираються на кроссекційні дані про масу тіла немовлят при народженні в усіх діапазонах гестаційного віку, зазвичай отриманих з великих баз даних. Потім використовуються різні типи методів регресії для розрахунку середнього значення та різних перцентилів МТ при народженні в різні терміни вагітності. Ці діаграми зазвичай використовують тому, що їх легко розробити. Однак їх основним обмеженням є те, що передчасно народжені немовлята (до 37 тижнів), частіше страждають від плацентарної дисфункції та затримки росту. Отже ці діаграми, ймовірно, занижують оптимальну масу плодів у період недоношеності, і це в свою чергу може призвести до недостатньої діагностики ЗРП до 37 тижня. Це проілюстровано на рисунку 2, де діаграма, заснована на МТ при народженні Alexander (США) ¹⁹² порівнюється з кількома діаграмами, створеними на підставі ультразвукових вимірювань.

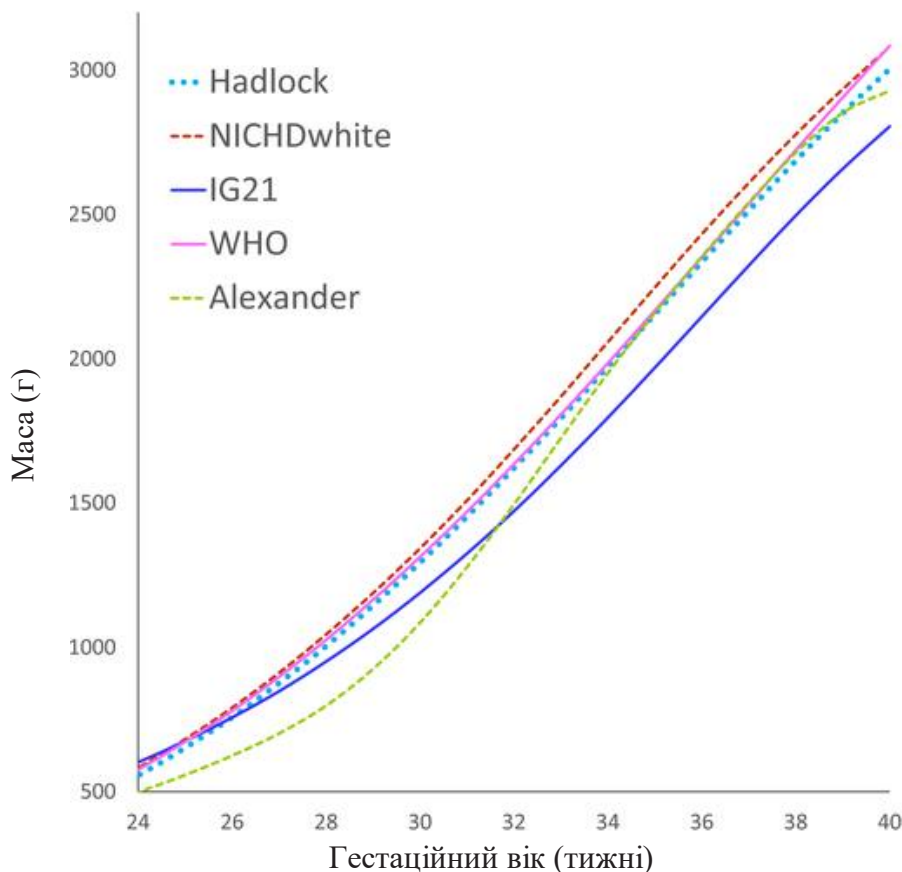


Рисунок 2. Порівняння графіків 10-го перцентиля поширених діаграм росту.

Пояснення: Hadlock: діаграма, побудована на УЗД¹⁹³; NICHD, діаграма Національного інституту здоров'я дитини та розвитку людини¹⁹⁸, IG21, діаграма Intergrowth-21¹⁹⁶; WHO, діаграма Всесвітньої організації охорони здоров'я¹⁹⁷ Alexander: діаграма заснована на МТ при народженні.¹⁹² [Кольорове зображення можна переглянути на wileyonlinelibrary.com]

Таким чином, виглядає доцільним віддавати перевагу діаграмам росту, які базуються на ультразвуковій ПМП, а не тим, які основані на МТ при народженні. Діаграми росту на основі УЗД є складнішими та дорожчими для розробки, оскільки вони зазвичай базуються на даних проспективних лонгітудинальних досліджень, під час яких жінкам протягом вагітності проводять декілька оцінок маси плода при УЗД. Однак ці діаграми не мають вищезазначених обмежень щодо діаграм, створених на основі МТ при народженні, і таким чином, з більшою ймовірністю відображають оптимальний ріст плода протягом усієї вагітності (рис. 2). Ще одна причина, чому слід віддавати перевагу діаграмам, заснованим на УЗД, полягає в тому, що показником, який використовують під час вагітності для оцінки росту плода, є ультразвукова ПМП; тому доцільніше порівнювати його з діаграмами, заснованими на тому самому показнику (тобто на ультразвуковій ПМП), а не з діаграмами, заснованими на МТ при народженні. Деякі з найпоширеніших діаграм, заснованих на УЗД, представлені на рисунку 2.¹⁹³

6.4.3 Універсальні діаграми проти персоніфікованих діаграм

Остання відмінність існує між універсальними та персоніфікованими діаграмами росту, які представляють спектр підходів до подібності генетичного

потенціалу росту різних плодів в усьому світі. На одному кінці цього спектру є універсальні діаграми, які базуються на припущенні, що за оптимальних умов всі плоди очікувано матимуть однаковий потенціал росту, незалежно від країни походження чи раси, і що єдина причина відмінностей у спостереженнях між різними країнами чи расами на даний момент, пов'язана виключно з факторами навколишнього середовища, такими як недоїдання та токсини навколишнього середовища. Ці діаграми, засновані на ультразвукових вимірюваннях, розроблені в результаті багатоцентрових, багатонаціональних, проспективних лонгітудінальних досліджень, де показники розмірів плода за даними УЗД з багатьох країн об'єднані в єдину міжнародну універсальну діаграму. Найкращими прикладами таких універсальних діаграм є нещодавно опубліковані діаграми Intergrowth-21st¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).¹⁹⁷

Інші, однак, вважають, що відмінності росту плодів між країнами та расами є не лише результатом факторів навколишнього середовища. Натомість висловлюється думка, що генетичні варіації потенціалу росту сприяють відмінностям між расовими групами, і тому слід віддавати перевагу расовим діаграмам над універсальними. Прикладами таких діаграм, які стосуються певної раси, є таблиці NICHD, які включають окремі діаграми для білих, темношкірих, латиноамериканських та азіатських жінок,¹⁹⁸ і нещодавно опублікований індивідуальний стандарт PRB/NICHD для афроамериканських жінок.¹⁹⁹

Відповідно до третього підходу, діаграми росту слід корегувати з урахуванням не тільки раси матері, але й інших фізіологічних факторів, які вважаються здатними визначати потенціал росту плода, а саме зріст, МТ, паритет матері і стать плода. Одним із таких прикладів є програмне забезпечення Gestation Related Optimal Weight (GROW) для персоніфікованих перцентилів росту.^{200,201} На іншому кінці спектру знаходиться підхід з індивідуалізованою оцінкою росту, який базується на передбаченні потенціалу росту конкретного плода, розрахованого згідно зі швидкістю росту цього плода в II триместрі. Ці оцінки використовуються для створення індивідуальних траєкторій, які використовуються для інтерпретації росту плода протягом III триместру (<https://igap.research.bcm.edu>).²⁰²⁻²⁰⁴ Незважаючи на переконливість, цей підхід вимагає ранніх УЗД під час вагітності, а також відповідного програмного забезпечення, і тому зараз є складним для скринінгу ЗРП у загальній популяції, особливо в умовах з обмеженими ресурсами.

6.4.4 Опис загальнодоступних діаграм

Криві 10-го перцентиля деяких діаграм порівнюються на рисунку 2. Діаграма Hadlock (1991), одна з найбільш часто використовуваних діаграм росту, є стандартом, що базується на ультразвукових вимірюваннях. Вона основана на даних когорти з 392 жінок групи низького ризику, переважно білих, з Техасу. Діаграма Alexander (1996) базується на даних понад 3 мільйонів одноплідних живонароджених у США, і включена як приклад діаграм, заснованих на МТ при народженні, щоб проілюструвати їхнє обмеження, яким є недооцінка оптимального росту плода в період недоношеності.

Метою проекту Intergrowth-21st (2014) було розробити універсальні

прескриптивні діаграми росту на основі УЗД. Це було проспективне довгострокове дослідження за участю 4321 жінки низького ризику в 8 центрах, розташованих у 8 країнах із високим і середнім рівнем доходу.¹⁹⁴ Дослідження мало суворі критерії включення та виключення, щоб забезпечити відсутність впливу на учасниць факторів навколишнього середовища, які відомі здатністю впливати на ріст плода, і тому воно було спрямовано на відображення оптимального росту плода. Грунтуючись на заздалегідь визначених критеріях, автори дійшли висновку, що відмінності між учасницями з різних країн у показниках росту скелета (КТР і ОГ) були достатньо подібними, щоб обґрунтувати об'єднання даних, і тому вони створили єдину універсальну діаграму. Не було представлено інформації щодо відмінностей між країнами щодо таких вимірюваних показників як ПМП та ОЖ, що використовуються в клінічній практиці для виявлення ЗРП і відомі своєю асоціацією з несприятливими перинатальними наслідками. Цікаво, що мали місце значні відмінності у МТ при народженні між немовлятами з різних країн, навіть у цій ретельно відібраній групі жінок, які не піддавались негативному впливу факторів навколишнього середовища, відомих здатністю позначатись на рості плода. Наприклад, середня МТ при народженні в Індії становила 2,9 кг, що приблизно на 600 г менше, ніж середня маса при народженні у Великобританії (3,5 кг).¹⁹⁵ Ці розбіжності змусили поставити під сумнів валідність об'єднаної діаграми та саму гіпотезу, що лежить в основі проекту Intergrowth-21st.^{205 206} Як показано на рисунку 2, 10-й перцентиль діаграми Intergrowth-21st є значно меншим в усі терміни вагітності, ніж більшість інших ультразвукових стандартів.

Приблизно в той же час були опубліковані результати дослідження росту NICHD (2015).¹⁹⁸ Загальний дизайн цього дослідження подібний до дослідження Intergrowth-21st. Це було проспективне довгострокове дослідження серед 2334 жінок низького ризику із 12 центрів у США. Автори виявили суттєві відмінності у масі плода між різними расовими групами, і тому розробили окремі діаграми росту для білих, темношкірих, латиноамериканських та азіатських жінок. 10-й перцентиль діаграми росту NICHD для білих жінок наведено як приклад на рисунку 2.

Графіки росту плода ВООЗ опубліковані в 2017 році¹⁹⁷. Подібно до проекту Intergrowth-21st, це дослідження мало на меті розробити прескриптивну універсальну діаграму для розширення раніше опублікованого стандарту росту дітей ВООЗ²⁰⁷ у внутрішньоутробному періоді. Дизайн цього дослідження також подібний до Intergrowth-21st – проспективне довгострокове дослідження серед 1387 жінок низького ризику з 10 центрів у 10 країнах з високим і середнім рівнем доходу. Незважаючи на це, результати дослідження ВООЗ відрізнялися від результатів Intergrowth-21st у двох аспектах. По-перше, 10-й перцентиль діаграми ВООЗ є значно вищим, ніж у діаграмі Intergrowth-21st, і фактично майже ідентичний 10-му перцентилю стандарту Hadlock (рисунк 2). По-друге, на відміну від Intergrowth-21st, виконавці дослідження ВООЗ виявили суттєві відмінності у розмірах плода між різними країнами та дійшли висновку, що «...населення, навіть за оптимальних умов харчування та навколишнього середовища, різняться, і що ріст плодів також відрізняється, і це слід враховувати при використанні діаграм росту плода ВООЗ або будь-яких інших

показників росту»²⁰⁸. Вони висловили занепокоєння тим, що використання універсальних діаграм несе ризик помилкової класифікації ЗРП²⁰⁹⁻²¹¹, і рекомендували корегувати їх діаграми в кожній країні відповідно до місцевої популяції.

Переваги персоніфікованих діаграм залишаються предметом дискусій. Програмне забезпечення GROW включає певні фактори, які вважають здатними визначати потенціал росту плода (расова приналежність, зріст, МТ, паритет матері і стать плода), щоб обчислити прогнозовану оптимальну (персоніфіковану) масу в 40 тижнів вагітності для кожного конкретного плода^{200,201}. Персоніфікована крива росту плода далі визначається ретроспективно на основі пропорційності функції росту, отриманої за стандартом Hadlock на основі УЗД¹⁹³. Використання персоніфікованих діаграм є привабливим, особливо в умовах етнічно змішаного населення, де їх застосування продемонструвало зменшення недостатньої та надмірної оцінки частоти ЗРП в певних расових групах²¹². Велика кількість досліджень вивчала зв'язок персоніфікованих діаграм із несприятливими наслідками вагітності порівняно з іншими діаграмами, заснованими на МТ при народженні та при УЗД із суперечливими результатами. Декілька досліджень виявили, що персоніфіковані діаграми ефективніші для прогнозування мертвонародження та несприятливих неонатальних наслідків^{66,201,211,213-216}, тоді як інші не виявили жодних переваг та дійшли висновку, що користь, про яку повідомлялось, пов'язана лише з тим, що вони базуються на діаграмі на основі УЗД та з більшою ймовірністю відображають оптимальний ріст плода, і внесок персоніфікації є мінімальним для зміцнення зв'язку із несприятливими наслідками²¹⁷⁻²¹⁹. Також об'єктом критики став підхід GROW, який припускає, що всі плоди мають однакову траєкторію росту (яку виводять із діаграми Hadlock) – припущення, яке може не відповідати дійсності. Нарешті, висловлено припущення, що необхідне коригування за багатьма факторами може бути надто складним для країн з низькими ресурсами, і в подібних умовах проста корекція лише за одним фактором – показником середньої МТ при народженні в 40 тижнів гестації для місцевого населення – має такі ж прогностичні можливості щодо несприятливих перинатальних наслідків, як і повністю персоніфіковані діаграми GROW.²²⁰ Таким чином, для постачальників медичних послуг може бути доцільним провести порівняння ефективності персоніфікованих діаграм росту для їхнього населення з неперсоніфікованими діаграмами (як обговорюється нижче), особливо в регіонах або країнах зі змішаним населенням, де очікується найбільша користь від персоніфікації.

6.4.5 Як обрати найкращу діаграму

Суперечливі результати та висновки щодо вищезазначених діаграм росту призвели до тривалої дискусії щодо найкращого підходу (тобто використання універсальних чи персоніфікованих діаграм), а також до значної плутанини серед медичних працівників щодо того, яку діаграму їм слід використовувати для своєї локальної популяції.

Комітет з питань безпечного материнства та здоров'я новонароджених FIGO (FIGO Safe Motherhood and Newborn Health Committee) нещодавно опублікував документ-позицію щодо вибору референтних діаграм для оцінки росту плода та

розміру при народженні.³ У цьому документі комітет проаналізував деталі загальнодоступних діаграм та наявні дані щодо їх прогностичної точності. Основні висновки були наступними: (1) локальні або регіональні діаграми, ймовірно, найкраще визначають 10-й перцентиль немовлят групи найвищого ризику, враховуючи, що універсальні діаграми, такі як Intergrowth-21st, ймовірно, недостатньо добре виявляють плодів МГВ в країнах з високими ресурсами, і в той же час, здатні до гіпердіагностики МГВ в країнах з низьким і середнім рівнем доходу; (2) альтернативно можна використовувати універсальні діаграми, такі як Intergrowth-21st і ВООЗ, з локально скоригованими пороговими значеннями (наприклад, 3-й або 5-й перцентиль у країнах з низьким або середнім рівнем доходу проти 15-го або 20-го перцентилля в країнах з високим рівнем доходу), щоб уникнути гіпо- або гіпердіагностики МГВ; і (3) при антенатальній оцінці розміру плода за допомогою ультразвуку слід використовувати діаграми плода (тобто засновані на УЗД), а не діаграми, засновані на МТ при народженні. Ми повністю схвалюємо і підтримуємо ці рекомендації.

Крім того, ми, як і інші автори,^{160 208} вважаємо, що рішення про вибір діаграми для використання, може ґрунтуватися на порівнянні ефективності різних діаграм у популяції, яка цікавить, з використанням локальних даних. Цього можна досягти за допомогою наступних підходів: (1) статистична валідація: пошук діаграми, яка найкраще відповідає розподілу маси плода у вагітних низького ризику в локальній популяції. Тобто ідентифікувати діаграму, яка при застосуванні серед локальної популяції створює перцентильний розподіл МТ, який відповідає нормальному розподілу з центром приблизно на 50-му перцентилі, і визначає приблизно 10% популяції низького ризику як нижче 10-го перцентилля та вище 90-го перцентилля, і приблизно 5% популяції як таких, що менше 5-го перцентилля і вище 95-го перцентилля. Приклад цього підходу наведено на рисунку 3; (2) валідація на основі наслідків: пошук діаграми, для якої діагностика МГВ має найкращу прогностичну значущість щодо несприятливих наслідків, пов'язаних із ЗРП^{211,221}. Хоча цей підхід здається переконливим, інтерпретація прогностичної цінності різних діаграм для несприятливих наслідків може бути складною, оскільки існує компроміс між частотою виявлення та часткою хибнопозитивних результатів щодо несприятливих наслідків²²¹. Таким чином, діаграми, зміщені вгору (наприклад, Hadlock, ВООЗ), матимуть вищу частоту виявлення, але також високу частку хибнопозитивних результатів, тоді як діаграми, які зміщені вниз (наприклад, Intergrowth-21st), матимуть нижчу частку хибнопозитивних результатів, але також матимуть нижчу частоту виявлення МГВ плодів із ризиком несприятливих наслідків (рисунок 4). Знаходження діаграми, яка забезпечує найкращий баланс між цими двома показниками, вимагає ретельного розгляду та базується на чіткому визначенні цілей скринінгу.

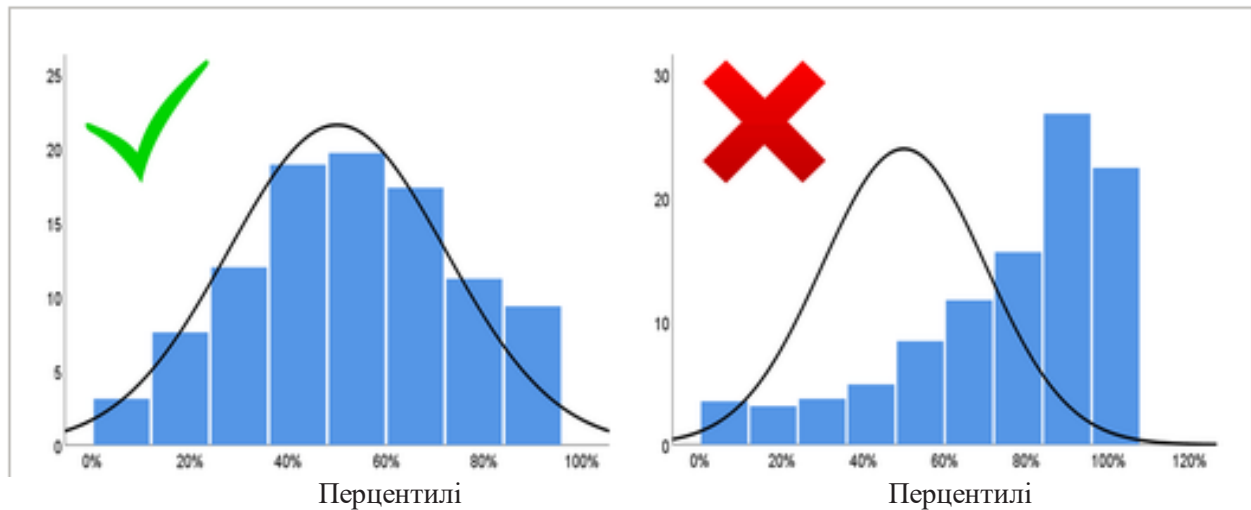


Рисунок 3. Ілюстрація статистичної валідації двох діаграм у локальній популяції.

Ліва діаграма добре відповідає популяції, яка цікавить: розподіл перцентилів маси плода на основі цієї діаграми відповідає нормальному розподілу з центром на 50-му перцентилі, де приблизно 10% популяції нижче 10-го і вище 90-го перцентиля. Права діаграма погано підходить для досліджуваної популяції, оскільки вона зміщена вправо: вона надмірно діагностує плоди як великі для гестаційного віку та недостатньо діагностує малих до гестаційного віку плодів. [Кольорове зображення можна переглянути на wileyonlinelibrary.com]

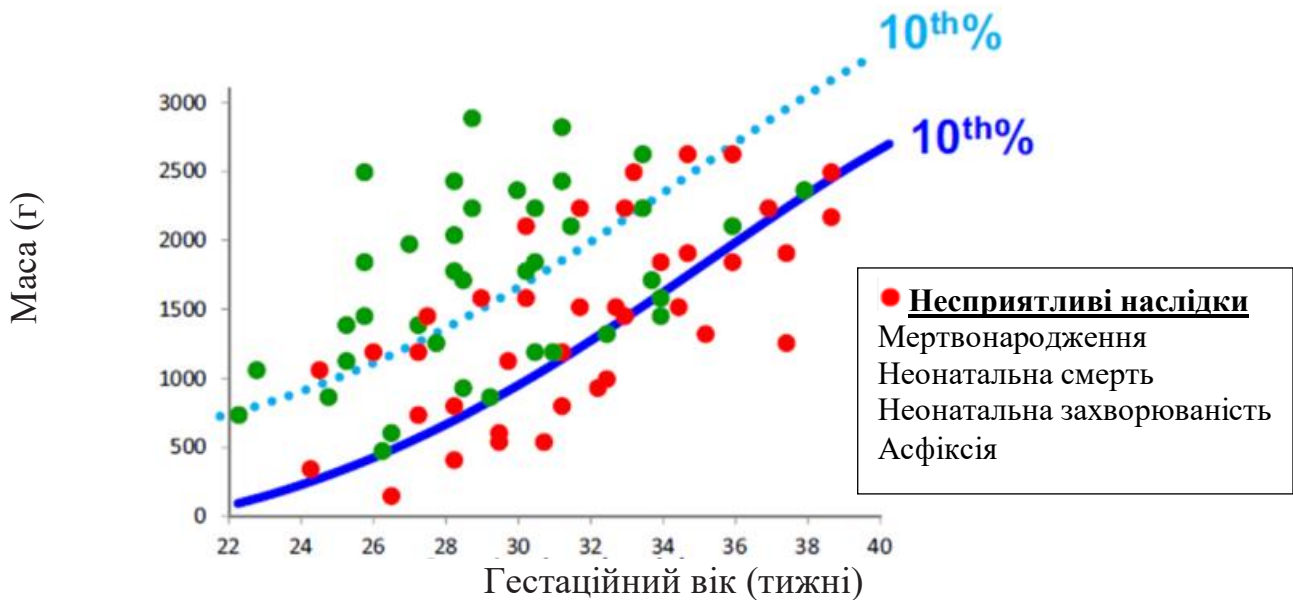


Рисунок 4. Ілюстрація впливу обраної діаграми росту на компроміс між частотою виявлення та часткою хибнопозитивних результатів плодів з ризиком несприятливих наслідків.

Діаграми, зміщені вгору (світло-блакитна пунктирна лінія), матимуть вищу частоту виявлення вагітностей із ризиком несприятливих наслідків (червоні кружечки), але також матимуть більшу частку хибнопозитивних результатів (тобто нормальні вагітності [зелені кружечки] будуть визначені як група ризику). Навпаки, діаграми, зміщені вниз (темно-синя суцільна лінія), матимуть меншу частку хибнопозитивних результатів (тобто ідентифікують менше нормальних вагітностей [зелені кружечки] як групу ризику), але також матимуть

нижчу частоту виявлення вагітностей із ризиком несприятливих наслідків (червоні кружечки). [Кольорове зображення можна переглянути на wileyonlinelibrary.com]

6.5 Як оцінювати ріст плода при вагітності двійнею?

Двійнята ростуть повільніше, ніж плоди при одноплідній вагітності, починаючи з 28–32 тижнів вагітності²²²⁻²²⁵. В терміні доношеної вагітності приблизно 30–50% близнюків будуть ідентифіковані як МГВ (ПМП<10-го перцентиля) за стандартами росту одноплідних вагітностей^{223,226,227}. Механізми, що лежать в основі відносно малих розмірів близнюків, залишаються неясними. Хоча деякі вважають, що це є патологічним явищем через нездатність матково-плацентарного кровообігу задовольнити потреби двох плодів (тобто близнюки скоріш за все будуть обмежені в рості через той самий механізм, який відповідальний за ЗРП при одноплідних вагітностях)^{224,228-230}, інші припускають, що це представляє ранню доброякісну фізіологічну адаптацію близнюків до «переповненого» внутрішньоутробного середовища в намаганні відтермінувати початок пологів (за рахунок зменшення розтягнення матки) і досягти зрілості за рахунок розміру²³¹. Одне важливе значення цього питання стосується стандарту росту, який слід використовувати у близнюків. Якщо повільніший ріст близнюків є ознакою ЗРП, було б доцільно використовувати стандарти росту плодів від одноплідних вагітностей для ідентифікації маленьких двійнят, які подібно до МГВ при одноплідній вагітності, можуть мати підвищений ризик перинатальної захворюваності і смертності. Однак, якщо відносно малі розміри близнюків зумовлені доброякісним адаптивним механізмом, можливо, краще використовувати діаграми росту, специфічні для близнюків^{223,232-235} для уникнення гіпердіагностики ЗРП при вагітності двійнею,^{63,227} що пов'язано зі збільшеним використанням ресурсів, УЗД, втручань та занепокоєнням пацієнтів.

Більшість поточних настанов не надають чітких рекомендацій щодо типу діаграм, який слід використовувати для моніторингу росту близнюків^{143,236,237}, тоді як інші настанови конкретно рекомендують використання діаграм для одноплідних вагітностей²³⁸ або діаграм для двієнь.²³⁹ В результаті стандарти для одноплідних вагітностей за замовчуванням використовуються у більшості центрів для оцінки росту близнюків. Однак останні дані підтримують гіпотезу, що відносно малі розміри близнюків є доброякісним адаптивним механізмом і, відповідно, необхідність використання діаграм, специфічних для двієнь. Наприклад, кілька досліджень показали, що повільніший ріст близнюків є результатом відмінностей у програмуванні, які обумовлюються ще в I триместрі^{229,240-243}. До того ж продемонстровано, що використання специфічних для двієнь діаграм (порівняно із діаграмами для одноплідних вагітностей), асоціювалось із помітним зниженням частоти близнюків, класифікованих як МГВ, без впливу на частоту мертвонароджень, що свідчить про можливість безпечного використання діаграм для двієнь^{227,244,245}. Подібні висновки отримані в дослідженнях, які вивчали зв'язок між типом використаної діаграми (діаграми для двієнь чи для одноплідної вагітності) та іншими наслідками, такими як перинатальні ускладнення та віддалена захворюваність^{246,247}. Дослідження, які вивчали патологічні дані в плаценті, показали, що МГВ близнюки (на основі діаграм для одноплідної вагітності) рідше мали плацентарні

патологогістологічні ознаки плацентарної дисфункції порівняно з МГВ плодами при одноплідних вагітностях.^{248,249} В іншому нещодавньому дослідженні щодо взаємозв'язку між МГВ та прееклампсією виявлено, що на відміну від одноплідних вагітностей, діагноз МГВ у близнюків на основі діаграм для одноплідних вагітностей не асоціювався з вищим ризиком прееклампсії, тоді як зв'язок МГВ у близнюків, діагностованих за допомогою діаграм, специфічних для двієнь, з прееклампсією мав таку ж величину асоціації, що сполстерігалася між МГВ плодів та прееклампсією при одноплідній вагітності.⁶³ Загалом ці результати підтверджують гіпотезу про те, що відносно маленькі розміри близнюків менш імовірно є результатом плацентарної дисфункції і, таким чином, менш імовірно відображають справжню ЗРП. На підставі цих даних, вважаємо доцільним використовувати діаграми для двієнь з метою оцінки росту плода при вагітності двійнею, оскільки це може дозволити уникнути гіпердіагностики ЗРП та наслідків, пов'язаних із встановленням цього діагнозу²⁴⁶. Цей підхід підтримується нещодавно опублікованими настановами Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG).²³⁹ Слід зазначити, що при діагностиці ЗРП при вагітності двійнею слід також враховувати дискордантність розмірів між близнюками, особливо у випадках монохоріальної плацентации²⁵⁰.

6.6 Рекомендації

FIGO рекомендує наступне для діагностики затримки росту плода		
Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендацій
1. Вимірювання ВДМ є простим і недорогим методом, який можна використовувати у якості основної стратегії скринінгу ЗРП при вагітності низького ризику в умовах обмежених та високих ресурсів.	⊕⊕⊕○	Сильні
2. Відсутні докази на підтримку рутинних УЗД в III триместрі для діагностики ЗРП, оскільки не продемонстровано асоціацію такої практики з покращенням перинатальних наслідків.	⊕⊕⊕⊕	Сильні
3. Вибір формули, що використовується для ультразвукової оцінки маси плода, може базуватися на валідації у місцевій популяції. Якщо така інформація відсутня, ми рекомендуємо використовувати наступну формулу Hadlock (засновану на ОГ, ОЖ і ДС): $\text{Log}_{10} \text{ маси} = 1.326 - 0.00326 * \text{ОЖ} * \text{ДС} + 0.0107 * \text{ОГ} + 0.0438 * \text{ОЖ} + 0.158 * \text{ДС},^2$	⊕⊕⊕○	Сильні
4. Слід надавати перевагу стандартам росту, які базуються на ультразвуковому передбаченні маси плода, аніж референтним графікам росту чи діаграмам, які базуються на МТ при народженні.	⊕⊕⊕○	Сильні

5. Ми підтримуємо рекомендацію Комітету з питань безпечного материнства та здоров'я новонароджених FIGO, що перевагу слід надавати місцевим або регіональним діаграмам росту над універсальними діаграмами. ³ У якості альтернативи, можливе використання універсальних діаграм з локально скоригованими пороговими значеннями, щоб уникнути гіпер- або гіподіагностики ЗРП.	⊕⊕⊕○	Сильні
6. Рішення про вибір діаграми росту для використання може ґрунтуватися на порівнянні продуктивності різних діаграм у популяції, яка цікавить, з використанням локальних даних.	⊕⊕○○	Слабкі
7. На підставі наявних доказів видається доцільним використовувати діаграми, специфічні для двоєн, з метою оцінки росту плода при вагітності двійнею, оскільки це може допомогти уникнути гіпердіагностики ЗРП у цій популяції.	⊕⊕○○	Слабкі
8. При вагітності двійнею діагностика ЗРП потребує врахування дискордантності розмірів близнюків, особливо у випадках монохоріальної плацентації.	⊕⊕⊕⊕	Сильні

7. Дослідження при підозрі на затримку росту плода

У випадках підозри на ЗРП слід провести систематичне обстеження, спрямоване на виявлення етіологічних чинників, що лежать в основі малих розмірів плода, з такими найважливішими причинами, як конституційно МГВ розміри, плацентарна дисфункція та стани плода, такі як генетичні чи інфекційні захворювання. Встановлення найбільш ймовірної етіології має важливе значення для належного консультування, спостереження та втручання. Обстеження повинно включати детальний збір анамнезу, оцінку результатів скринінгового тесту на трисомію 21 і біохімічних маркерів, детальну ультразвукову оцінку структурних вад розвитку і доплерометрію, а також додаткові тести, спрямовані на генетичні або інфекційні етіологічні чинники, у разі виникнення відповідної підозри.

7.1 Детальний анамнез

Детальний материнський та сімейний анамнез має важливе значення для правильного визначення етіології ЗРП. Він має включати інформацію про вік матері, расову/етнічну приналежність, зріст і масу тіла, стан харчування, соціально-економічний статус, прийом ліків, куріння тютюну і вживання рекреаційних наркотиків, хронічні захворювання, особистий або сімейний анамнез, що вказує на ймовірність тромбофілії, генетичних розладів або на споріднений шлюб, акушерський анамнез, включаючи масу тіла при народженні попередніх дітей, і підтвердження терміну вагітності за допомогою УЗД I триместру.¹⁴³

Старший вік матері асоціюється із ЗРП, ризик зростає для жінок старше 35

років.^{251 252} Показано, що соціальні проблеми матері, низький дохід і домашнє насильство під час вагітності пов'язані з низькою масою тіла при народженні.^{253,254} Поганий харчовий статус через такі захворювання, як целиакія²⁵⁵ та розлади харчової поведінки є потенційно виліковною причиною ЗРП.^{256 257} Куріння матері є важливим і потенційно модифікованим фактором ризику ЗРП.^{258,259}

Збір анамнезу також має включати ризик вродженої внутрішньоутробної інфекції, включаючи цитомегаловірус, токсоплазмоз, сифіліс, вірус Зіка та вірус вітряної віспи. Відповідні запитання включають наявність в анамнезі епізодів захворювань з гарячкою чи висипки під час вагітності або в периконцепційному періоді, анамнез нещодавніх подорожей до ендемічних районів (наприклад, щодо вірусу Зіка) та частий тісний контакт з маленькими дітьми (цитомегаловірус) або з домашніми тваринами (токсоплазмоз).

Точне визначення терміну вагітності має важливе значення для правильної інтерпретації передбачуваних розмірів плода та уникнення хибного діагнозу ЗРП. Визначення терміну вагітності на основі дати останньої менструації часто є ненадійним.^{260,261} Отже, за винятком вагітностей, отриманих шляхом допоміжних репродуктивних технологій, КТР, виміряний під час УЗД в I триместрі, є найточнішим методом визначення терміну вагітності, та встановлює гестаційний вік з точністю до 5 днів у 95% випадків.²⁶²⁻²⁶⁵ КТР має найбільшу точність для визначення терміну вагітності в діапазоні 7–60 мм.^{266,267} Таким чином, підтвердження гестаційного віку за даними УЗД I триместру (за наявності) має бути першим кроком при підозрі на ЗРП. Якщо в I триместрі виконано більше одного УЗД, слід використовувати найбільш раннє сканування з КТР щонайменше 10 мм.²⁶⁸

7.2 Детальне ультразвукове дослідження анатомії плода

При підозрі на ЗРП слід рутинно проводити детальну ультразвукову оцінку анатомії плода, особливо у випадках ранньої тяжкої ЗРП. Наявність великих структурних аномалій, «м'яких» ультразвукових маркерів або патологічних змін амніотичної рідини (наприклад, багатоводдя) може підвищити ймовірність хромосомних, субхромосомних або моногенних аномалій як причини ЗРП.^{269,270} Наявність дуже вкорочених довгих кісток плода (коротше ніж $-2SD$ і особливо $-4SD$ нижче середнього значення) підвищує ймовірність скелетної дисплазії та є показанням для таргетних генетичних досліджень.²⁷¹⁻²⁷³ Слід також звернути увагу на отримані дані, що асоціюються з вродженими інфекціями, особливо у жінок із відповідним анамнезом, який описано вище. Приклади таких ультразвукових знахідок включають малу окружність голови плода, вентрикуломегалію, кальцинати головного мозку або печінки, перивентрикулярну гіперехогенність, вади розвитку кори головного мозку, гіперехогенний кишечник, водянку плода або плацентомегалію.^{40,274}

7.3 Допплерометричні дослідження

Допплерометрія є невід'ємною частиною процесу діагностики та ведення ЗРП. Наявність аномальних результатів доплерометрії у матковій, пуповинній або середній мозковій артеріях вказує на плацентарну дисфункцію як основний етіологічний чинник ЗРП. Більш детальний опис різних типів

доплерометричних досліджень та їх використання для моніторингу і визначення терміну розродження при вагітності, ускладненій ЗРП, наведено в розділі 8 (Ведення ЗРП).

Слід зазначити, що результати доплерометрії артерії пуповини можуть бути нормальними на ранніх стадіях плацентарної ЗРП. Таким чином, нормальні результати доплерометричних досліджень артерій пуповини не виключають плацентарну дисфункцію, і тому у всіх випадках підозри на ЗРП рекомендується періодичний моніторинг.^{275,276} У той же час аномальний результат доплерометрії артерії пуповини не є патогномонічним для плацентарної дисфункції, оскільки певні генетичні стани (наприклад, триплоїдія) можуть імітувати ранню ЗРП плацентарного генезу, включаючи наявність аномальної доплерометрії в артерії пуповини, швидше за все, через супутню плацентарну недостатність вторинно внаслідок аномального плацентарного каріотипу.^{34,277-279} На відміну від доплерометрії артерій пуповини, доплерометрія маткових артерій менш імовірно буде аномальною у плодів із ЗРП та аномальним каріотипом, і тому її слід вважати більш специфічною для первинної плацентарної ЗРП, особливо за наявності аномальних ангіогенних маркерів в материнській крові.^{34,107,280}

7.4 Додаткові дослідження

При підозрі на ЗРП слід запропонувати скринінг на вроджені інфекції, особливо у випадках ранньої ЗРП або при можливих ознаках інфекції на основі результатів УЗД в анамнезі. Обстеження має бути зосереджено на цитомегаловірусі і токсоплазмозі, але також може включати краснуху, вітряну віспу та сифіліс у випадках високого ризику цих інфекцій. Обстеження на вірус Зіка та малярію також слід розглядати в контексті відповідного анамнезу подорожей або місцезнаходження. Однак слід зазначити, що інтерпретація результатів серологічних досліджень може бути складною через обмежену специфічність і перехресну реактивність деяких аналізів, особливо якщо відсутні вихідні результати серологічних досліджень до вагітності або на ранніх термінах вагітності.²⁸¹ Якщо на підставі результатів серологічного дослідження або клінічних даних є значна підозра на інфекцію плода, слід запропонувати подальше тестування шляхом амніоцентезу для виявлення вірусної ДНК в амніотичній рідині за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. У цих випадках проведення амніоцентезу слід відкласти до закінчення 21 тижня вагітності або на строк 6–8 тижнів після передбачуваного початку інфікування матері, щоб мінімізувати ризик хибнонегативних результатів.^{274,282}

Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Recommendations on diagnosis and management of fetal growth restriction, 2020

Інвазивна діагностика для підтвердження інфікування плода повинна розглядатися індивідуально. Амніоцентез не слід проводити до 18 тижнів вагітності і не раніше ніж через 4 тижні після появи симптомів у матері. Показаннями до проведення амніоцентезу можуть бути як результати

серологічних досліджень (наявність специфічних антитіл IgM та IgG з низькою авідністю антитіл класу IgG) [18], так і ультразвукове дослідження, проведене досвідченим фахівцем або у спеціалізованому центрі пренатальної діагностики (мікрокальцинати головного мозку, печінки, вентрикуломегалія, мікроцефалія, гепатомегалія, випоти в порожнинах тіла, набряки у плода та плацентомегалія) [19].

FIGO initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction, 2020

Медико-генетичне консультування та генетичні обстеження за допомогою амніоцентезу слід запропонувати жінкам із ЗРП, особливо у випадках ранньої або тяжкої ЗРП (<3-го перцентиля), одночасної наявності ультразвукових даних (таких як структурні аномалії, «м'які» маркери, або багатоводдя) і відсутності явних ознак плацентарної дисфункції, таких як аномальна доплерометрія маткових артерій чи артерії пуповини. Крім того, жінок слід проконсультувати щодо ризику генетичної етіології навіть за наявності «ізолюваної» ЗРП (тобто без асоційованих аномалій плода).^{37,270,283-285} Нещодавній мета-аналіз 10 досліджень виявив, що у випадках ізолюваної ЗРП хромосомний мікроматричний аналіз збільшував обсяг діагностованої патології на 4% (95% ДІ, 1–6%), порівняно з каріотипуванням: 17 з 376 плодів з ізолюваною ЗРП і нормальним каріотипом мали значущі дані мікроматричного аналізу, найчастіше дуплікацію 22q11.2, делецію Хр22.3 і делецію 7q11.23. Додаткова діагностична значущість мікроматричного аналізу порівняно з каріотипуванням, була ще вищою, і становила 10% (95% ДІ, 6–14 %) за наявності асоційованих вроджених вад розвитку плода.³⁵ Ґрунтуючись на цих даних, здається доцільним пропонувати жінкам із ЗРП амніоцентез з подальшим каріотипуванням та мікроматричним аналізом (за доступності), при цьому рішення базуватиметься на таких факторах, як дані УЗД, термін вагітності, відсутність ознак плацентарної дисфункції та потенційний вплив результатів амніоцентезу на ведення вагітності. Ці дані також свідчать, що в даному контексті слід рішуче протистояти спокусі замінити амніоцентез неінвазивним пренатальним тестуванням (noninvasive prenatal testing, NIPT) позаклітинної ДНК плода.

Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Recommendations on diagnosis and management of fetal growth restriction, 2020

Показаннями до проведення інвазивного генетичного тестування у випадку ЗРП є наступні:

- Рання ЗРП у терміні < 24 тижнів,
- Великі структурні дефекти, що супроводжують ЗРП,
- Наявність ультразвукових маркерів, що вказують на підвищений ризик анеуплоїдії (збільшення товщини комірцевого простору, вентрикуломегалія, аберантна права підключична артерія, кісти судинного сплетіння, неправильне положення рук, септальні дефекти, гіперехогенний кишечник, вкорочена плечова кістка, гіпоплазія носової кістки < 10 перцентиля).

FIGO initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction, 2020

7.5 Рекомендації

FIGO рекомендує наступне для досліджень при затримці росту плода (ЗРП)		
Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендацій
<p>1. Жінкам з підозрою на ЗРП слід провести систематичне обстеження, яке включає: (1) детальний анамнез; (2) детальне УЗД щодо структурних вад розвитку, «м'яких» ультразвукових маркерів і ультразвукових ознак, що асоціюються з інфекцією плода; (3) доплерометричні дослідження, які включають щонайменше артерії пуповини, і при можливості, також маткові та середні мозкові артерії; та (4) скринінг матері на відповідні вроджені інфекції, який має бути зосереджений на цитомегаловірусі та токсоплазмозі, але також може включати краснуху, герпес, сифіліс, малярію і вірус Зіка у випадках високого ризику.</p> <p>LRS Обсяг досліджень може бути обмежений доступними ресурсами. В ендемічних районах обстеження повинно включати скринінг на такі інфекції, як малярія і вірус Зіка.</p>	⊕⊕⊕⊕	Сильні
<p>2. Підтвердження терміну вагітності має бути першим кроком при підозрі на ЗРП. За винятком вагітностей, отриманих шляхом допоміжних репродуктивних технологій, КТР у I триместрі є найточнішим методом визначення терміну вагітності, коли його значення знаходиться в діапазоні 7–60 мм. Якщо в I триместрі виконано більше одного УЗД, слід використовувати найбільш ранній огляд з КТР принаймні 10 мм.</p> <p>LRS В умовах обмежених ресурсів визначення терміну вагітності може базуватися на даті першого дня останньої менструації або ВДМ.</p>	⊕⊕⊕⊕	Сильні
<p>3. Жінкам із підозрою на ЗРП слід запропонувати амніоцентез для проведення каріотипування (а також, при доступності, мікроматричного аналізу, полімеразної ланцюгової реакції для виявлення інфекційних агентів), особливо у випадках ранньої тяжкої ЗРП (ПМП <3-го перцентиля), за наявності ультразвукових знахідок, пов'язаних з генетичною або інфекційною етіологією, при відсутності явних ознак плацентарної дисфункції, та коли результати можуть вплинути на ведення вагітності.</p>	⊕⊕⊕○	Сильні

LRS Доступність генетичного тестування може бути обмежена наявними ресурсами.		
--	--	--

8. Ведення вагітності при затримці росту плода

Ведення вагітності з ЗРП частково залежить від результатів обстежень, описаних у розділі 7. У випадках патології плода (генетичної чи інфекційної) ведення вагітності (очікувальне ведення або розродження) має бути індивідуалізованим, виходячи з характеру патології, очікуваного прогнозу, терміну вагітності, бажання батьків і місцевої політики.

Найбільш поширеним етіологічним чинником ЗРП є плацентарна дисфункція. При ранній ЗРП (<32 тижнів) підвищення резистентності кровотоку в артеріях пуповини за даними доплерометрії є основним кроком, що призводить до подальшого погіршення серцево-судинних і біофізичних параметрів.²⁸⁶⁻²⁹²

Основна проблема ведення виникає через ризик погіршення стану плода та мертвонародження під час спостереження за вагітністю, на противагу неонатальній захворюваності та смертності, пов'язаних з передчасними пологами.^{68,293-297} При пізній ЗРП (≥ 32 тижнів) серцево-судинні зміни у відповідь на гіпоксію плода переважно обмежуються мозковим кровообігом із незначними доплерометричними змінами в артерії пуповини.^{289,291,292,298}

Вагітності, ускладнені пізньою ЗРП, є основним джерелом несприятливих перинатальних наслідків, пов'язаних із ЗРП, через помилки діагностики і складнощі виявлення погіршення стану плода під час спостереження за ним.^{299 300}

Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Recommendations on diagnosis and management of fetal growth restriction, 2020

Госпіталізація показана якщо ЗРП супроводжується:

- олігогідрамніоном,
- аномальними результатами на КТГ,
- аномальними результатами біофізичного профілю,
- вагінальною кровотечею,
- зменшеними або прискореними рухами плода,
- НКДШК/ РКДШК в артерії пуповини,
- ЦПВ < 5 перцентиля,
- НКДШК/ РКДШК у венозній протоці,
- іншими симптомами дистресу плода.

FIGO initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction, 2020

Немає ефективного антенатального лікування плацентарної дисфункції, тому основними кроками ведення вагітності після виявлення ЗРП є спостереження за плодом і належне визначення терміну, коли виникають показання до

розродження. Перинатальний результат при ранній ЗРП покращується, коли вагітність ведеться у відділенні медицини плода та неонатології високого рівня з використанням єдиного протоколу ведення.³⁰¹ Подібним чином, оптимальними умовами ведення пізньої ЗРП є відділення, які мають доступ і досвід інтерпретації тестів спостереження, а також неонатальне відділення відповідного рівня. Рекомендації щодо моніторингу, термінів і методу розродження, а також потенційних методів лікування ЗРП плацентарного генезу описані нижче та підсумовані в таблиці 1 і на рисунку 5.

Таблиця 1

Рекомендації щодо моніторингу, термінів і методу розродження у випадках підозри на ЗРП

Отримані дані	Ризик мертвонародження	Пропозиції щодо моніторингу ^a	Терміни і метод розродження ^b
МГВ (ПМП в межах 3-9 перцентилів, нормальні кількість вод і результати доплерометричних досліджень)	Низький	<ul style="list-style-type: none"> • Допплерометрія (АП, СМА) кожні 1-2 тижні • Фетометрія кожні 2 тижні • В терміні ≥ 37 тижнів розглянути проведення БФП/НСТ 1-2 рази на тиждень^c 	<ul style="list-style-type: none"> • 37–39 тижнів • Метод розродження: індукція пологів
Неускладнена ЗРП < 3 перцентилів (нормальні кількість вод і результати доплерометричних досліджень)	Низький	<ul style="list-style-type: none"> • Допплерометрія (АП, СМА) 1-2 рази на тиждень • Фетометрія кожні 2 тижні • В терміні ≥ 37 тижнів розглянути проведення БФП/НСТ 1-2 рази на тиждень^c 	<ul style="list-style-type: none"> • 36–38 тижнів • Метод розродження: індукція пологів
ЗРП з помірними патологічними змінами: <ul style="list-style-type: none"> • Ранні доплерометричні 	Низький	<ul style="list-style-type: none"> • Розглянути моніторинг в умовах стаціонару • Розглянути 	<ul style="list-style-type: none"> • 34–37 тижнів • Метод розродження: кесарів

Отримані дані	Ризик мертвонародження	Пропозиції щодо моніторингу ^a	Терміни і метод розродження ^b
зміни: а. АП ІІІ >95 перцентилія, або б. СМА ІІІ <5 перцентилія, або с. ЦПВ <5 перцентилія, або д. МА ІІІ >95 перцентилія • Маловоддя • Субоптимальний інтервал росту • Підозра на прееклампсію		кортикостероїди для дозрівання легень плода • БФП/НСТ 1-2 рази на тиждень • Допплерометрія (АП, СМА, ВП) 1-2 рази на тиждень • Фетометрія кожні 2 тижні	розтин або індукція пологів
ЗРП із НКДШК/РКДШК в артерії пуповини	• Загальний ризик мертвонародження: ³ ₃₂ а. НКДШК: 6.8%, ВР 3,6 (2,3–5,6) б. РКДШК: 19%, ВР 7,3 (4,6–11,4) • Ризик мертвонародження при дотриманні чіткого протоколу моніторингу з мережею безпеки ^{34,3} : а. НКДШК: 0–1% б. РКДШК: 1–2% • Середній час до погіршення стану: а. НКДШК: 5 днів б. РКДШК: 2 дні	• Моніторинг в умовах стаціонару • Кортикостероїди для дозрівання легень плода • БФП/НСТ 1-2 рази на день • Допплерометрія (АП, СМА, ВП) кожні 1-2 дні • Фетометрія кожні 2 тижні	• НКДШК: 32–34 тижні ^d • РКДШК: 30–32 тижні ^d • Метод розродження: кесарів розтин
ЗРП з патологічною доплерометрією у ВП	• Загальний ризик мертвонародження: ³ ₃₂ 20%, ВР 11,6 (6,3–19,7) • Ризик мертвонародження при дотриманні чіткого протоколу	• Моніторинг в умовах стаціонару • Кортикостероїди для дозрівання легень плода • БФП/НСТ 2 рази на день • Допплерометрія	• 26–30 тижнів ^d • Метод розродження: кесарів розтин

Отримані дані	Ризик мертвонародження	Пропозиції щодо моніторингу ^a	Терміни і метод розродження ^b
	моніторингу з мережею безпеки ³⁴³ а. Збільшений ПШВ у ВП: 2% б. Нульова/реверсна А-хвиля у ВП: 4%	(АП, СМА, ВП) щоденно	

Примітки.

^a Моніторинг має ґрунтуватися на інтеграції декількох груп критеріїв (доплерометрії, БФП, НСТ).

^b Абсолютні показання до розродження у будь-якому гестаційному віці та масі при народженні, які вважаються терміном життєздатності, включають: патологічні БФП чи НСТ або тяжку прееклампсію з неконтрольованою гіпертензією чи ураженням органів-мішеней (розділ 8.2.3). Крім того, слід визначити терміни розродження індивідуально, на основі таких факторів, як рішення батьків щодо критеріїв-показань для втручання.

^c Існує недостатньо доказів щодо відповідного тесту для прогнозування ризику погіршення стану плода та щодо оптимальної стратегії моніторингу у випадках неускладнених МГВ плодів, особливо при доношеній вагітності. З огляду на це, в різних регіонах світу існують відмінності в практиці використання БФП/НСТ для моніторингу плода в цьому контексті, і деякі з авторів цих рекомендацій не використовують БФП або НСТ для моніторингу плодів з неускладненими МГВ поки доплерометричні показники залишаються нормальними. Ми пропонуємо, щоб рішення щодо використання БФП/НСТ ґрунтувалося на місцевій практиці, профілі ризиків місцевого населення та наявних ресурсах у кожних конкретних умовах.

^d Терміни повинні бути індивідуальні відповідно до місцевих неонатальних результатів. До 26 тижнів рекомендується обережне прийняття рішень спільно з батьками та командою неонатологів.

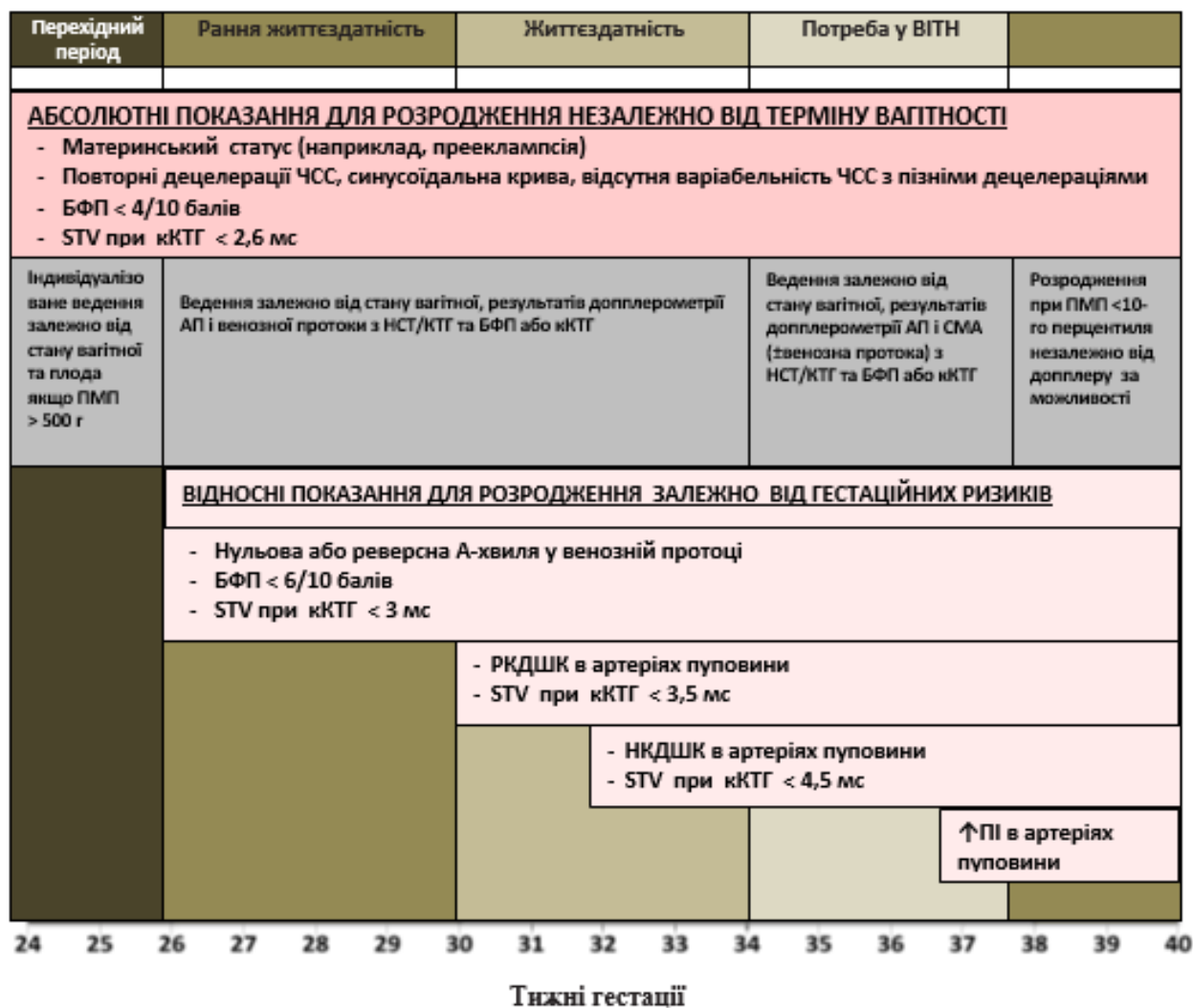


Рисунок 5. Показання до розродження при ЗРП. Критерії до розродження базуються на моніторингу за допомогою доплерометрії артерій пуповини, венозної протоки і СМА на визначених термінах вагітності з традиційним НСТ або кКТГ за доступності. [Кольорове зображення можна переглянути на wileyonlinelibrary.com]

Коментар робочої групи: Операція кесарів розтин проводиться згідно з галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

8.1 Моніторинг

Основною метою моніторингу стану плода є запобігання мертвонародженню шляхом виявлення погіршення стану плода, яке передусє незворотним негативним змінам. Для досягнення цієї мети моніторингові тести мають бути точними для виявленні ризиків для плода, які потребують розродження, а для вагітностей, при яких ці показання для розродження відсутні, подальший моніторинг має бути достатньо інтенсивним, щоб забезпечити запобіжний захист від непередбаченого погіршення стану або мертвонародження. Тести спостереження за плодом включають материнський моніторинг за рухами плода, КТГ, ультразвукову оцінку об'єму амніотичної рідини і активності

плода, а також ультразвукові доплерометричні дослідження артеріального та венозного кровотоку плода. При прогресуючому погіршенні стану плода спостерігаються його аномальна активність та аномальні патерни ЧСС плода, незалежно від терміну вагітності на момент діагностики ЗРП.^{288,292,302-304} Натомість серцево-судинні прояви порушення стану плода обумовлюються резистентністю плацентарного кровотоку в артерії пуповини, і тому суттєво відрізняються при ранній і пізній ЗРП.^{286,289-291,298,299} Тести спостереження, які оцінювались для ведення вагітності з ЗРП, описані нижче.

8.1.1 Підрахунок рухів плода

Активність плода встановлюється, починаючи з I триместру, і зі збільшенням гестаційного віку організовується в скоординовані поведінкові патерни. Прогресуюча гіпоксемія плода супроводжується зниженням рухової активності, що може найточніше сприйматися матір'ю, коли вона у положенні лежачи зосереджено стежить за рухами плода.³⁰⁵ Зменшення рухів плода часто визначають як менше 10 ворушінь протягом 2 годин під час цілеспрямованого підрахунку матір'ю.³⁰⁶ Хоча дані, чи можуть засоби покращення якості для сприяння обізнаності і ведення зменшення рухів плода ефективно знизити ризик мертвонародження, були суперечливими, більшість цих втручань були зосереджені на загальних популяціях, а не на вагітностях з підозрою на ЗРП.³⁰⁷⁻³⁰⁹ Враховуючи, що підрахунок рухів плода є простим і недорогим інструментом, який може забезпечити запобіжний захист між плановими амбулаторними візитами для моніторингу, здається доцільним використовувати підрахунок рухів як доповнення до моніторингу при ЗРП. Вагітним слід надавати чіткі інструкції щодо поведінки та проводити підтверджуючий моніторинг стану плода у пацієток, у яких спостерігається зменшення рухів плода.^{305,308}

8.1.2 Моніторинг ЧСС плода

Моніторинг серцевого ритму плода рекомендований для ведення вагітності, ускладненої ЗРП.^{134,310-312} Допологова кардіотокографія (КТГ), також відома як нестресовий тест (НСТ), може проводитись як окреме обстеження, або разом із вимірюванням об'єму амніотичної рідини (модифікований БФП) чи як п'ятикомпонентний БФП.

Деякі характеристики серцевого ритму відображають оксигенацію плода, гестаційний вік та стан дозрівання нервової і серцево-судинної систем. Нормальна базальна ЧСС становить від 110 до 160 ударів на хвилину і зменшується з терміном вагітності. Періодичні акцелерації ЧСС плода зазвичай збігаються з рухами плода, спостерігаються з початку II триместру, а величина та тривалість їх збільшуються з терміном вагітності. Вони визначаються як збільшення ЧСС плода відносно базального рівня принаймні на 15 ударів за хвилину, з тривалістю 15 с. Дві або більше таких акцелерацій визначають «реактивний» патерн. Визнаючи, що частота реактивності зростає з 50% на 24-28 тижні до 85% на 28-32 тижнях вагітності, в ранні терміни вагітності рекомендуються критерії амплітуди 10 ударів за хвилину або більше, і тривалості більше 10 с.³¹³⁻³¹⁶ «Нереактивний» патерн ЧСС – це той, який не демонструє акцелерацій протягом періоду спостереження тривалістю 40 хвилин. На додаток до реактивності, патерни ЧСС демонструють

«варіабельність» — середню кількість осциляцій сигналу ЧСС, оцінена в ударах за хвилину в 1-хвилинних вікнах. Знижена варіабельність з'являється пізніше ніж відсутність реактивності в процесі прогресування гіпоксії плода. Вона відображає знижену симпатико-парасимпатичну активність внаслідок зниження оксигенації стовбура мозку.

Патерн ЧСС відображає оксигенацію плода та кислотно-лужний статус на момент оцінки, але не прогнозує погіршення його стану при ЗРП. У загальній популяції вагітних частота мертворождення протягом тижня після реактивної КТГ/НСТ становить 1,9/1000 (прогностична значущість негативного результату 99,8%).³¹⁷ За відсутності будь-якої додаткової інформації, емпірично рекомендована мінімальна частота КТГ/НСТ - двічі на тиждень. Частота може бути збільшена, якщо оцінка амніотичної рідини або доплерометричних параметрів вказують на більш високий ступінь порушення стану плода, а показання до розродження відсутні. Нерективна КТГ/НСТ має низьку специфічність в діагностиці гіпоксії та вимагає додаткових обстежень для визначення стану плода, і вирізнення варіантів патернів ЧСС, спричинених поведінкою плода, тоді як знижена варіабельність є набагато сильнішим предиктором гіпоксії центральної нервової системи.

8.1.3 Комп'ютеризований моніторинг серцевого ритму плода

Деякі професійні товариства рекомендують комп'ютеризований моніторинг серцевого ритму плода (комп'ютеризована КТГ, кКТГ) як метод, якому слід надавати перевагу при аналізі КТГ/НСТ.^{134 308} Неузгодженість візуальної оцінки, зокрема варіабельності ЧСС, є основним фактором, що впливає на відмінності між спостерігачами в інтерпретації записів КТГ/НСТ.³¹⁸ кКТГ оцінює такі параметри ЧСС плода, як базальна частота, акцелерації, децелерації та варіабельність, об'єктивним способом, що піддається кількісному вимірюванню. Система для кКТГ Sonicaid (Huntleigh Healthcare, Cardiff, Великобританія) розраховує параметр «короткострокова варіабельність» (STV) у мілісекундах (мс), тоді як інші вимірюють варіабельність більш традиційним способом, в ударах за хвилину.³¹⁹ На відміну від візуального аналізу ЧСС плода, кКТГ зменшує відмінності між спостерігачами та дозволяє проводити тривалий числовий аналіз варіабельності.³²⁰

Варіабельність ЧСС плода збільшується з гестаційним віком; після 29 тижнів вагітності значення менше 4,0 мс та менше 3,0 мс відповідають критеріям визначення «зниженої» або «дуже низької» STV відповідно.³²¹ До 29 тижнів вагітності STV менше 3,5 мс вважається «зниженою», а менше 2,6 мс вважається «дуже низькою». При STV менше 3 мс прогностична значущість позитивного результату для ацидемії плода дорівнює 77%.^{322,323}

Подібно до КТГ/НСТ, кКТГ не прогнозує погіршення стану плода. При ранній ЗРП щоденні ризики аномальної STV становлять 4–5%, але вони непередбачувані за допомогою додаткових моніторингових обстежень. Відповідно, моніторинг КТГ/НСТ або кКТГ потрібно проводити частіше, ніж доплерометричні дослідження. Пацієнткам, яким проводиться моніторинг у стаціонарі, рекомендована мінімальна частота кКТГ/КТГ/НСТ один раз на день.³²⁰

8.1.4 Ультразвукова оцінка об'єму амніотичної рідини

Професійні товариства не рекомендують включати ізольовану оцінку об'єму амніотичної рідини в процес прийняття рішень щодо ведення ЗРП. Зменшення об'єму амніотичної рідини може виникати внаслідок олігурії плода у відповідь на прогресуючу плацентарну дисфункцію і гіпоксію, а також внаслідок розриву плодових оболонок.^{287,288,324} Відповідно, необхідне додаткове обстеження для визначення причин зменшення об'єму навколоплідних вод. Маловоддя діагностується, якщо за результатами ультразвукового вимірювання амніотичний індекс в чотирьох квадрантах менший або дорівнює 5 см, чи максимальна вертикальна кишеня амніотичної рідини менше або дорівнює 2 см.³²⁵ Використання останнього показника зменшує гіпердіагностику маловоддя, що дозволяє віддавати перевагу саме цьому методу. Маловоддя асоціюється зі збільшенням частоти порушень ЧСС плода в пологах, потребою в кесаревому розтині та низькою оцінкою за шкалою Апгар на 5 хвилині, але не з ацидозом при народженні.³²⁶

8.1.5 Оцінка біофізичного профілю

Оцінка біофізичного профілю (БФП) повсюдно не рекомендована як основний інструмент спостереження при ЗРП, і переважно використовується в Канаді та Північній Америці, де ця концепція вперше розроблена для спостереження за плодом у пізні терміни ІІІ триместру. Модифікований БФП – це комбіноване використання КТГ/НСТ, як короткострокового показника кислотно-лужного балансу плода, та максимальної вертикальної кишені амніотичної рідини, як індикатора тривалої функції плаценти.³²⁷ П'ятикомпонентний БФП включає дихальні рухи плода, загальні рухи тіла та тонус на додаток до КТГ/НСТ, та максимальної вертикальної кишені амніотичної рідини, і тому включає чотири показника короткочасного кислотно-лужного балансу.³⁰¹

Модифікований БФП вважається патологічним, якщо КТГ/НСТ «нереактивний», або максимальна вертикальна кишеня амніотичної рідини менше 2 см. Найпоширенішою причиною патологічного модифікованого БФП є «нереактивна» КТГ/НСТ, що вимагає додаткового ультразвукового спостереження для завершення п'ятикомпонентного БФП і визначення кислотно-лужного балансу плода. БФП оцінюється протягом 30-хвилинного ультразвукового спостереження за плодом. Дихальні рухи плода вважаються наявними, якщо спостерігається один чи більше епізод дихання або гикавки тривалістю 30 секунд. Загальні рухи тіла плода наявні, коли спостерігаються три або більше окремих рухів тулубом чи кінцівками. Тонус плода наявний, коли спостерігається один або кілька епізодів розгинання та згинання кінцівок плода. Кожний компонент БФП отримує 2 бали за його наявність і 0 балів – за відсутність. Оцінки 8–10, 6 та 4 бали або менше вважаються, відповідно, нормальними, сумнівними та патологічними.

У загальній популяції вагітних частота мертвонародження через тиждень після нормального модифікованого або п'ятикомпонентного БФП становить 0,8/1000 (прогностичний показник негативного результату >99,9%). Плоди з ЗРП демонструють послідовну втрату реактивності серцевого ритму, дихальних рухів, загальних рухів тіла та тонусу по мірі зниження рН.^{287,288,301,302} При

вагітності, ускладненій ЗРП, аномальний БФП (оцінка 4 або менше) асоціюється з рН в артерії пуповини менше 7,20, із збільшенням чутливості до 100% при оцінці 0/10.^{301, 302, 319}

БФП є більш точним предиктором кислотно-лужного статусу плода на момент проведення обстеження, ніж КТГ/НСТ, і має точність, подібну до кКТГ. Таким чином, п'ятикомпонентний БФП можна використовувати для уточнення кислотно-лужного статусу плода, коли отримано «нереактивний» результат КТГ/НСТ. Частота проведення БФП керується тими ж принципами, що вибір частоти оцінки ЧСС плода.

8.1.6 Допплерометрія артерії пуповини

Допплерометрія артерії пуповини загально рекомендована для моніторингу ЗРП, оскільки вона оцінює гемодинамічний аспект плацентарної дисфункції.^{134,143,308,310} Вважають, що приблизно третина кровообігу ворсин повинна бути пошкоджена, перш ніж відбудеться зниження кінцевої діастолічної швидкості АП. Нульова або реверсна кінцева діастолічна швидкість кровотоку АП відповідає порушенню перфузії 50–70% судинного дерева ворсин.³²⁸ Оскільки підвищена резистентність кровотоку ворсин переважно пов'язана з патологією плаценти, яка виявляється при ранній ЗРП, доплерометрія АП не може надійно прогнозувати наслідки при пізній ЗРП.³²⁹⁻³³¹

Допплерометричні криві швидкостей кровотоку АП можуть оцінюватись за допомогою ПІ або шляхом візуальної класифікації кінцевої діастолічної швидкості кровотоку на нульову (НКДШК) або реверсну (РКДШК). Зі збільшенням ступеня резистентності плацентарного кровотоку патологічна форма хвилі АП визначається як така, що має підвищений ПІ, НКДШК або РКДШК. Ступінь збільшення резистентності плацентарного кровотоку є основним фактором, що визначає темпи клінічного прогресування, і пов'язаний з ними ризик погіршення стану плода та мертвонародження при ранній ЗРП.^{286,289,291,292} При підвищеному ПІ в артерії пуповини, але наявному антеградному кінцевому діастолічному кровотоку, середній часовий проміжок до появи додаткових патологічних змін за результатами спостереження становить 2 тижні. Після появи НКДШК кардіоваскулярне погіршення прогресує в середньому через 5 днів, а зважене ВШ мертвонародження становить 3,6 (2,3–5,6).^{286,291,332} Коли виникає РКДШК, середній інтервал до подальшого погіршення стану плода становить 2 дні, а зважене ВШ мертвонародження становить 7,3 (4,6–11,4).^{291,331}

У пацієток із нормальними доплерометричними показниками в АП рекомендована частота повторення доплерометричного моніторингу коливається від 1 разу на тиждень до 1 разу на 2 тижні. Однак, при появі НКДШК доплерометричне спостереження рекомендується принаймні двічі на тиждень, а при РКДШК принаймні три рази на тиждень, якщо відсутні показання до розродження.

8.1.7 Допплерометрія мозкових артерій

Більшість професійних товариств наразі рекомендують доплерометрію СМА для моніторингу при пізній ЗРП. Одночасне вимірювання ПІ артерії пуповини

та СМА дозволяє розрахувати доплерометричне церебро-плацентарне відношення (ЦПВ). Як ЦПВ, так і пульсаційний індекс СМА зменшуються являючи гемодинамічну відповідь на гіпоксемію плода, і таким чином відображають плацентарну дисфункцію навіть при тих вагітностях, коли резистентність кровотоку ворсин недостатньо підвищена, щоб призвести до патологічного ПІ артерій пуповини. Приблизно 20% доношених МГВ плодів з нормальною доплерометрією в АП мають знижений пульсаційний індекс у СМА, який асоціюється з більшою частотою кесаревого розтину через дистрес плода під час пологів, порушеннями неонатальної адаптації і несприятливими віддаленими наслідками.³³³⁻³³⁵ Допплерометричне ЦПВ більш тісно пов'язано з гіпоксією плода, ніж його окремі компоненти,³³⁶ але воно має таку саму прогностичну точність щодо перинатальної смерті, дистресу плода або порушень неонатальної адаптації, як і ПІ артерії пуповини.³³⁷ Кардіоваскулярне погіршення при пізній ЗРП характеризується патологічною доплерометрією мозкових артерій. Тому важливою роллю доплерометрії СМА є оцінка перинатального ризику в пацієток з нормальними показниками доплерометрії в АП.^{292,331} Через більший ризик несприятливих наслідків протягом 1 тижня після зниження пульсаційного індексу в СМА, в цій ситуації рекомендується проводити спостереження принаймні двічі на тиждень.

8.1.8 Допплерометрія венозної протоки

Декілька професійних товариств, які рекомендують доплерометрію венозної протоки, вказують, що її слід проводити в спеціалізованих центрах, які мають досвід комплексного перинатального ведення ранньої ЗРП.³¹² Відносний антеградний потік у ВП під час передсердної систоли зменшується при погіршенні функції плаценти або зниженні серцевої функції плода, що призводить до збільшення ПІВ, появи нульової або реверсної А-хвилі.^{286,288,291,292,338}

Аномальна доплерометрія у ВП переважно спостерігається при ранній ЗРП і може забезпечити оцінку кислотно-лужного балансу плода та ризику мертвонародження. ВШ нульової або реверсної швидкості в передсердну систолу для прогнозування рН в артерії пуповини при народженні менше 7,20 становить 4,4 (1,2–17,2).^{339,340} Зважене ВШ при нульовому або реверсному кровоплині в венозній протоці під час передсердної систоли для прогнозування загибелі плода становить 11,6 (6,3–19,7).³³¹

Патологічна доплерометрія у ВП також прогнозує декомпенсацію плода до патологічного БФП, зниження варіабельності кКТГ або мертвонародження. У плодів із підвищеним ПІВ у венозній протоці, але з антеградним потоком під час передсердної систоли, середній інтервал до прогресуючого погіршення венозної доплерометрії може становити лише 2 дні.²⁹¹ Пацієткам, які ще не мають показань для розродження, рекомендується проводити доплерометрію ВП принаймні двічі на тиждень при НКДШК і тричі на тиждень, якщо спостерігається РКДШК.^{286,291,292,341} Якщо збільшення доплерометричних індексів у ВП реєструється як нова ознака, частоту моніторингу потрібно ще збільшити.

8.1.9 Стратегія спостереження

Моніторинг вагітностей із ЗРП має на меті запобігти погіршенню стану плода або мертвонародженню, і вибір обстежень та час їх проведення значною мірою залежить від терміну вагітності. Надійний план має вирішальне значення, оскільки очікувальна тактика ведення з постійним моніторингом, особливо в умовах ранньої ЗРП, може призвести до трьох-п'ятикратного збільшення частоти мертвонародження порівняно з негайним розродженням, залежно від ступеня кардіоваскулярних порушень, який вважають прийнятним для розродження.^{294,342,343} Оптимальна частота моніторингу ЗРП не була визначена через варіабельність обставин, гестаційного віку та тяжкості ЗРП. Необхідна комбінація методів спостереження для точного визначення кислотно-лужного статусу плода на момент дослідження, а також передбачення потенційного погіршення стану плода.^{289-292,298,344} Точна предикція кислотно-лужного статусу плода необхідна, щоб запобігти непотрібним втручанням та розродженню без відповідних показань. Передбачення погіршення стану надає інформацію для визначення інтервалів подальшого моніторингу, які забезпечують запобіжний захист проти неочікуваного ацидозу плода та асфіксії. Комбінація біофізичних (КТГ/НСТ, кКТГ, БФП) і серцево-судинних параметрів (доплерометрія артерії пуповини, СМА та венозної протоки) вважається надійним підходом для спостереження при ЗРП. Серед цих методів загально рекомендованими є поєднання КТГ/НСТ і доплерометрії артерії пуповини.

Існують надійні докази того, що доплерометрія артерій пуповини надає достатньо інформації для визначення частоти моніторингу при ранній ЗРП. Хоча доплерометрія СМА може надати додаткову інформацію для тих вагітностей із пізньою ЗРП, які мають нормальні доплерометричні показники в артерії пуповини, ця практика не була належно оцінена.^{292,328,329} Згідно з обсерваційними даними у випадках нормальних доплерометричних показників при пізній ЗРП в термінах доношеної вагітності, приблизний інтервал від реєстрації патологічного кровотоку в СМА до мертвонародження становить 4 дні, що свідчить про необхідність моніторингу КТГ/НСТ двічі на тиждень. За відсутності додаткових доказів про клінічні переваги доплерометрії СМА, моніторинг КТГ/НСТ двічі на тиждень при ЗРП після 32 тижнів вагітності у пацієток із нормальною доплерометрією артерій пуповини забезпечує адекватне запобігання ускладнень (Таблиця 1).

При підвищенні ПІ артерії пуповини пропонується щотижнева доплерометрія, а при реєстрації НКДШК або РКДШК рекомендуються частіші обстеження (Таблиця 1). При ранній ЗРП із НКДШК або РКДШК ризик мертвонародження зростає, коли доплерометрія венозної протоки або КТГ/НСТ стають патологічними.^{292,319,340} Однак наразі немає доказів того, що корекція плану моніторингу на основі доплерометрії ВП покращує наслідки. У пацієток із НКДШК частота мертвонародження становить 0–1%, якщо принаймні один раз на добу виконуються КТГ/НСТ, кКТГ або БФП із заздалегідь визначеними показаннями до розродження.^{341,342} Коли моніторинг продовжується до збільшення ПІВ у венозній протоці, частота мертвонародження становить 2%, а 11% розроджень відбуваються через аномальну STV, 19% – через патологічний БФП, і 22% – через децелерації ЧСС.^{304,342} Коли моніторинг продовжується до

появи реверсної А-хвилі у веноній протоці, частота антенатальної загибелі плода становить 4%, і 20% пологів відбуваються через аномальну STV, 29% – через патологічний БФП і 31% – через децелерації ЧСС (Таблиця 1).^{342,345} Це вказує, що при постійному моніторингу неможливо передбачити за допомогою доплерометрії веноній протоки ризик патологічної ЧСС або аномального БФП, що вимагатимуть розродження.^{319, 346} На основі регіональних практик показано, що у пацієнок, госпіталізованих з приводу НКДШК, мінімальна частота КТГ/НСТ або БФП має бути щоденною та ще частіше – при РКДШК (Таблиця 1).

8.2 Вибір термінів розродження

Вибір термінів розродження при ЗРП визначається гестаційним віком, тяжкістю ЗРП, результатами моніторингових досліджень стану плода та материнськими факторами, такими як прееклампсія (Таблиця 1 і Рисунок 5). Показання для розродження можна вважати абсолютними, якщо вони не залежать від гестаційного віку, і відносними, якщо критерії для розродження згідно з результатами спостереження змінюються в залежності від гестаційного віку.

8.2.1 Ризики при затримці росту плода, пов'язані з гестаційним віком

Зі збільшенням гестаційного віку відбувається кілька важливих змін у відносних ризиках при пологах порівняно з продовженням спостереження, які визначають показання для розродження.

Починаючи з 24–28 тижнів вагітності, кожен день пролонгації вагітності призводить до зниження неонатальної смертності приблизно на 2%, а також основних неонатальних ускладнень, включаючи бронхолегеневу дисплазію, внутрішньошлуночковий крововилив високого ступеня та некротизуючий ентероколіт, що потребує хірургічного втручання. Вплив недоношеності, маси тіла новонародженого менше 500 г, складної реанімації та зменшення толерантності до низьких балів за шкалою Апгар призводить до середнього рівня виживаності новонароджених менше 50% і інтактної виживаності нижче 50% до 26 тижнів вагітності.^{68, 298, 345, 346}

Між 28 і 30 тижнями вагітності добовий приріст виживаності становить приблизно 0,7%. Після 30 тижнів виживаність новонароджених перевищує 90%,^{68,296,297} і спостерігається суттєве зниження основних неонатальних ускладнень з приблизно 35% на 30 тижні до менш ніж 10% на 34 тижні, а також зниження ризику затримки психомоторного розвитку у новонароджених, які народилися пізніше цього терміну. Немовлята з ЗРП, народжені до 30 тижнів, мають у три рази більшу частоту патологічного розвитку та до восьми разів більшу частоту церебрального паралічу.^{10 295}

Починаючи з 34–38 тижнів вагітності, новонароджені ймовірно потребуватимуть госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, але матимуть менший ризик серйозних неонатальних ускладнень.^{347,348} У МГВ плодів, які не народилися після 38 тижнів гестації, ризик мертвонародження подвоюється щотижня і досягає 60/10 000 для вагітностей, які тривають після встановленого терміну пологів.^{349,350}

8.2.2 Стратегія ведення з урахуванням гестаційного віку

Баланс між ризиками для плода та новонародженого визначає переважну стратегію ведення в різні гестаційні періоди. Відповідно, мета ведення змінюється від досягнення життєздатності плода на 26-му тижні до поступового покращення виживаності, неонатальної захворюваності та розвитку нервової системи шляхом відстрочення пологів до 34–36 тижнів. Збільшення частоти мертвонародження у ненароджених плодів сприяє надавати перевагу розродженню після 36 тижнів вагітності.

Вибір терміну розродження при ЗРП оцінювали в трьох рандомізованих дослідженнях. Дослідження втручань при затримці росту (Growth restriction intervention trial, GRIT) рандомізувало вагітних, у яких визначались патологічні результати біометрії плода та доплерометрії АП, виконані в рамках клінічного ведення, на негайне розродження після завершення курсу кортикостероїдів проти розродження, відтермінованого до часу, коли лікуючий лікар вважав неможливим продовжувати консервативне ведення.^{294 295} Протокол моніторингу та показання до розродження не були точно визначені. Дослідження продемонструвало, що за відсутності конкретно визначених критеріїв, будь-який підхід до ведення призводив до однакових перинатальних наслідків. Відтерміноване розродження підвищувало ризик мертвонародження, тоді як результатом раннього розродження був вищий ступень ускладнень, пов'язаних із недоношеністю, які призводили або до неонатальної смерті, або до підвищеного ризику затримки розвитку.

У дослідженні втручань при непропорційному внутрішньоутробному росту плода при доношеній вагітності (Disproportionate intrauterine growth intervention trial at term, DIGITAT) проводилась рандомізація МГВ плодів, відібраних за декількома біометричними критеріями, незалежно від результатів доплерометрії АП, на індукцію пологів або на очікувальне ведення з моніторингом між 36 і 41 тижнями вагітності.³⁴⁷ Дослідження продемонструвало, що, хоча планова індукція пологів не вплинула на неонатальні чи акушерські наслідки, пологи до 38 тижнів призвели до вищого рівня госпіталізацій до відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Ці дослідження демонструють, що відносний ризик неонатальних ускладнень вимагає чітко визначених показань до розродження раніше 38 тижня вагітності. Після цього терміну розродження через наявність ЗРП може запобігти мертвонародженню при пролонгуванні вагітності. Постійне зниження неонатальних ризиків вимагає, щоб показання до розродження на ранніх гестаційних термінах мали більш високий поріг чутливості ризиків для плода, ніж після 30–32 тижнів.

8.2.3 Абсолютні показання для розродження при затримці росту плода (незалежно від терміну вагітності)

Абсолютні показання для розродження – це наявні дані, пов'язані з серйозними ризиками для здоров'я матері або плода, які вимагають розродження без урахування гестаційного віку (Рисунок 5).

На біофізичні параметри плода сильно впливає насичення киснем у регуляторних центрах. Оцінка 30-хвилинного БФП 0 чи 2 бали, або оцінка 60-

хвилинного тесту 4 бали вказує на допологовий рН плода менше 7,20 і вимагає розродження, щоб запобігти загибелі плода.

Повторювані децелерації ЧСС, синусоїдальна крива серцевого ритму, відсутність варіабельності з повторними пізніми децелераціями або брадикардія вказують на ацидемію плода та погані перинатальні наслідки, і вимагають розродження, якщо причину такого стану неможливо усунути. При використанні кКТГ, STV менше 2,6 мс є нижчою за 5-й перцентиль незалежно від гестаційного віку, та потребує розродження через її значну асоціацію з ацидемією плода.

Материнська прееклампсія з тяжкими проявами ускладнює до 30% вагітностей з ЗРП, здебільшого це рання ЗРП. За відсутності ефективного лікування крім розродження, прееклампсія з неконтрольованою тяжкою гіпертензією, HELLP-синдромом (гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів і тромбоцитопенія) або іншими ознаками ураження органів-мішеней (наприклад, олігурія або гостре ураження нирок, але інше, ніж протеїнурія, набряк легенів чи еклампсія) потребують розродження (Рисунок 5).

8.2.4 Відносні показання до розродження при затримці росту плода (скориговано на термін вагітності)

Європейське дослідження пуповинного та фетального кровотоку (The trial of umbilical and fetal flow in Europe, TRUFFLE) оцінювало дві стратегії моніторингу та специфічні показання для розродження при ранній ЗРП, з виживанням без психомоторних порушень у віці 2 років у якості первинного результату.³⁴³ Моніторинг за допомогою кКТГ і доплерометрії АП був універсальним для всіх пацієток, тоді як доплерометрія ВП була додана лише в двох групах дослідження. Пацієтки були рандомізовані за одним із трьох конкретних показань для розродження: (1) аномальна STV при кКТГ; (2) помірні патологічні зміни у венозній протоці; і (3) значні патологічні зміни кровотоку у ВП у вигляді нульової або реверсної А-хвилі. Оскільки пацієтки з моніторингом доплерометрії ВП також мали моніторинг ЧСС, у цих групах для запобіжного захисту також застосовувались показання для розродження на основі результатів кКТГ. Вони включали STV нижче 2,6 мс в будь-якому терміні вагітності та нижче 3,0 мс починаючи з 29 тижнів і пізніше. Крім того, у якості відносного показання до розродження використовували результати доплерометрії артерії пуповини: РКДШК починаючи з 30 тижнів та НКДШК починаючи з 32 тижнів. Вибір цих порогових значень підтверджується нещодавнім мета-аналізом, який показав, що при пролонгуванні вагітності із ЗРП, при РКДШК в артерії пуповини частота мертвонародження становила 19%, і це перевищує показник смертності немовлят, народжених після 30 тижнів, тоді як при НКДШК ризик мертвонародження становить 6,8%, що свідчить на перевагу розродження через меншу неонатальну смертність після 32 тижнів вагітності (Таблиця 1 і Рисунок 1).³³²

Дослідження TRUFFLE продемонструвало, що попередньо визначена стратегія ведення дає кращі наслідки, ніж очікувалося, при всіх вагітностях із ЗРП.³⁴³ Первинний результат спостерігався рідше у пацієток, рандомізованих для розродження при появі пізніх змін у венозній протоці. Загалом дані кКТГ були найчастішим показанням для розродження. У трьох групах розродження

базувалось на аномальній STV у 11–51% учасниць дослідження, а візуально видимі децелерації ЧСС призвели до розродження у 22–31% учасниць. Незважаючи на те, що стратегія очікування появи у ВП нульової або реверсної А-хвилі для визначення показань до розродження продемонструвала кращі результати, слід зазначити, що частота мертвонародження зросла в 4 рази порівняно з пацієнтками, яким проводили моніторинг за допомогою КТГ та доплерометрії АП. Крім того, нульова А-хвиля у венозній протоці була показанням для розродження лише у 10% учасниць в цій дослідній групі. Частота прийняття рішень про розродження на основі патологічної ЧСС плода підкреслює важливість одночасного моніторингу плодів із затримкою росту за допомогою більш ніж одного методу.

Оскільки кКТГ не є загальнодоступною, більшість медичних працівників повинні покладатися на традиційний моніторинг КТГ/НСТ. Хоча БФП не досліджувався в рандомізованих інтервенційних дослідженнях при ЗРП, він є визнаним інструментом моніторингу для верифікації стану плода у пацієток із ареактивною КТГ. При ЗРП аномальний БФП прогнозує патологічну рН артеріальної крові з такою ж точністю, як кКТГ, і є незалежним показанням до розродження практично з такою ж частотою, як і кКТГ.^{304,319} Таким чином, у плодів із ЗРП та ареактивними КТГ/НСТ, коли ще відсутні показання для розродження, рекомендується повна оцінка БФП для визначення стану плода. У разі відсутності досвіду проведення БФП може знадобитися продовження часу запису КТГ/НСТ або збільшення частоти обстежень для визначення показань до розродження.

Оптимальні показання для розродження при ЗРП після 32 тижнів вагітності не були оцінені в рандомізованих дослідженнях і базуються на експертному консенсусі. У таблиці 1 і на рисунку 5 підсумовано підходи до ведення та рекомендації щодо розродження. Коли локальні неонатальні наслідки є стабільно більш сприятливими для новонароджених із ЗРП, відносні показання до розродження можуть бути застосовані на більш ранньому терміні вагітності, ніж зазначено. Наприклад, покращення виживаності новонароджених може виправдати розродження при РКДШК починаючи з 30 тижнів.

8.3 Метод розродження та інтранатальні застереження

ЗРП сама по собі не є показанням до кесаревого розтину. Проте первинний кесарів розтин можна розглядати в окремих випадках тяжкої ЗРП, коли ймовірність успішних вагінальних пологів є дуже низькою.

Плоди із ЗРП плацентарного генезу менш спроможні переносити стрес, пов'язаний з пологами, і мають підвищений ризик термінового кесаревого розтину під час пологів через незадовільний запис ЧСС. Саме тому у деяких випадках ЗРП спроба пологів навряд чи буде успішною, і може бути пов'язана з таким ризиком для плода, що слід віддавати перевагу первинному кесаревому розтину. Це залежить від багатьох факторів, у тому числі від гестаційного віку, тяжкості ЗРП, доплерометричних змін, асоційованої прееклампсії, паритету, оцінки шийки матки за шкалою Бішоп, та вибору пацієнтки (Таблиця 1).

У випадках ранньої ЗРП основною метою є пролонгувати вагітність та отримати максимальне дозрівання плода за допомогою очікувальної тактики під ретельним моніторингом, доки не з'являться ознаки пізніх

доплерометричних змін в артерії пуповини (НКДШК або РКДШК), змін венотної протоки або патології ЧСС. Саме тому на момент появи показань до розродження у випадках тяжкої ранньої ЗРП, плід вже може зазнати певного ступеня гіпоксії або ацидозу,²⁹¹ і в цьому випадку ймовірність того, що плід перенесе пологи, є низькою, а частота кесаревого розтину, як повідомляється, перевищує 80%.³⁵¹ Крім того, індукція пологів при недоношеній вагітності загалом менш імовірно буде успішною.^{352,353} З цих причин первинний кесарів розтин зазвичай є кращим варіантом при необхідності розродження у випадках тяжкої ранньої ЗРП.³⁵⁴

Навпаки, пізня ЗРП зазвичай є менш тяжкою, а гіпоксія плода чи ацидоз менш ймовірні на момент виникнення показань до розродження. У дослідженні DIGITAT частота вагінальних пологів склала понад 80% у жінок, яким проводилась індукція пологів в зв'язку з МГВ при нормальних даних доплерометрії АП після 36 тижнів гестації.³⁴⁷ Це спостереження свідчить, що більшість доношених МГВ плодів із нормальною доплерометрією АП можуть перенести вагінальні пологи, і що наявність пізньої ЗРП за відсутності додаткових факторів не виключає можливість індукції пологів. Кілька досліджень намагалися індивідуалізувати рішення щодо методу розродження через створення моделей для прогнозування невідкладного кесаревого розтину у жінок із пізнім початком МГВ, яким проводиться індукція пологів. Факторами, які були найбільш прогностично значущими для термінового кесаревого розтину, були гестаційний вік, тяжкість МГВ (ПМП<3-го перцентиля), доплерометрія мозкових судин (СМА та ЦПВ) та оцінка за шкалою Бішоп.^{355 356} Наприклад, у великому когортному дослідженні серед 509 жінок, яким проводилась індукція пологів у зв'язку з пізнім початком МГВ, прогностична модель мала прогностичну значущість позитивного результату 36% і прогностичну значущість негативного результату 89% для термінового кесаревого розтину через незадовільний стан плода.³⁵⁵ Отже, хоча ця інформація може бути корисною для консультування пацієнток щодо методу розродження, і може запевнити жінок, які не мають жодного з цих факторів ризику, у високій ймовірності успішних пологів (майже 90%), прогностична значущість позитивного результату цих моделей (тобто ризик кесаревого розтину в діапазоні 30–40%) недостатньо високий, щоб виключити можливість спроби пологів, навіть якщо вищезазначені фактори ризику наявні.

Оптимальний підхід до преіндукції пологів у жінок, яким показана індукція у зв'язку із ЗРП, залишається неясним. У нещодавньому мета-аналізі 12 досліджень по преіндукції пологів при вагітності, ускладненої МГВ чи ЗРП, автори дійшли висновку, що механічні методи (такі як балонні катетери), схоже пов'язані з меншим ризиком кесаревого розтину та ускладнень під час пологів порівняно з альтернативними, такими як динопростон.³⁵⁷ Враховуючи ці дані, здається доцільним віддавати перевагу балонному катетеру перед препаратами простагландинів, коли це можливо, для преіндукції пологів у вагітних з підозрою на ЗРП. Якщо використовуються простагландини, слід віддати перевагу методу, дію якого можна припинити (наприклад, вагінальний вкладиш динопростону).

Коментар робочої групи: Станом на 01.08.2023 року лікарські засоби за

міжнародною непатентованою назвою динопростону у формі вагінальних вкладишів в Україні не зареєстровані.

Під час пологів рекомендується безперервний моніторинг ЧСС. Пологи мають відбуватися в закладі з рівнем неонатальної допомоги, який відповідає гестаційному віку та очікуваним потребам у веденні новонародженого.

Після пологів рекомендується відправити плаценту на патологогістологічне дослідження. В ідеалі це має бути зроблено відповідно до консенсусної заяви Амстердамського семінару.³⁵⁸ Високоякісна оцінка плацентарної патології може не тільки підвищити точність діагнозу, але й надати інформацію про ризики рецидиву.^{18,359,360}

8.4 Медичні втручання

8.4.1 Антенатальні кортикостероїди

Ефективність антенатальних кортикостероїдів у випадках ЗРП поставлена під сумнів на основі повідомлень про підвищені рівні ендogenous кортизолу в цій популяції, порівняно з плодами із нормальним ростом.³⁶¹⁻³⁶⁴ Крім того, специфічні серцево-судинні, гормональні та метаболічні зміни, характерні для плодів із затримкою росту^{276,365-369}, викликали занепокоєння, що вплив екзогенних кортикостероїдів може спричинити потенційно шкідливі серцево-судинні та метаболічні ефекти в цих плодів, які вже мають порушення. Дійсно, було показано, що введення кортикостероїдів призводить до доплерометричних змін у плодів із затримкою росту, таких, як тимчасове збільшення діастолічного кровотоку в артерії пуповини³⁷⁰⁻³⁷³ та СМА³⁷⁴⁻³⁷⁶, які пов'язані з периферичною вазодилатацією або збільшенням серцевого викиду та циркуляторним стресом.^{376 377} Незважаючи на це, нещодавні дані підтверджують ефективність і безпеку антенатальних кортикостероїдів у підгрупі МГВ плодів^{378 379}, які слід вводити, коли передбачається розродження, в ідеалі протягом 1–7 днів до пологів.³⁸⁰ У випадках тяжкої ЗРП із пізніми доплерометричними змінами рекомендується введення кортикостероїдів в умовах стаціонару, де можна ретельно спостерігати за плодом. Нарешті, важливо визнати, що «поліпшення» доплерометричних показників в артерії пуповини, яке часто спостерігається після введення антенатальних кортикостероїдів, є тимчасовим і вважається результатом вазодилатації фетоплацентарного артеріального дерева та збільшення серцевого викиду плода, а не справжнім зниженням резистентності плацентарних судин.³⁸¹ Таким чином, ці тимчасові зміни не повинні інтерпретуватись як покращення стану плода та впливати на план ведення. Слід зазначити, що відсутність будь-яких змін кінцевого діастолічного кровотоку у відповідь на антенатальні кортикостероїди викликає занепокоєння та прогнозує подальше погіршення стану плода.³⁷²

Комендар робочої групи: Призначення антенатальних глюкокортикостероїдів при передчасних пологах проводиться згідно з галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

8.4.2 Сульфат магнію для нейропротекції

Продемонстровано, що застосування сульфату магнію у жінок із ризиком передчасних пологів має нейропротекторну роль для плода, зменшуючи ризик перинатальної смертності, дитячого церебрального паралічу та грубих порушень моторної функції.^{382,383} Можливі механізми, які вважаються залученими до позитивного впливу сульфату магнію, включають: зниження рівня внутрішньоклітинного кальцію, стабілізацію артеріального тиску, нормалізацію церебрального кровотоку, блокування ефектів збуджуючих нейротрансмітерів, таких як глутамат, а також антиоксидантну та протизапальну дію.^{384,385} Однак оптимальний протокол введення сульфату магнію з метою нейропротекції залишається неясним, а існуючі протоколи відрізняються щодо часу введення, верхньої межі гестаційного віку, дози, тривалості та необхідності повторних доз.³⁸⁶⁻³⁸⁹

Спостереження про вищі рівні магнію в пуповинній крові у доношених новонароджених із ЗРП порівняно з немовлятами нормальних розмірів, викликає теоретичне занепокоєння, що введення вагітній сульфату магнію у випадках ЗРП може призвести до токсичних рівнів магнію в плода.^{390,391} Однак на даний момент дані про ефективність і безпеку сульфату магнію у плодів із ЗРП, які могли б підтвердити або спростувати ці теоретичні побоювання, відсутні. Таким чином, наразі немає жодних доказів за або проти рекомендації застосувати сульфат магнію для нейропротекції у жінок із ризиком передчасних пологів і підозрою на ЗРП.³⁷⁹ Ми вважаємо, що натепер доцільно екстраполювати ефективність сульфату магнію на специфічні підгрупи вагітностей, включаючи ускладнені ЗРП, особливо враховуючи той факт, що ЗРП є незалежним фактором ризику дитячого церебрального паралічу.

Комендар робочої групи: Призначення сульфату магнію для нейропротекції плода при передчасних пологах проводиться згідно з галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

8.4.3 Методи лікування, які досліджуються

Декілька нових методів лікування, спрямованих на поліпшення неадекватної плаценталії та маткового кровотоку знаходяться на стадії дослідження, деякі з них описані нижче. Однак наразі не існує доведених методів лікування ЗРП, і будь-яка досліджувана терапія, повинна оцінюватися лише у відповідних регульованих дослідницьких умовах.³⁹²

Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, такі як цитрат силденафілу, підвищують доступність оксиду азоту, призводять до вазодилатації^{393,394} і можуть покращити показники доплерометрії в артерії пуповини та СМА.³⁹⁵ Однак у нещодавно опублікованому клінічному дослідженні STRIDER, у якому 135 жінок із ранньою ЗРП були рандомізовані на прийом 25 мг силденафілу тричі на день або плацебо, силденафіл не подовжував вагітність і не покращував її

наслідки.³⁹⁶ Нещодавно подібне рандомізоване дослідження було передчасно зупинено через відсутність користі, та одночасне побоювання, що силденафіл може спричиняти легенеvu гіпертензію у новонароджених.³⁹⁷

Інший підхід націлюється на матково-плацентарний кровообіг шляхом генної терапії материнським фактором ендотеліального росту судин, для покращення таким способом локальної вазодилатації та ангіогенезу.³⁹² Клінічно доставка активного носія в маткові артерії може бути досягнута за допомогою інтервенційної радіології. Зараз цей підхід вивчається в рамках чинного дослідження EVERREST.³⁹⁸ Інгібітори протонної помпи продемонстрували *in vitro* здатність знижувати sFlt-1 та розчинний ендоглін, і покращувати маркери ендотеліальної дисфункції. Однак у нещодавньому рандомізованому дослідженні за участю 120 жінок з передчасною прееклампсією езомепразол не покращив наслідки вагітності.³⁹⁹ Показано, що правастатин має протизапальні, антиоксидантні та проангіогенні властивості.^{400,401} Однак у нещодавно опублікованому рандомізованому дослідженні за участю 94 жінок з ранньою прееклампсією, призначення 40 мг правастатину щоденно не знижувало рівні sFlt-1 у вагітної та не подовжувало вагітність порівняно з плацебо.⁴⁰² Інші нові потенційні методи лікування включають наночастинки та мікроРНК, які доставляють ліки локально до ендотелію маткових артерій або трофобластів для покращення маткового кровотоку та функції плаценти.

Коментар робочої групи: Станом на 01.08.2023 року лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами силденафіл, езомепразол, правастатин в інструкціях для медичного застосування не мають показань для лікування затримки росту плода.

8.4 Рекомендації

FIGO рекомендує наступне для ведення вагітності із затримкою росту плода (ЗРП)		
Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендацій
1. Підрахунок рухів плода є простим і недорогим інструментом, який може знизити ризик мертвонародження при вагітності із ЗРП, в умовах як високих, так і обмежених ресурсів.	⊕⊕○○	Сильні
2. Спостереження вагітних із ЗРП має проводитися за єдиним протоколом, який ґрунтується на поєднанні біофізичних (КТГ/НСТ, кКТГ, БФП) і серцево-судинних параметрів (артерія пуповини та СМА), з або без доплерометрії венозної протоки), разом із заздалегідь визначеними показаннями для розродження. LRS В умовах обмежених ресурсів комбінація КТГ/НСТ і доплерометрії артерій пуповини забезпечує достатню точність для виявлення	⊕⊕⊕○	Сильні

погіршення стану плода.		
<p>3. При пізній ЗРП доплерометрія СМА та ЦПВ можуть надати додаткову інформацію про погіршення стану плода, та повинні бути включені як частина доплерометричних досліджень.</p> <p>LRS Якщо доплерометрія СМА недоступна, моніторинг КТГ/НСТ двічі на тиждень у випадках пізньої ЗРП із нормальними результатами доплерометрії артерій пуповини забезпечує аналогічний запобіжний захист, як і доплерометрія СМА.</p>	⊕⊕○○	Сильні
<p>4. Абсолютними показаннями до розродження незалежно від терміну вагітності є патологічні результати БФП або КТГ/НСТ (зменшення варіабельності та/або повторювані пізні децелерації), або тяжка прееклампсія з неконтрольованою гіпертензією, HELLP-синдромом або іншими варіантами ураження органів-мішеней.</p>	⊕⊕⊕⊕	Сильні
<p>5. У випадках ізольованої помірної тяжкості МГВ (ПМП відповідає 3-9 перцентилю) без супутніх патологічних змін (тобто нормальні кількість вод та результати доплерометричних досліджень) розродження можна відкласти до 37-39 тижнів. До того моніторинг має включати доплерометрію артерій пуповини та СМА з інтервалом 1–2 тижні. При помірній тяжкості МГВ в терміні доношеної вагітності (≥37 тижнів) можна розглянути контроль КТГ/НСТ та/або БФП 1–2 рази на тиждень на додаток до доплерометричних досліджень.</p>	⊕⊕⊕○	Сильні
<p>6. У випадках ізольованої тяжкої МГВ (ПМП <3-го перцентиля) без супутніх патологічних змін розродження можна відкласти до 36–38 тижнів. До цього часу моніторинг має включати доплерометрію артерії пуповини та СМА 1–2 рази на тиждень. При тяжкій МГВ в терміні доношеної вагітності (≥37 тижнів) можна розглянути моніторинг КТГ/НСТ та/або БФП 1–2 рази на тиждень на додаток до доплерометричних досліджень.</p>	⊕⊕⊕○	Сильні
<p>7. У випадках ЗРП із ранніми доплерометричними змінами або помірними супутніми патологічними змінами (олігогідрамніон, субоптимальний інтервал росту, прееклампсія) розродження можна відкласти до 34–37 тижнів. До того часу моніторинг має включати КТГ/НСТ та/або БФП двічі на тиждень і доплерометрію 1–2 рази на тиждень.</p>	⊕⊕○○	Сильні
<p>8. У випадках ЗРП з НКДШК в артеріях пуповини</p>	⊕⊕○○	Сильні

розродження можна відкласти до 32 тижнів. До цього часу рекомендується моніторинг у стаціонарі за допомогою КТГ/НСТ та/або БФП 1–2 рази на день і доплерометрії 3 рази на тиждень.		
9. У випадках ЗРП із РКДШК в артеріях пуповини розродження можна відкласти до 30 тижнів. До того часу рекомендується моніторинг у стаціонарі за допомогою КТГ/НСТ та/або БФП двічі на день і щоденної доплерометрії.	⊕⊕○○	Сильні
10. У випадках ЗРП із патологічними результатами доплерометрії венозної протоки розродження може бути рекомендоване вже на 26-30 тижні. Терміни мають обиратись індивідуально, ґрунтуючись на локальних неонатальних наслідках. Рекомендується інтенсивний моніторинг у стаціонарі за допомогою КТГ/НСТ та/або БФП двічі на день і щоденна доплерометрія. До 26 тижнів рішення слід приймати обережно, спільно з батьками та неонатологами.	⊕⊕○○	Слабкі
11. ЗРП окремо не є показанням до кесаревого розтину. Первинний кесарів розтин можна розглядати у випадках ранньої ЗРП із НКДШК/РКДШК в артеріях пуповини або змінами доплерометричних показників у венозній протоці, з аномальним КТГ/НСТ або БФП, при показаннях з боку вагітної, таких як тяжка прееклампсія, або за наявності протипоказань для вагінальних пологів. За відсутності цих станів слід віддавати перевагу індукції пологів.	⊕⊕○○	Сильні
12. Розродження плодів із ЗРП в ідеалі має відбуватися в центрах з належним рівнем неонатальної допомоги відповідно до терміну вагітності, та з можливістю проведення ургентного кесаревого розтину за показаннями. Під час пологів рекомендується постійний моніторинг серцевого ритму плода.	⊕⊕⊕⊕	Сильні
13. Плаценту слід відправити на патологогістологічне дослідження, якщо можливо, оскільки це може надати корисну інформацію для консультування щодо наступних вагітностей.	⊕⊕○○	Сильні
14. Призначення антенатальних кортикостероїдів у вагітних із ЗРП має відбуватися за тим самим протоколом, який використовується у вагітних без ЗРП. Необхідно розглянути питання про ретельний фетальний моніторинг, коли антенатальні кортикостероїди призначають у плодів із тяжкою ЗРП із пізніми доплерометричними змінами.	⊕⊕⊕○	Сильні
15. Введення сульфату магнію з метою нейропротекції при передчасних пологах у вагітних із ЗРП має	⊕⊕○○	Сильні

відповідати тому ж протоколу, який використовується для вагітних без ЗРП.		
16. Наразі не існує доведених методів лікування ЗРП.	⊕⊕⊕○	Сильні

9. Післяпологова оцінка та консультування щодо наступних вагітностей

9.1 Спостереження за дитиною

Немовлята із затримкою росту мають підвищений ризик як негайних, так і віддалених ускладнень, і тому вимагають більш ретельного спостереження в перші роки життя, ніж немовлята з нормальним ростом.

Немовлята із затримкою росту мають нижчі показники виживання порівняно з тими, які відповідають гестаційному віку.⁴⁰³ Хоча це частково можна пояснити недоношеністю, яка часто асоціюється із ЗРП, було показано, що маса тіла при народженні є незалежним прогностичним фактором неонатальної смертності, незалежно від гестаційного віку.⁴⁰⁴ У популяційному когортному дослідженні рівень смертності доношених новонароджених із ЗРП був приблизно в п'ять разів вищим порівняно з новонародженими відповідного гестаційного віку (0,3% проти 0,06%).⁴⁰⁵

ЗРП може впливати на постнатальний ріст. У випадках помірної ЗРП діти мають тенденцію до досягнення нормального росту протягом першого року життя.⁴⁰⁶ Однак у випадках тяжкої ЗРП, зріст у пізньому підлітковому віці є нижчим, ніж у тих, хто народився відповідним до гестаційного віку (169,9±1,5 проти 175,4±0,8 см; $p<0,0001$ для хлопчиків; і 159,4±1,3 проти 163,1±0,8 см; $p<0,0005$ для дівчат).⁴⁰⁷

Немовлята з ЗРП також мають підвищений ризик несприятливих віддалених наслідків з боку психомоторного розвитку. Систематичний огляд цієї теми виявив, що немовлята із ЗРП мають вищий ризик поганого психомоторного розвитку у віці до 3 років; однак у дослідженнях, включених до огляду, повідомлялося про високий рівень гетерогенності первинних результатів.¹² Слід зауважити, що несприятливі наслідки щодо психомоторного розвитку можуть принаймні частково бути пов'язані з одночасно підвищеною частотою недоношеності.⁴⁰⁸

Відповідно до гіпотези про зв'язок здоров'я і захворювань з процесом розвитку, ЗРП асоціювалася в дослідженнях як на тваринах, так і серед людей, з підвищеним ризиком майбутніх неінфекційних захворювань, включаючи ожиріння, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію та серцево-судинні захворювання.⁴⁰⁹⁻⁴¹¹ Ризик був особливо високим у немовлят, які швидко наздоганяли у рості протягом перших кількох років життя.^{412, 413} Механізми, що лежать в основі цих асоціацій, не зовсім зрозумілі. Проте вважають, що певну роль відіграють фетальне програмування шляхом епігенетичних змін, а також пряме пошкодження органів.⁴¹⁴ Дослідження, що тривають, вивчають оптимальні стратегії подальшого спостереження та профілактики для зменшення ризику цих ускладнень.^{415, 416}

9.2 Спостереження за жінкою

Добре доведено, що жінки, які мають в анамнезі вагітності, ускладнені ЗРП або іншими ускладненнями плацентарного генезу, такими як прееклампсія, мають підвищений ризик майбутніх серцево-судинних захворювань, особливо при ранній маніфестації цих захворювань. У популяційному дослідженні, яке охоплювало понад 100 000 вагітностей і передбачало спостереження за матерями протягом 15–19 років, народження дитини з низькою масою тіла асоціювалось з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця або смерті (скоригований коефіцієнт ризику 1,9; 95% ДІ, 1,5–2,4).⁴¹⁷ Крім того, поєднання ЗРП, прееклампсії і передчасних пологів підвищувало ризик захворювання в сім разів. Для детального огляду існуючих доказів на користь цих асоціацій, їх основних механізмів та рекомендацій щодо подальшого спостереження і стратегій профілактики, будь ласка, зверніться до нещодавно опублікованої ініціативи FIGO з питань довгострокових материнських наслідків ускладнень вагітності та міркувань щодо подальшого спостереження.⁴

9.3 Консультування щодо наступних вагітностей

Найбільш часте та актуальне запитання, яке задають медичним працівникам пари, у яких попередня вагітність була ускладнена ЗРП, стосується ймовірності подібного ускладнення під час наступних вагітностей. Відповідь на це запитання часто є важкою та залежить від кількох факторів, а саме від основного етіологічного чинника, тяжкості та терміну виникнення, а також наявності чи відсутності факторів ризику, які можливо модифікувати (наприклад, захворювання матері або куріння). У випадках ЗРП плацентарного генезу результати патологогістологічного дослідження плаценти можуть надати цінну інформацію, яка може допомогти медичним працівникам у консультуванні пацієток щодо ризику повторення, ролі подальших обстежень та потенційних профілактичних заходів під час наступних вагітностей.

9.3.1 Ризик повторення залежно від тяжкості та терміну виникнення

Більшість даних щодо ризику повторення ускладнень плацентарного генезу, отримано з досліджень, які оцінювали гіпертензивні ускладнення вагітності. У нещодавньому мета-аналізі індивідуальних даних пацієток з 22 досліджень загальний ризик повторення гіпертензивних ускладнень становив 21% і був вищим у жінок, які мали ранній початок гіпертензивних ускладнень.⁴¹⁸ Дані про повторення ЗРП є обмеженими.⁴¹⁹⁻⁴²² У популяційному дослідженні загальна частота повторення ЗРП у жінок, які народили немовля з масою тіла при народженні менше 10-го перцентилля, становила 24% порівняно з 6% у жінок без ЗРП в анамнезі (ВШ 3,9; 95% ДІ, 3,7–4,0). Ризик повторення асоціювався з тяжкістю ЗРП і був підвищеним майже у 6 разів, коли маса тіла немовляти при народженні була нижчою 5 перцентиллю (ВШ 5,7; 95% ДІ, 5,4–6,0).⁴²³ Таким чином, пари із ЗРП під час першої вагітності можуть бути запевнені, що загальний шанс повторення під час наступних вагітностей становить менше 25%. Однак інтерпретація даних обмежена відсутністю розрізнення між конституційно МГВ немовлятами та дітьми, які справді мали затримку росту, оскільки більша частина асоціацій, описаних в цьому дослідженні, могла бути

зумовлена повторним народженням конституційно МГВ дитини. Таким чином, консультування щодо ризику повторення має бути уточненим на основі факторів ризику конкретної пацієнтки, тяжкості ЗРП, яка відображається в термінах виникнення та результатах доплерометрії, наявності преекламсії та результатах патологогістологічного дослідження плаценти.

9.3.2 Ризик повторення залежно від патогістології плаценти

Результати патологогістологічного дослідження плаценти важливі з двох основних причин. По-перше, вони можуть допомогти медичним працівникам у консультуванні пар щодо найбільш ймовірної етіології ЗРП, особливо якщо клінічна картина та результати доплерометрії були непереконливими. По-друге, дослідження плаценти може надати цінну інформацію щодо ризику повторення, оскільки певні типи патологій плаценти пов'язані з відносно високою частотою повторень. Основні типи патологій плаценти, клінічні фенотипи, що асоціюються з цими патологіями, та їхні передбачувані ризики повторення узагальнено в Таблиці 2.⁴²⁴⁻⁴²⁶

Фенотипи та ризики повторення, асоційовані зі специфічними типами патології плаценти

Патологія плаценти	Захворюваність	Характерні ознаки в плаценті	Патолофізіологія	Фенотип	Ризик повторення	Рекомендації щодо обстеження та профілактики при наступній вагітності	Посилання
Материнська судинна мальперфузія (МСМ)	Поширена	Децидуальна артеріопатія, аглютиновані ворсинки, збільшення синцитіальних вузликів, міжворсинчасте відкладення фібрину, інфаркти ворсинок.	Порушення перфузії плаценти внаслідок неглибокої інвазії трофобласта та недостатнього ремоделювання спіральних артерій	Рання або пізня ЗРП, прееклампсія, відшарування плаценти	10–25%	Можна розглянути скринінг на антифосфоліпідні антитіла в окремих випадках тяжкої ранньої ЗРП, коли дослідження плаценти виявляє ознаки тяжкої МСМ, такі як центральні або множинні ділянки інфаркту ворсин. Розгляньте можливість аспіринопрофілактики під час наступної вагітності, особливо при асоціації з прееклампсією	173,425
Плодова судинна мальперфузія (ПСМ)	Відносно поширена	Аваскулярні ворсинки, тромби в хоріальній пластинці або стовбурових ворсинках, обструктивні ураження пуповини.	Найпоширеніші причини: хронічна/періодична обструкція пуповини внаслідок здавлення, обвиття або надмірного закручування судин пуповини. Можливий зв'язок зі спадковою тромбофілією	ЗРП, ураження ЦНС у плода, мертвонародження	Низький	Розгляньте можливість скринінгу новонародженого або жінки на наявність спадкової тромбофілії.	454-456

Патологія плаценти	Захворюваність	Характерні ознаки в плаценті	Патофізіологія	Фенотип	Ризик повторення	Рекомендації щодо обстеження та профілактики при наступній вагітності	Посилання
			сю				
Хронічне запалення							
Віллів невідомої етіології (ВНЕ)	Відносно поширена (5–10% плацент від доношених вагітностей)	Хронічне запалення стромы ворсин, опосередковане Т-клітинами	Материнська реакція відторгнення трансплантації на фетальні антигени в плаценті	Пізня ЗРП, затримка психомоторного розвитку, мертвонародження	10–50%		457-464
Хронічний гістіоцитарний інтервіллезит	Рідкісна	Материнський гістіоцитарний інфільтрат в міжворсинчастому просторі		Повторні викидні, повторна тяжка рання ЗРП, мертвонародження	70–100%	Пропоновані заходи включають преднізолон, гідроксихлорхін, аспірин, низькомолекулярний гепарин. Асоціюється з підвищенням сироваткових рівнів альфа-фетопротеїну та лужної фосфатази.	461, 463, 465-469
Масивне перивіллозне відкладення фібриноїду (інфаркт плацентарної площадки)	Рідкісна	Велика кількість фібриноїдного матриксу навколо ворсинок	Неясна	Повторні викидні, повторна тяжка рання ЗРП, мертвонародження	40–60%	Розгляньте скринінг на антифосфоліпідні антитіла, спадкову тромбофілію. Поодинокі повідомлення про лікування аспірином, гепарином та ВВІГ.	426, 463, 470

9.3.3 Роль скринінгу на тромбофілії

Необхідність обстеження жінок, у яких спостерігалися ускладнення вагітності, плацентарного генезу, на антифосфоліпідний синдром (АФС) залишається предметом дискусії. Хоча консенсусні критерії для антифосфоліпідного синдрому включають передчасні пологи до 34 тижнів через тяжку преєклампсію або ознаки, що відповідають плацентарній недостатності, включно з вагою при народженні менше 10-го перцентилля,⁴²⁷ асоціація антифосфоліпідних антитіл із цими станами є відносно слабкою і

суперечливою, особливо для ЗРП.⁴²⁸⁻⁴³⁰ Крім того, хоча деякі медичні працівники рекомендують лікування НМГ під час вагітності жінкам з АФС та попередніми передчасними пологами через ускладнення плацентарного генезу, ця практика здебільшого екстраполюється на жінок з АФС та повторними втратами вагітності, для яких є певні докази на користь НМГ.⁴³¹⁻⁴³³ Однак єдине дослідження НМГ у жінок із АФС і ускладненнями плацентарного генезу в анамнезі (дослідження FRUIT), не виявило доказів того, що НМГ покращують наслідки в цих випадках.⁴³⁴ Враховуючи вищезазначене, наразі недостатньо доказів, які б виправдовували рутинний скринінг на антифосфоліпідні антитіла у жінок із ЗРП в анамнезі.⁴³⁵ Однак скринінг на антифосфоліпідні антитіла рекомендований жінкам з тромбоемболією або повторними втратами вагітності в анамнезі (або ≥ 1 випадку пізньої втрати плода), і його можна розглядати в окремих випадках у жінок з тяжкою ЗРП в анамнезі, пов'язаною з тяжким раннім початком прееклампсії, коли дослідження плаценти демонструє ознаки вираженої материнської судинної мальперфузії, особливо центральні або множинні ділянки інфаркту ворсинок, спричинені множинними тромбозами спіральних артерій.

Ведення жінок, у яких встановлено діагноз АФС на підставі ускладнень плацентарного генезу в анамнезі також є предметом дискусій. Грунтуючись на вищезазначених даних дослідження FRUIT, дехто рекомендує у цій ситуації лікування тільки аспірином,⁴³⁶ тоді як інші рекомендують або спостереження, або НМГ антенатально та у післяпологовому періоді.⁴³⁷ Спираючись на наявні докази, ми рекомендуємо лікування тільки аспірином, і пропонуємо розглядати НМГ лише в окремих випадках, наприклад для жінок, у яких ускладнення виникли повторно, незважаючи на лікування аспірином (невдача профілактики аспірином).

Висновки є більш чіткими для спадкових тромбофілій. Більшість проспективних досліджень не виявили значної асоціації між спадковими тромбофіліями та ускладненнями плацентарного генезу.⁴³⁸⁻⁴⁴³ Крім того, дослідження TIRPS і FRUIT не виявили користі від НМГ у жінок з тромбофіліями та ускладненнями вагітності плацентарного генезу.^{444,445} Ці висновки були підтвержені нещодавнім мета-аналізом індивідуальних даних пацієнток, який виявив відсутність переваг від НМГ у зниженні ризику повторення ускладнень плацентарного генезу, у тому числі у жінок з тромбофілією.¹⁴⁰ Таким чином, немає показань для рутинного скринінгу на спадкові тромбофілії у жінок з попередньою ЗРП.^{446,447}

9.3.4 Преконцепційне консультування та ведення наступної вагітності

Враховуючи значний ризик повторення ЗРП, слід докласти зусиль для зменшення цього ризику під час майбутніх вагітностей.⁴⁴⁸ Модифіковані фактори ризику ЗРП, такі як куріння або поганий харчовий статус, слід ідентифікувати якомога раніше та відповідним чином змінити, як описано в розділі 5.5.1.

Є певні докази того, що застосування аспірину може знизити ризик ЗРП. Однак, як описано в розділі 5.5.2, більшість наявних даних зосереджена на профілактиці прееклампсії як первинного результату у жінок із високим ризиком прееклампсії, а запобігання ЗРП вважається вторинним результатом.

Дані щодо профілактики повторення ЗРП у жінок із ЗРП в анамнезі обмежені.⁴⁴⁹ Тому деякі автори рекомендують призначати аспірин жінкам із ЗРП в анамнезі, лише якщо вони мають фактори ризику прееклампсії під час наступної вагітності.⁴⁵⁰ Проте, враховуючи безпеку аспірину і збіг у патогенезі прееклампсії та ЗРП, ми вважаємо доцільним рекомендувати аспірин жінкам, які мали ЗРП плацентарного генезу під час попередньої вагітності, з використанням того самого режиму призначення аспірину, що і для профілактики прееклампсії. Цю рекомендацію поділяє більшість професійних товариств.¹³⁴

Дані про роль НМГ у запобіганні повторних ускладнень плацентарного генезу, включаючи ЗРП, є суперечливими, і це питання розглядалось в розділі 5.5.2. На основі наявних даних терапію НМГ не слід застосовувати жінкам із ЗРП в анамнезі, за винятком дослідницьких умов.

Враховуючи зв'язок недостатнього набору маси тіла під час вагітності з ЗРП, ми рекомендуємо контролювати приріст ваги та інформувати жінок про її цільовий діапазон, як описано в розділі 5.5.1. Інші втручання, такі як ліжковий режим або харчові добавки, мають недоведену користь і не повинні пропонуватися рутинно.^{451,452} Ризик повторення можна додатково стратифікувати на ранніх термінах вагітності за допомогою пренатального скринінгу з визначенням біохімічних маркерів (РАРР-А, β-ХГЛ, альфа-фетопротеїн і PIGF), а також шляхом доплерометрії маткових артерій, як описано в розділі 5. У зв'язку з підвищеним ризиком повторення, вагітних жінок із ЗРП в анамнезі слід вести в клініці для вагітних високого ризику і надавати більш ретельний антенатальний догляд, включаючи ретельний моніторинг росту плода та артеріального тиску матері.⁴⁵³

9.4 Рекомендації

FIGO рекомендує наступне для післяпологової оцінки та консультування щодо наступних вагітностей у жінок із ЗРП в анамнезі		
Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендацій
1. Немовлята із затримкою росту мають підвищений ризик ранньої та віддаленої захворюваності, і тому вимагають більш ретельного постнатального спостереження, ніж немовлята з нормальним ростом.	⊕⊕○○	Сильні
2. Жінки з ускладненнями вагітності плацентарного генезу в анамнезі, включаючи ЗРП, мають підвищений ризик серцево-судинної захворюваності в майбутньому, і їм слід рекомендувати профілактичні стратегії, які детально розглянуто в ініціативі FIGO з питань довгострокових материнських наслідків ускладнень вагітності та міркувань щодо подальшого спостереження. ⁴	⊕⊕⊕○	Сильні

3.Жінок із ЗРП в анамнезі слід проконсультувати щодо ризику повторення в залежності від терміну виникнення, тяжкості ЗРП та результатів патологогістологічного дослідження плаценти.	⊕⊕○○	Сильні
4.Жінкам із ЗРП в анамнезі не слід проводити рутинний скринінг на антифосфоліпідні антитіла за відсутності тромбоемболії або втрат вагітності в анамнезі.	⊕⊕⊕○	Сильні
5.Скринінг на спадкові тромбофілії у жінок із ЗРП в анамнезі не відіграє жодної ролі.	⊕⊕⊕○	Сильні
6. Наступні профілактичні заходи рекомендуються жінкам, які мають ЗРП плацентарного генезу в анамнезі або підвищений ризик прееклампсії: припинення куріння, прийом аспірину в дозі 100–150 мг увечері, починаючи з 12–16 тижнів вагітності.	⊕⊕○○	Сильні
7.НМГ не рекомендовані для профілактики ЗРП у жінок із ЗРП плацентарного генезу в анамнезі.	⊕⊕⊕○	Сильні
8. У жінок з АФС та ЗРП плацентарного генезу в анамнезі, в окремих випадках можна розглянути застосування НМГ, наприклад у разі повторного виникнення ускладнень, незважаючи на лікування аспірином (невдача профілактики аспірином)	⊕⊕○○	Слабкі
9.Жінкам із ЗРП в анамнезі має проводитись ретельне спостереження за ростом плода, починаючи з 24–28 тижнів.	⊕⊕⊕○	Сильні

10. Резюме та напрямки подальших досліджень

ЗРП є важливою причиною мертвородження, неонатальної смертності, короткострокової і віддаленої неонатальної захворюваності. Раннє прогнозування, стратегії профілактики, своєчасне встановлення діагнозу, а також ведення з використанням стандартизованого протоколу для визначення належного моніторингу та терміну розродження можуть зменшити ризик мертвородження та покращити перинатальні наслідки при вагітності, ускладненій ЗРП.

Подальші дослідження мають бути зосереджені на розробці нових методів оцінки стану плода, які зможуть підвищити точність прогнозування погіршення стану плода і, таким чином, дозволять оптимізувати терміни розродження плодів з ЗРП, а також на новітніх методах лікування, які зможуть покращити функцію плаценти у випадках ЗРП плацентарного генезу, і, таким чином, відстрочити розродження у випадках ранньої ЗРП.

Літературні джерела

FIGO initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction, 2020

1. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333-339.
2. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333-337.
3. Visser GHA, Nicholson WK, Barnea ER, et al. FIGO position paper on reference charts for fetal growth and size at birth: Which one to use? *Int J Gynecol Obstet.* 2020 Nov 28. [Epub ahead of print].
4. Sheiner E, Kapur A, Retnakaran R, et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) postpregnancy initiative: long-term maternal implications of pregnancy complications—follow-up considerations. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;147(Suppl 1):1-31.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926.
6. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:605-614.
7. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-406.
8. Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: a systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(2):153-166.
9. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):44-50.
10. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(5):501-514.
11. Baschat AA. Neurodevelopment after fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):136-142.
12. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after in-utero growth restriction: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135(1):126-141.
13. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG.* 2015;122(8):1062-1072.
14. Melamed N, Asztalos E, Murphy K, et al. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ Open.* 2019;9(9):e031197.
15. Crispi F, Miranda J, Gratacos E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S869-S879.
16. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98.

17. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-on-set and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):117-128.
18. Aviram A, Sherman C, Kingdom J, Zaltz A, Barrett J, Melamed N. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(3):365-373.
19. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(1):34-40.
20. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):228-235.
21. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061-1077.
22. Hirsch L, Yogev Y. Pregnancy: impact of maternal nutrition on in-utero fetal growth. *World Rev Nutr Diet.* 2018;117:151-164.
23. Yogev Y, Hirsch L. Pregnancy: impact of maternal nutrition on in-utero fetal growth. *World Rev Nutr Diet.* 2014;109:101-108.
24. Ghaly A, Maki Y, Nygard K, Hammond R, Hardy DB, Richardson BS. Maternal nutrient restriction in guinea pigs leads to fetal growth restriction with increased brain apoptosis. *Pediatric Res.* 2019;85(1):105-112.
25. Liu Y, Li H, Sha Q, et al. Effects of maternal undernutrition on the growth, development and antioxidant status of ovine placental subtypes during late pregnancy. *Theriogenology.* 2018;110:96-102.
26. Papathakis PC, Singh LN, Manary MJ. How maternal malnutrition affects linear growth and development in the offspring. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;435:40-47.
27. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):495-504.
28. Stangret A, Wnuk A, Szewczyk G, Pyzlak M, Szukiewicz D. Maternal hemoglobin concentration and hematocrit values may affect fetus development by influencing placental angiogenesis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(2):199-204.
29. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S745-S761.
30. Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR, Windrim RC, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S803-S817.
31. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(1):81-98.
32. Gluck O, Schreiber L, Marciano A, Mizrachi Y, Bar J, Kovo M. Pregnancy outcome and placental pathology in small for gestational age neonates in relation to the severity of their growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(9):1468-1473.
33. Bos M, Harris-Mostert E, van der Meeren LE, et al. Clinical outcomes in chronic intervillitis of unknown etiology. *Placenta.* 2020;91:19-23.
34. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):547-555.
35. Borrell A, Grande M, Pauta M, Rodriguez-Revenga L, Figueras F. Chromosomal microarray analysis in fetuses with growth restriction and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(1):1-9.

36. Sagi-Dain L, Peleg A, Sagi S. Risk for chromosomal aberrations in apparently isolated intrauterine growth restriction: a systematic review. *Prenatal Diagn.* 2017;37(11):1061-1066.
37. Borrell A, Grande M, Meler E, et al. Genomic microarray in fetuses with early growth restriction: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther.* 2017;42(3):174-180.
38. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988;82(1):83-90.
39. Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M. IUGR and infections. *Early Hum Dev.* 2014;90(Suppl 1):S42-44.
40. Crino JP, Driggers RW. Ultrasound findings associated with ante-partum viral infection. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(1):106-121.
41. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:97-107.
42. Accrombessi M, Zeitlin J, Massougbojji A, Cot M, Briand V. What do we know about risk factors for fetal growth restriction in Africa at the time of sustainable development goals? A Scoping Review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32(2):184-196.
43. Platt DJ, Miner JJ. Consequences of congenital Zika virus infection. *Curr Opin Virol.* 2017;27:1-7.
44. Mandelbrot L. Fetal varicella – diagnosis, management, and outcome. *Prenatal Diagn.* 2012;32(6):511-518.
45. Seitz J, Morales-Prieto DM, Favaro RR, Schneider H, Markert UR. Molecular principles of intrauterine growth restriction in plasmodium falciparum infection. *Front Endocrinol.* 2019;10:98.
46. Umbers AJ, Aitken EH, Rogerson SJ. Malaria in pregnancy: small babies, big problem. *Trends Parasitol.* 2011;27(4):168-175.
47. Yoon I, Slesinger TL. Radiation exposure in pregnancy. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020.*
48. Ganapathy V. Drugs of abuse and human placenta. *Life Sci.* 2011;88(21–22):926-930.
49. Holbrook BD, Rayburn WF. Teratogenic risks from exposure to illicit drugs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(2):229-239.
50. Carter RC, Jacobson JL, Moltano CD, Dodge NC, Meintjes EM, Jacobson SW. Fetal alcohol growth restriction and cognitive impairment. *Pediatrics.* 2016;138(2):e20160775.
51. Basso O, Wilcox AJ, Weinberg CR. Birth weight and mortality: causality or confounding? *Am J Epidemiol.* 2006;164(4):303-311.
52. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011;377(9774):1331-1340.
53. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ.* 2013;346:f108.
54. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):318.e311-318e316.
55. Kady SM, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(3):397-410.
56. Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, et al. Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study. *PLoS Med.* 2014;11(4):e1001633.
57. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999;340(16):1234-1238.

58. Hiersch L, Lipworth H, Kingdom J, Barrett J, Melamed N. Identification of the optimal growth chart and threshold for the prediction of antepartum stillbirth. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Aug 14. [Epub ahead of print].
59. Temming LA, Dicke JM, Stout MJ, et al. Early second-trimester fetal growth restriction and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):865-869.
60. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth re-striction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;38:48-58.
61. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):946-953.
62. Maulik D, Frances Evans J, Ragolia L. Fetal growth restriction: pathogenic mechanisms. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):219-227.
63. Proctor LK, Kfoury J, Hiersch L, et al. Association between hyper-tensive disorders and fetal growth restriction in twin compared with singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):251.e1-251.e8 .
64. Ananth CV, Oyelese Y, Prasad V, Getahun D, Smulian JC. Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128 (1-2) :15 -21 .
65. Hiersch L, Shinar S, Melamed N, et al. Recurrent placenta-mediated complications in women with three consecutive deliveries. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):416-421.
66. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):28.e1-8 .
67. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):257-269.
68. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):253-261.
69. Cavallaro A, Veglia M, Svirko E, Vannuccini S, Volpe G, Impey L. Using fetal abdominal circumference growth velocity in the prediction of adverse outcome in near-term small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(4):494-500.
70. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(24):4037-4048.
71. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10 :67-83.
72. Flamant C, Gascoin G. Short-term outcome and small for gestational age newborn management [in French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013;42(8):985-995.
73. Figueras F, Oros D, Cruz-Martinez R, et al. Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. *Pediatrics*. 2009;124(5):e934-941.
74. Eixarch E, Meler E, Iraola A, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(7):894-899.
75. Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, et al. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(2):201-206.
76. Figueras F, Cruz-Martinez R, Sanz-Cortes M, et al. Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(3):288-294.

77. Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargallo N, Padilla N, Amat-Roldan I, Gratacos E. Abnormal brain microstructure and metabolism in small-for-gestational-age term fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(2):159-165.
78. Padilla N, Falcon C, Sanz-Cortes M, et al. Differential effects of in-utero growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res.* 2011;1382:98-108.
79. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):270-283.
80. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341(8850):938-941.
81. Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijnsens B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(2):121.e1-9.
82. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Mastorakos G. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:138-147.
83. Poon LC, Karagiannis G, Staboulidou I, Shafiei A, Nicolaides KH. Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates. *Prenatal Diagn.* 2011;31(1):58-65.
84. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol.* 2006;23(5):325-328.
85. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD; Knowledge Synthesis Group. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol.* 2011;40(1):65-101.
86. Jaddoe VW, Bakker R, Hofman A, et al. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the risk of low birth weight and preterm birth. The Generation R Study. *Ann Epidemiol.* 2007;17(10):834-840.
87. McCowan LM, Dekker GA, Chan E, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ.* 2009;338:b1081.
88. Gouin K, Murphy K, Shah PS. Knowledge Synthesis Group on Determinants of Low Birth W, Preterm B: Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):340.e1-12.
89. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):551-563.
90. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol.* 2000;5(3):231-241.
91. Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131(3):219-225.
92. Smith GC. First trimester origins of fetal growth impairment. *Semin Perinatol.* 2004;28(1):41-50.
93. Smith GCS. Universal screening for foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:16-28.
94. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenatal Diagn.* 2017;37(3):253-265.

95. Gaccioli F, Aye I, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S725-S737.
96. Lesmes C, Gallo DM, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal serum biochemical markers at 19–24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):341-349.
97. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of antepartum stillbirth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. *BJOG.* 2007;114(6):705-714.
98. Proctor LK, Toal M, Keating S, et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):274-282.
99. Benn PA, Horne D, Briganti S, Rodis JF, Clive JM. Elevated second-trimester maternal serum hCG alone or in combination with elevated alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):217-222.
100. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda).* 2009;24:147-158.
101. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, et al. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2007;109(6):1316-1324.
102. Erez O, Romero R, Espinoza J, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(5):279-287.
103. Poon LC, Zaragoza E, Akolekar R, Anagnostopoulos E, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor (PlGF) in small for gestational age pregnancy at 11(+0) to 13(+6) weeks of gestation. *Prenatal Diagn.* 2008;28(12):1110-1115.
104. Cowans NJ, Stamatopoulou A, Matwejew E, von Kaisenberg CS, Spencer K. First-trimester placental growth factor as a marker for hypertensive disorders and SGA. *Prenatal Diagn.* 2010;30(6):565-570.
105. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-658.
106. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *New Engl J Med.* 2016;374(1):13-22.
107. Levytska K, Higgins M, Keating S, et al. Placental pathology in relation to uterine artery doppler findings in pregnancies with severe intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery doppler changes. *Am J Perinatol.* 2017;34(5):451-457.
108. Toal M, Keating S, Machin G, et al. Determinants of adverse perinatal outcome in high-risk women with abnormal uterine artery Doppler images. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(3):330.e1-7.
109. Lesmes C, Gallo DM, Saiid Y, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 19–24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):332-340.
110. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178(6):701-711.

111. Drouin O, Boutin A, Paquette K, et al. First-trimester uterine artery doppler for the prediction of SGA at birth: the great obstetrical syndromes study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(12):1592-1599.
112. Rodriguez A, Tuuli MG, Odibo AO. First-, second-, and third-trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Clin Lab Med.* 2016;36(2):331-351.
113. Moloney A, Hladunewich M, Manly E, et al. The predictive value of sonographic placental markers for adverse pregnancy outcome in women with chronic kidney disease. *Pregnancy Hypertens.* 2020;20:27-35.
114. Viero S, Chaddha V, Alkazaleh F, et al. Prognostic value of placental ultrasound in pregnancies complicated by absent end-diastolic flow velocity in the umbilical arteries. *Placenta.* 2004;25(8-9):735-741.
115. Proctor LK, Whittle WL, Keating S, Viero S, Kingdom JC. Pathologic basis of echogenic cystic lesions in the human placenta: role of ultrasound-guided wire localization. *Placenta.* 2010;31(12):1111-1115.
116. Porat S, Fitzgerald B, Wright E, Keating S, Kingdom JC. Placental hyperinflation and the risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(3):315-321.
117. Florido J, Ocon O, del Castillo L, et al. Analysis of measurement process of placental volume in early pregnancy: an interobserver reliability study. *J Perinat Med.* 2014;42(5):559-564.
118. Burstein E, Sheiner E, Hershkovitz R. Three-dimensional placental volume measurements between 11 and 13 weeks' gestation. *Am J Perinatol.* 2009;26(2):169-171.
119. Farina A. Systematic review on first trimester three-dimensional placental volumetry predicting small for gestational age infants. *Prenatal Diagn.* 2016;36(2):135-141.
120. Hafner E, Metzenbauer M, Hofinger D, et al. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):652-657.
121. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, et al. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):349-356.
122. McCowan LM, Thompson JM, Taylor RS, et al. Prediction of small for gestational age infants in healthy nulliparous women using clinical and ultrasound risk factors combined with early pregnancy biomarkers. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169311.
123. Grivell R, Dodd J, Robinson J. The prevention and treatment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(6):795-807.
124. Cedergren M. Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;93(3):269-274.
125. Rasmussen KM, Yaktine AL, eds. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Washington, DC: National Academies Press (US); 2009.
126. Cedergren MI. Optimal gestational weight gain for body mass index categories. *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):759-764.
127. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD001055.
128. Tobacco and nicotine cessation during pregnancy: ACOG Committee opinion, number 807. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):e221-e229.
129. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA.* 1984;252(14):1875-1879.

130. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *New Engl J Med.* 2017;377(7):613-622.
131. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):121-128.e2.
132. Roberge S, Nicolaides 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(2):110-120.e6.
133. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):260-279.
134. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S855-S868.
135. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1375-1383.
136. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci.* 2015;2015:507151.
137. Yinon Y, Ben Meir E, Margolis L, et al. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. *Placenta.* 2015;36(2):121-124.
138. Oberkersch R, Attorresi AI, Calabrese GC. Low-molecular-weight heparin inhibition in classical complement activation pathway during pregnancy. *Thromb Res.* 2010;125(5):e240-245.
139. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood.* 2014;123(6):822-828.
140. Rodger MA, Gris J-C, de Vries JIP, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2016;388(10060):2629-2641.
141. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):296.e1-296.e14.
142. McLaughlin K, Scholten RR, Parker JD, Ferrazzi E, Kingdom JCP. Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next? *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(4):673-678.
143. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG practice bulletin no. 204: fetal growth restrictions *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e97-e109.
144. Morse K, Williams A, Gardosi J. Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(6):809-818.
145. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Gravett MG, et al. International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: prospective cohort study in eight countries. *BMJ.* 2016;355:i5662.
146. Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(5):708-712.
147. Knox AJ, Sadler L, Pattison NS, Mantell CD, Mullins P. An obstetric scoring system: its development and application in obstetric management. *Obstet Gynecol.* 1993;81(2):195-199.

148. Azziz R, Smith S, Fabro S. The development and use of a standard symphysial-fundal height growth curve in the prediction of small for gestational age neonates. *Int J Gynecol Obstet.* 1988;26(1):81-87.
149. Belizan JM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, De Vicurna LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;131(6):643-646.
150. Calvert JP, Crean EE, Newcombe RG, Pearson JF. Antenatal screening by measurement of symphysis-fundus height. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285(6345):846-849.
151. Challis K, Osman NB, Nystrom L, Nordahl G, Bergstrom S. Symphysis-fundal height growth chart of an obstetric cohort of 817 Mozambican women with ultrasound-dated singleton pregnancies. *Trop Med Int Health.* 2002;7(8):678-684.
152. Ebite LE, Ebeigbe PN, Igbigbi P, Akpuaka FC. Symphysiofundal height growth curve and growth velocity in pregnant women in a Nigerian community. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(7):605-608.
153. Hakansson A, Aberg A, Nyberg P, Schersten B. A new symphy-sis-fundus height growth chart based on a well defined female population with ultrasound-dated singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74(9):682-686.
154. Jensen OH, Larsen S. Evaluation of symphysis-fundus measurements and weighing during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(1):13-16.
155. Pay AS, Wiik J, Backe B, Jacobsson B, Strandell A, Klovning A. Symphysis-fundus height measurement to predict small-for-gestational-age status at birth: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:22.
156. Pay ASD, Froen JF, Staff AC, Jacobsson B, Gjessing HK. Symphysis-fundus measurement – the predictive value of a new reference curve. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2017;137(10):717-720.
157. Robert Peter J, Ho JJ, Valliapan J, Sivasangari S. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):CD008136.
158. Goto E. Prediction of low birthweight and small for gestational age from symphysis-fundal height mainly in developing countries: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67(12):999-1005.
159. Griffiths A, Pinto A, Margarit L. A survey of methods used to measure symphysis fundal height. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(7):692-694.
160. Salomon LJ, Alfirovic Z, Da Silva CF, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):715-723.
161. Melamed N, Yogev Y, Meizner I, Mashiach R, Bardin R, Ben-Haroush A. Sonographic fetal weight estimation: which model should be used? *J Ultrasound Med.* 2009;28(5):617-629.
162. Nahum GG, Stanislaw H. Ultrasonographic prediction of term birth weight: how accurate is it? *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):566-574.
163. Stanislaw H, Nahum GG. Accuracy of birth weight prediction methods. *J Reprod Med.* 2008;53(3):238-239; author reply 239.
164. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):80-89.
165. Milner J, Arezina J. The accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in comparison to birth weight: a systematic review. *Ultrasound.* 2018;26(1):32-41.
166. Melamed N, Ben-Haroush A, Meizner I, Mashiach R, Glezerman M, Yogev Y. Accuracy of sonographic weight estimation as a function of fetal sex. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):67-73.

167. Melamed N, Ben-Haroush A, Meizner I, Mashiach R, Yogeve Y, Pardo J. Accuracy of sonographic fetal weight estimation: a matter of presentation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(4): 418-424.
168. Melamed N, Yogeve Y, Meizner I, Mashiach R, Pardo J, Ben-Haroush A. Prediction of fetal macrosomia: effect of sonographic fetal weight-estimation model and threshold used. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):74-81.
169. Melamed N, Yogeve Y, Ben-Haroush A, Meizner I, Mashiach R, Glezerman M. Does use of a sex-specific model improve the accuracy of sonographic weight estimation? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(5):549-557.
170. Melamed N, Yogeve Y, Linder N, et al. Role of fetal length in the prediction of fetal weight. *J Ultrasound Med.* 2012;31(5):687-694.
171. Melamed N, Ryan G, Windrim R, Toi A, Kingdom J. Choice of formula and accuracy of fetal weight estimation in small-for-gestational-age fetuses. *J Ultrasound Med.* 2016;35(1):71-82.
172. Expert Panel on Women's Imaging, Shipp TD, Zelop CM, et al. ACR Appropriateness Criteria© growth disturbances-risk of fetal growth restriction. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(5S):S116-S125.
173. Lausman A, Kingdom J; Maternal Fetal Medicine C. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(8):741-748.
174. Bakalis S, Cao K, Johal N, Cuckow P, Pandya P. The value of the routine third trimester ultrasound scan in antenatal care: Problems with guidance and outdated data in a highly technological field. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;245:51-55.
175. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):258-264.
176. Ray CL, Grange G. Routine third trimester ultrasound in low risk pregnancy confers no benefit!: AGAINST: Arguments for a routine third trimester ultrasound: what the meta-analysis does not show!. *BJOG.* 2016;123(7):1122.
177. Thornton J. Routine third trimester ultrasound in low risk pregnancy confers no benefit!: FOR: The benefits of routine third-trimester scanning are less clear cut. *BJOG.* 2016;123(7):1121.
178. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(6):CD001451.
179. Ashimi Balogun O, Sibai BM, Pedroza C, Blackwell SC, Barrett TL, Chauhan SP. Serial third-trimester ultrasonography compared with routine care in uncomplicated pregnancies: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2018;132(6):1358-1367.
180. Skrastad RB, Eik-Nes SH, Sviggum O, et al. A randomized controlled trial of third-trimester routine ultrasound in a non-selected population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(12):1353-1360.
181. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet.* 2015;386(10008):2089-2097.
182. Hirsch L, Melamed N. Fetal growth velocity and body proportion in the assessment of growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):pp. S700–S711.e1.
183. Miranda J, Rodriguez-Lopez M, Triunfo S, et al. Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight vs a combined screening model in the third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(5):603-611.
184. De Castro H, Ciobanu A, Formuso C, Akolekar R, Nicolaides KH. Value of routine ultrasound examination at 35–37 weeks' gestation in diagnosis of non-cephalic presentation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(2):248-256.

185. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *New Engl J Med.* 1993;329(12):821-827.
186. Ficara A, Syngelaki A, Hammami A, Akolekar R, Nicolaides KH. Value of routine ultrasound examination at 35–37 weeks' gestation in diagnosis of fetal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):75-80.
187. Ciobanu A, Rouvali A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35–37 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):486.e1-486.e11.
188. Martinez-Portilla RJ, Caradeux J, Meler E, Lip-Sosa DL, Sotiriadis A, Figueras F. Third-trimester uterine-artery Doppler for prediction of adverse outcome in late small-for-gestational-age fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;55(5):575-585.
189. Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorghiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(4):430-441.
190. Katz J, Wu LA, Mullany LC, et al. Prevalence of small-for-gestational-age and its mortality risk varies by choice of birth-weight-for-gestation reference population. *PLoS One.* 2014;9(3):e92074.
191. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Buvat I, Ville Y. The impact of choice of reference charts and equations on the assessment of fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):559-565.
192. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-168.
193. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991;181(1):129-133.
194. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):869-879.
195. Villar J, Papageorghiou AT, Pang R, et al. The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):781-792.
196. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):478-486.
197. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, et al. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002220.
198. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):449.e41-449.e41.
199. Tarca AL, Romero R, Gudicha DW, et al. A new customized fetal growth standard for African American women: the PRB/NICHD Detroit study. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):pp. S679–S691. e4.
200. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet.* 1992;339(8788):283-287.
201. 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.

202. Deter RL. Individualized growth assessment predicts birth weight accurately. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(2):156-157.
203. Deter RL, Levytska K, Melamed N, Lee W, Kingdom JC. Classifying neonatal growth outcomes: use of birth weight, placental evaluation and individualized growth assessment. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):3939-3949.
204. Deter RL, Lee W, Yeo L, et al. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S656-S678.
205. Gardosi J. Fetal growth and ethnic variation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):773-774.
206. Albert PS, Grantz KL. Fetal growth and ethnic variation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):773.
207. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76-85.
208. Kiserud T, Benachi A, Hecher K, et al. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S619-S629.
209. Cheng Y, Leung TY, Lao T, Chan YM, Sahota DS. Impact of replacing Chinese ethnicity-specific fetal biometry charts with the INTERGROWTH-21(st) standard. *BJOG.* 2016;123(Suppl 3):48-55.
210. Poon LC, Tan MY, Yerlikaya G, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(5):602-606.
211. Anderson NH, Sadler LC, McKinlay CJD, McCowan LME. INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(4):509.e1-509.e7.
212. Melamed N, Ray JG, Shah PS, Berger H, Kingdom JC. Should we use customized fetal growth percentiles in urban Canada? *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(2):164-170.
213. Gardosi J. Customized charts and their role in identifying pregnancies at risk because of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(5):408-415.
214. Francis A, Hugh O, Gardosi J. Customized vs INTERGROWTH- 21(st) standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S692-S699.
215. Pritchard N, Lindquist A, Siqueira IDA, Walker SP, Permezel M. INTERGROWTH-21st compared with GROW customized centiles in the detection of adverse perinatal outcomes at term. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(6):961-966.
216. Ego A, Subtil D, Grange G, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):1042-1049.
217. Sovio U, Smith GCS. The effect of customization and use of a fetal growth standard on the association between birthweight percentile and adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S738-S744.
218. Hutcheon JA, Walker M, Platt RW. Assessing the value of customized birth weight percentiles. *Am J Epidemiol.* 2011;173(4):459-467.
219. Hutcheon J. Do customized birth weight charts add anything but complexity to the assessment of fetal growth? *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(2):107-109.
220. Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet.* 2011;377(9780):1855-1861.

221. Pritchard NL, Hiscock RJ, Lockie E, et al. Identification of the optimal growth charts for use in a preterm population: An Australian state-wide retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(10):e1002923.
222. Hirsch L, Okby R, Freeman H, et al. Differences in fetal growth patterns between twins and singletons. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(15):2546-2555.
223. Grantz KL, Grewal J, Albert PS, et al. Dichorionic twin trajectories: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):221.e1-221.e16.
224. Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(4):613-623.
225. Stirrup OT, Khalil A, D'Antonio F, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Fetal growth reference ranges in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):301-307.
226. Gielen M, Lindsey PJ, Derom C, et al. Twin-specific intrauterine 'growth' charts based on cross-sectional birthweight data. *Twin Res Hum Genet.* 2008;11(2):224-235.
227. Mendez-Figueroa H, Truong VTT, Pedroza C, Chauhan SP. Growth among twins: use of singleton versus twin-specific growth nomograms. *Am J Perinatol.* 2018;35(2):184-191.
228. Bleker OP, Wolf H, Oosting J. The placental cause of fetal growth retardation in twin gestations. *Acta Genet Med Gemellol.* 1995;44(2):103-106.
229. Vatnick I, Schoknecht PA, Darrigrand R, Bell AW. Growth and metabolism of the placenta after unilateral fetectomy in twin pregnant ewes. *J Dev Physiol.* 1991;15(6):351-356.
230. Liao AW, Brizot Mde L, Kang HJ, Assuncao RA, Zugaib M. Longitudinal reference ranges for fetal ultrasound biometry in twin pregnancies. *Clinics.* 2012;67(5):451-455.
231. Muhlhausler BS, Hancock SN, Bloomfield FH, Harding R. Are twins growth restricted? *Pediatr Res.* 2011;70(2):117-122.
232. Doom EC, Delbaere I, Martens G, Temmerman M. Birth weight for gestational age among Flemish twin population. *Facts Views Vis Obgyn.* 2012;4(1):42-49.
233. Dollberg S, Haklai Z, Mimouni FB, Gorfein I, Gordon ES. Birth weight standards in the live-born population in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2005;7(5):311-314.
234. Min S-J, Luke B, Gillespie B, et al. Birth weight references for twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1250-1257.
235. Ong S, Lim MN, Fitzmaurice A, Campbell D, Smith AP, Smith N. The creation of twin centile curves for size. *BJOG.* 2002;109(7):753-758.
236. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Role of ultrasound in the management of twin pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;144(3):338-339.
237. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice bulletin no. 169: multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e131-e146.
238. Morin L, Lim KN. 260-Ultrasound in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(10):e398-e411.
239. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, et al. ISUOG practice guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):247-263.
240. Alexander JM, Hammond KR, Steinkampf MP. Multifetal reduction of high-order multiple pregnancy: comparison of obstetrical outcome with nonreduced twin gestations. *Fertil Steril.* 1995;64(6):1201-1203.

241. Begum G, Stevens A, Smith EB, et al. Epigenetic changes in fetal hypothalamic energy regulating pathways are associated with maternal undernutrition and twinning. *FASEB J*. 2012;26(4):1694-1703.
242. Tsai PC, Van Dongen J, Tan Q, et al. DNA methylation changes in the IGF1R gene in birth weight discordant adult monozygotic twins. *Twin Res Hum Genet*. 2015;18(6):635-646.
243. Williams-Wyss O, Zhang S, MacLaughlin SM, et al. Embryo number and periconceptual undernutrition in the sheep have differential effects on adrenal epigenotype, growth, and development. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;307(2):E141-150.
244. Kalafat E, Sebghati M, Thilaganathan B, Khalil A; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Predictive accuracy of Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) chorionicity-specific twin growth charts for stillbirth: a validation study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(2):193-199.
245. Odibo AO, McDonald RE, Stamilio DM, Ural SH, Macones GA. Perinatal outcomes in growth-restricted twins compared with age-matched growth-restricted singletons. *Am J Perinatol*. 2005;22(5):269-273.
246. Joseph KS, Fahey J, Platt RW, et al. An outcome-based approach for the creation of fetal growth standards: do singletons and twins need separate standards? *Am J Epidemiol*. 2009;169(5):616-624.
247. Herlihy N, Odom E, Cohen N, Stroustrup A, Rebarber A, Fox NS. Long-term outcomes of small for gestational age twins born at 34 weeks or later. *Am J Perinatol*. 2018;35(3):254-261.
248. Kibel M, Kahn M, Sherman C, et al. Placental abnormalities differ between small for gestational age fetuses in dichorionic twin and singleton pregnancies. *Placenta*. 2017;60:28-35.
249. Barber E, Weiner E, Feldstein O, et al. The differences in placental pathology and neonatal outcome in singleton vs. twin gestation complicated by small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(6):1107-1114.
250. D'Antonio F, Odibo AO, Prefumo F, et al. Weight discordance and perinatal mortality in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(1):11-23.
251. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186287.
252. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):558.e1-7.
253. Shamu S, Abrahams N, Temmerman M, Musekiwa A, Zarowsky C. A systematic review of African studies on intimate partner violence against pregnant women: prevalence and risk factors. *PLoS One*. 2011;6(3):e17591.
254. Felker-Kantor E, Wallace M, Theall K. Living in violence: Neighborhood domestic violence and small for gestational age births. *Health Place*. 2017;46:130-136.
255. Saccone G, Berghella V, Sarno L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):225-234.
256. Yee LM, Silver RM, Haas DM, et al. Quality of periconceptual dietary intake and maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):121.e1-121.e8.
257. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013;382(9890):427-451.
258. Luke S, Kirby RS. Timing of maternal tobacco exposure, hypertension, and risk of singleton small-for-gestational age infants. *Am J Perinatol*. 2018;35(3):215-219.

259. Tong VT, England LJ, Rockhill KM, D'Angelo DV. Risks of preterm delivery and small for gestational age infants: effects of nondaily and low-intensity daily smoking during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31(2):144-148.
260. Mahendru AA, Daemen A, Everett TR, et al. Impact of ovulation and implantation timing on first-trimester crown-rump length and gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(6): 630-635.
261. Saito M, Yazawa K, Hashiguchi A, Kumasaka T, Nishi N, Kato K. Time of ovulation and prolonged pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112(1):31-38.
262. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5–18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology.* 1992;182(2): 501-505.
263. Daya S. Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(3 Pt 1):903-908.
264. Altman DG, Chitty LS. New charts for ultrasound dating of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(3):174-191.
265. Savitz DA, Terry JW Jr, Dole N, Thorp JM Jr, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(6):1660-1666.
266. Bottomley C, Bourne T. Dating and growth in the first trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(4):439-452.
267. Piantelli G, Sacchini C, Coltri A, Ludovici G, Paita Y, Gramellini D. Ultrasound dating-curve analysis in the assessment of gestational age. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1994;21(2):108-118.
268. Butt K, Lim KI. Guideline no. 388-determination of gestational age by ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(10):1497-1507.
269. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaidis KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):247-261.
270. Sagi-Dain L, Maya I, Reches A, et al. Chromosomal microarray analysis results from pregnancies with various ultrasonographic anomalies. *Obstet Gynecol.* 2018;132(6):1368-1375.
271. Papageorghiou AT, Fratelli N, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):507-511.
272. Krakow D, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Genet Med.* 2010;12(6):327-341.
273. D'Ambrosio V, Vena F, Marchetti C, et al. Midtrimester isolated short femur and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(1):11-17.
274. Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):128-151.
275. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):154-158.
276. Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(8):617-627.
277. Trudinger BJ, Cook CM. Umbilical and uterine artery flow velocity waveforms in pregnancy associated with major fetal abnormality. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92(7):666-670.
278. Rochelson B, Schulman H, Farmakides G, et al. The significance of absent end-diastolic velocity in umbilical artery velocity wave- forms. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1213-1218.
279. Hata K, Hata T, Senoh D, Aoki S, Takamiya O, Kitao M. Umbilical artery blood flow velocity waveforms and associations with fetal abnormality. *Gynecol Obstet Invest.* 1989;27(4):179-182.

280. Griffin M, Seed PT, Webster L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor and ultrasound parameters to predict the small-for-gestational-age infant in women presenting with reduced symphysis-fundus height. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(2):182-190.
281. Yinon Y, Farine D, No YMH. 240-Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(2):e134-e141.
282. Enders M, Daiminger A, Exler S, Ertan K, Enders G, Bald R. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience. *Prenat Diagn.* 2017;37(4):389-398.
283. Peng R, Yang J, Xie HN, Lin MF, Zheng J. Chromosomal and sub-chromosomal anomalies associated to small for gestational age fetuses with no additional structural anomalies. *Prenat Diagn.* 2017;37(12):1219-1224.
284. Brun S, Pennamen P, Mattuizzi A, et al. Interest of chromosomal microarray analysis in the prenatal diagnosis of fetal intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2018;38(13):1111-1119.
285. Ma Y, Pei Y, Yin C, et al. Subchromosomal anomalies in small for gestational-age fetuses and newborns. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(3):633-639.
286. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(2):140-146.
287. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1240-1245.
288. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):571-577.
289. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):564-570.
290. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):539.e1-7.
291. Turan OM, Turan S, Gungor S, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):160-167.
292. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(6):669.e1-10.
293. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(2):119-125.
294. Group GS. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG.* 2003;110(1):27-32.
295. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M. GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9433):513-520.
296. Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):400-408.
297. Sharp A, Jackson R, Cornforth C, et al. A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;241:109-118.

298. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(2):191-195.
299. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):288-300.
300. Chauhan SP, Rice MM, Grobman WA, et al. Neonatal morbidity of small- and large-for-gestational-age neonates born at term in uncomplicated pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):511-519.
301. Frusca T, Todros T, Lees C, Bilardo CM, Investigators T. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining computerized fetal heart rate analysis with ductus venosus Doppler: insights from the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S783-S789.
302. Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaides K, Menticoglou S, Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):755-763.
303. Vintzileos AM, Fleming AD, Scorza WE, et al. Relationship between fetal biophysical activities and umbilical cord blood gas values. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(3):707-713.
304. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, et al. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):41-47.
305. Tuffnell DJ, Cartmill RS, Lilford RJ. Fetal movements; factors affecting their perception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;39(3):165-167.
306. Moore TR, Piacquadio K. A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(5 Pt 1):1075-1080.
307. Norman JE, Heazell AEP, Rodriguez A, et al. Awareness of fetal movements and care package to reduce fetal mortality (AFFIRM): a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018;392(10158):1629-1638.
308. Tveit JV, Saastad E, Stray-Pedersen B, et al. Reduction of late stillbirth with the introduction of fetal movement information and guidelines - a clinical quality improvement. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:32.
309. Saastad E, Winje BA, Stray Pedersen B, Froen JF. Fetal movement counting improved identification of fetal growth restriction and perinatal outcomes – a multi-centre, randomized, controlled trial. *PLoS One.* 2011;6(12):e28482.
310. Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FD. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications. *Am J Perinatol.* 2015;32(4):307-316.
311. ACOG practice bulletin no. 204 summary: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):390-392.
312. Vayssiere C, Sentilhes L, Ego A, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;193:10-18.
313. Lavin JP Jr, Miodovnik M, Barden TP. Relationship of nonstress test reactivity and gestational age. *Obstet Gynecol.* 1984;63(3):338-344.
314. Cousins LM, Poeltler DM, Faron S, Catanzarite V, Daneshmand S, Casele H. Nonstress testing at ≤ 32.0 weeks' gestation: a randomized trial comparing different assessment criteria. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):pp. 311, e1–7.
315. Practice bulletin no. 145: antepartum fetal surveillance. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):182-192.

316. Macones GA, Hankins GD, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol.* 2008;112(3):661-666.
317. Freeman RK, Anderson G, Dorchester W. A prospective multi-institutional study of antepartum fetal heart rate monitoring. I. Risk of perinatal mortality and morbidity according to antepartum fetal heart rate test results. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143(7):771-777.
318. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(12):CD007863.
319. Turan S, Turan OM, Berg C, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):750-756.
320. Pardey J, Moulden M, Redman CW. A computer system for the numerical analysis of nonstress tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):1095-1103.
321. Wolf H, Arabin B, Lees CC, et al. Longitudinal study of computerized cardiotocography in early fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):71-78.
322. Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CW. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG.* 2008;115(9):1101-1107.
323. Lobmaier SM, Huhn EA, Pildner von Steinburg S, et al. Phase-rectified signal averaging as a new method for surveillance of growth restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(12):2523-2528.
324. Manning FA, Harman CR, Morrison I, Menticoglou SM, Lange IR, Johnson JM. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. IV. An analysis of perinatal morbidity and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(3):703-709.
325. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD006593.
326. Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(6):1473-1478.
327. Clark SL, Sabey P, Jolley K. Nonstress testing with acoustic stimulation and amniotic fluid volume assessment: 5973 tests without unexpected fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(3):694-697.
328. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(4):1055-1060.
329. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(5):422-427.
330. Vergani P, Andreotti C, Roncaglia N, et al. Doppler predictors of adverse neonatal outcome in the growth restricted fetus at 34 weeks' gestation or beyond. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1007-1011.
331. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):750-756.
332. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR, Kiserud T, Figueras F. Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/ or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):pp. S774-S782.e21.

333. HersHKovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(3):209-212.
334. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(3):225-228.
335. Cruz-Martinez R, Figueras F, Oros D, et al. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):474.e1-7.
336. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, et al. Assessment of the fetal PO₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol.* 1995;21(7):861-870.
337. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, van Osch IR, Heymans MW, et al. Cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome: a meta-analysis of individual participant data. *BJOG.* 2020 May 3. [Epub ahead of print].
338. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1347-1358.
339. Baschat AA, Guclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):277-284.
340. Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(6):401-410.
341. Turan OM, Turan S, Berg C, et al. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):295-302.
342. Divon MY, Girz BA, Lieblich R, Langer O. Clinical management of the fetus with markedly diminished umbilical artery end-diastolic flow. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 1):1523-1527.
343. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9983):2162-2172.
344. Baschat AA. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(1):1-8.
345. Wallenstein MB, Birnie KL, Arain YH, et al. Failed endotracheal intubation and adverse outcomes among extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2016;36(2):112-115.
346. Genzel-Boroviczeny O, Hempelman J, Zoppelli L, Martinez A. Predictive value of the 1-min Apgar score for survival at 23–26 weeks gestational age. *Acta Paediatr.* 2010;99(12):1790-1794.
347. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ.* 2010;341:c7087.
348. Boers KE, van Wyk L, van der Post JAM, et al. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):344.e1-7.

349. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Risk of still-birth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):376.e1-7.
350. van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, et al. Effects on (neuro) developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(5):406.e1-7.
351. Poulain P, Palaric JC, Milon J, et al. Absent end diastolic flow of umbilical artery Doppler: pregnancy outcome in 62 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994;53(2):115-119.
352. Melamed N, Yogev Y, Hadar E, Hod M, Ben-Haroush A. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 at preterm. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(1):63-67.
353. Sievert RA, Kuper SG, Jauk VC, Parrish M, Biggio JR, Harper LM. Predictors of vaginal delivery in medically indicated early preterm induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):375.e1-375.e7.
354. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, et al. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):116-122.
355. Figueras F, Savchev S, Triunfo S, Crovetto F, Gratacos E. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):279-285.
356. Garcia-Simon R, Figueras F, Savchev S, Fabre E, Gratacos E, Oros D. Cervical condition and fetal cerebral Doppler as determinants of adverse perinatal outcome after labor induction for late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(6):713-717.
357. Familiari A, Khalil A, Rizzo G, et al. Adverse intrapartum outcome in pregnancies complicated by small for gestational age and late fetal growth restriction undergoing induction of labor with Dinoprostone, Misoprostol or mechanical methods: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:455-467.
358. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(7):698-713.
359. Khong TY, Ting M, Gordijn SJ. Placental pathology and clinical trials: Histopathology data from prior and study pregnancies may improve analysis. *Placenta.* 2017;52:58-61.
360. Levy M, Alberti D, Kovo M, et al. Placental pathology in pregnancies complicated by fetal growth restriction: recurrence vs. new onset. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(6):1397-1404.
361. Economides DL, Nicolaides KH, Linton EA, Perry LA, Chard T. Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Ther.* 1988;3(3):158-164.
362. Shams M, Kilby MD, Somerset DA, et al. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pregnancy and reduced expression in intrauterine growth restriction. *Hum Reprod.* 1998;13(4):799-804.
363. McTernan CL, Draper N, Nicholson H, et al. Reduced placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: an analysis of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4979-4983.
364. Morrison JL. Sheep models of intrauterine growth restriction: fetal adaptations and consequences. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(7):730-743.

365. Beltrand J, Verkauskiene R, Nicolescu R, et al. Adaptive changes in neonatal hormonal and metabolic profiles induced by fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):4027-4032.
366. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. Low cardiac output to the placenta: an early hemodynamic adaptive mechanism in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):155-159.
367. Turan S, Miller J, Baschat AA. Integrated testing and management in fetal growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):194-200.
368. Hubinont C, Nicolini U, Fisk NM, Tannirandom Y, Rodeck CH. Endocrine pancreatic function in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol.* 1991;77(4):541-544.
369. Ville Y, Proudler A, Kuhn P, Nicolaides KH. Aldosterone concentration in normal, growth-retarded, anemic, and hydropic fetuses. *Obstet Gynecol.* 1994;84(4):511-514.
370. Wallace EM, Baker LS. Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance. *Lancet.* 1999;353(9162):1404-1407.
371. Senat MV, Ville Y. Effect of steroids on arterial Doppler in intrauterine growth retardation fetuses. *Fetal Diagn Ther.* 2000;15(1): 36-40.
372. Simchen MJ, Alkazaleh F, Adamson SL, et al. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(2):296-304.
373. Robertson MC, Murila F, Tong S, Baker LS, Yu VY, Wallace EM. Predicting perinatal outcome through changes in umbilical artery Doppler studies after antenatal corticosteroids in the growth-restricted fetus. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):636-640.
374. Wijnberger LD, Bilardo CM, Hecher K, Stigter RH, Visser GH. Effect of antenatal glucocorticoid therapy on arterial and venous blood flow velocity waveforms in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(6):584-589.
375. Mulder EJ, de Heus R, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy: short-term effects on fetal behaviour and haemodynamics. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(3):151-156.
376. Piazze J, Dillon KC, Cerekja A. Betamethasone effects on umbilical arteries and ductus venosus Doppler velocity waveforms in growth-restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1179-1182.
377. McMillen IC, Adams MB, Ross JT, et al. Fetal growth restriction: adaptations and consequences. *Reproduction.* 2001;122(2):195-204.
378. Melamed N, Pittini A, Barrett J, et al. Antenatal corticosteroids and outcomes of small-for-gestational-age neonates. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1001-1008.
379. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S818-S828.
380. Melamed N, Shah J, Soraisham A, et al. Association between antenatal corticosteroid administration-to-birth interval and outcomes of preterm neonates. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1377-1384.
381. Cahill LS, Whitehead CL, Hobson SR, et al. Effect of maternal beta-methasone administration on fetoplacental vascular resistance in the mousedagger. *Biol Reprod.* 2019;101(4):823-831.
382. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *New Engl J Med.* 2008;359(9):895-905.
383. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD004661.

384. Marret S, Doyle LW, Crowther CA, Middleton P. Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(4):311-317.
385. Costantine MM, Drever N. Antenatal exposure to magnesium sulfate and neuroprotection in preterm infants. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(2):351-366, xi.
386. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):669-671.
387. Reeves SA, Gibbs RS, Clark SL. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):202.e1-4.
388. Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):406-417.
389. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P; Magnesium Sulphate For Fetal Neuroprotection Consensus Committee; Maternal Fetal Medicine Committee. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(5):516-529.
390. Mallard C, Loeliger M, Copolov D, Rees S. Reduced number of neurons in the hippocampus and the cerebellum in the postnatal guinea-pig following intrauterine growth-restriction. *Neuroscience.* 2000;100(2):327-333.
391. Sasaki J, Fukami E, Mimura S, Hayakawa M, Kitoh J, Watanabe K. Abnormal cerebral neuronal migration in a rat model of intrauterine growth retardation induced by synthetic thromboxane A(2). *Early Hum Dev.* 2000;58(2):91-99.
392. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S829-S840.
393. Oyston C, Stanley JL, Oliver MH, Bloomfield FH, Baker PN. Maternal administration of sildenafil citrate alters fetal and placental growth and fetal-placental vascular resistance in the growth-restricted ovine fetus. *Hypertension.* 2016;68(3):760-767.
394. Dilworth MR, Andersson I, Renshall LJ, et al. Sildenafil citrate increases fetal weight in a mouse model of fetal growth restriction with a normal vascular phenotype. *PLoS One.* 2013;8(10):e77748.
395. Dastjerdi MV, Hosseini S, Bayani L. Sildenafil citrate and uteroplacental perfusion in fetal growth restriction. *J Res Med Sci.* 2012;17(7):632-636.
396. Sharp A, Cornforth C, Jackson R, et al. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(2):93-102.
397. Pels A, Derks J, Elvan-Taspinar A, et al. Maternal sildenafil vs placebo in pregnant women with severe early-onset fetal growth restriction: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e205323.
398. Spencer R, Ambler G, Brodzki J, et al. EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):43.
399. Cluver CA, Hannan NJ, van Papendorp E, et al. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4):388.e1-388.e17.

400. Bauer AJ, Banek CT, Needham K, et al. Pravastatin attenuates hypertension, oxidative stress, and angiogenic imbalance in rat model of placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension*. 2013;61(5):1103-1110.
401. Costantine MM, Tamayo E, Lu F, et al. Using pravastatin to improve the vascular reactivity in a mouse model of soluble fms-like tyrosine kinase-1-induced preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):114-120.
402. Ahmed A, Williams DJ, Cheed V, et al. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *BJOG*. 2020;127(4):478-488.
403. Griffin IJ, Lee HC, Profit J, Tancedi DJ. The smallest of the small: short-term outcomes of profoundly growth restricted and profoundly low birth weight preterm infants. *J Perinatol*. 2015;35(7):503-510.
404. Malin GL, Morris RK, Riley R, Teune MJ, Khan KS. When is birthweight at term abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the association and predictive ability of current birthweight standards for neonatal outcomes. *BJOG*. 2014;121(5):515-526.
405. Ray JG, Park AL, Fell DB. Mortality in infants affected by preterm birth and severe small-for-gestational age birth weight. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20171881.
406. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995;38(5):733-739.
407. Paz I, Seidman DS, Danon YL, Laor A, Stevenson DK, Gale R. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature? *Am J Dis Child*. 1993;147(3):337-339.
408. De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. *J Pediatr*. 2013;163(1):55-60.e1-3.
409. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(3):222-225.
410. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics*. 2013;131(6):1168-1179.
411. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *New Engl J Med*. 2008;359(1):61-73.
412. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *New Eng J Med*. 2004;350(9):865-875.
413. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *New Eng J Med*. 2005;353(17):1802-1809.
414. Eriksson JG. Developmental Origins of Health and Disease - from a small body size at birth to epigenetics. *Ann Med*. 2016;48(6):456-467.
415. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease cause and prevention. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(2):248-253.
416. Jaddoe VWV. Translational challenges for the developmental origins of health and disease: time to fulfill the promises for innovative prevention strategies. *J Dev Orig Health Dis*. 2019;10(3):260-262.
417. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*. 2001;357(9273):2002-2006.
418. van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):624.e1-17.

419. Hoffman HJ, Bakketeig LS. Heterogeneity of intrauterine growth retardation and recurrence risks. *Semin Perinatol.* 1984;8(1):15-24.
420. Patterson RM, Gibbs CE, Wood RC. Birth weight percentile and perinatal outcome: recurrence of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1986;68(4):464-468.
421. Bratton SL, Shoultz DA, Williams MA. Recurrence risk of low birth-weight deliveries among women with a prior very low birthweight delivery. *Am J Perinatol.* 1996;13(3):147-150.
422. Bakketeig LS, Hoffman HJ, Jacobsen G, Hagen JA, Storvik BE. Intrauterine growth pattern by the tendency to repeat small-for-gestational-age births in successive pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1997;165:3-7.
423. Ananth CV, Kaminsky L, Getahun D, Kirby RS, Vintzileos AM. Recurrence of fetal growth restriction in singleton and twin gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):654-661.
424. Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta.* 2008;29(Suppl A):S86-S91.
425. Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S21-28.
426. Redline RW. The clinical implications of placental diagnoses. *Semin Perinatol.* 2015;39(1):2-8.
427. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
428. Gleicher N, Pratt D, Dudkiewicz A. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 1992;79(4):637-638.
429. Lynch A, Marlar R, Murphy J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1994;120(6):470-475.
430. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(10):909-913.
431. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):135-144.
432. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1256-1262.
433. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive antiphospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):281-288.
434. van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JI, Investigators F. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset preeclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:168-173.
435. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 132: antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1514-1521.
436. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-1304.

437. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
438. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):694-708.
439. Franchi F, Cetin I, Todros T, et al. Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia. *Haematologica*. 2004;89(4):444-449.
440. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):517-524.
441. Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):5-13.
442. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(1):266-270.
443. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):14-20.
444. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9955):1673-1683.
445. de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH, Investigators F. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):64-72.
446. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
447. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 197: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e18-e34.
448. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):904-912.
449. Wallenburg HC, Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157(5):1230-1235.
450. ACOG Committee Opinion No. 743: low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e44-e52.
451. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr*. 2007;98(2):253-259.
452. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000034.
453. Morris RK, Malin G, Robson SC, Kleijnen J, Zamora J, Khan KS. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high-risk population: systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(2):135-142.
454. de Laat MW, van der Meij JJ, Visser GH, Franx A, Nikkels PG. Hypercoiling of the umbilical cord and placental maturation defect: associated pathology? *Pediatr Dev Pathol*. 2007;10(4):293-299.

455. Redline RW, Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. *APMIS*. 2018;126(7):561-569.
456. Saleemuddin A, Tantbirojn P, Sirois K, et al. Obstetric and perinatal complications in placentas with fetal thrombotic vasculopathy. *Pediatr Dev Pathol*. 2010;13(6):459-464.
457. Redline RW, Abramowsky CR. Clinical and pathologic aspects of recurrent placental villitis. *Hum Pathol*. 1985;16(7):727-731.
458. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol*. 2007;38(10):1439-1446.
459. Kim MJ, Romero R, Kim CJ, et al. Villitis of unknown etiology is associated with a distinct pattern of chemokine up-regulation in the feto-maternal and placental compartments: implications for conjoint maternal allograft rejection and maternal anti-fetal graft-versus-host disease. *J Immunol*. 2009;182(6):3919-3927.
460. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Kim JS. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S53-69.
461. Nowak C, Joubert M, Jossic F, et al. Perinatal prognosis of pregnancies complicated by placental chronic villitis or intervillitis of unknown etiology and combined lesions: about a series of 178 cases. *Placenta*. 2016;44:104-108.
462. Derricott H, Jones RL, Heazell AE. Investigating the association of villitis of unknown etiology with stillbirth and fetal growth restriction – a systematic review. *Placenta*. 2013;34(10):856-862.
463. Chen A, Roberts DJ. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk – what not to miss!. *APMIS*. 2018;126(7): 589-601.
464. Boog G. Chronic villitis of unknown etiology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136(1):9-15.
465. Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum Pathol*. 2000;31(11):1389-1396.
466. Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Masseur A, et al. Chronic histiocytic intervillitis: outcome, associated diseases and treatment in a multicenter prospective study. *Autoimmunity*. 2015;48(1):40-45.
467. Hannaford P, Mittal N, Sethna F, Dahlstrom JE. Recurrent chronic intervillitis: the diagnostic challenge – a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(3):344-347.
468. Bos M, Nikkels P, Cohen D, et al. Towards standardized criteria for diagnosing chronic intervillitis of unknown etiology: a systematic review. *Placenta*. 2018;61:80-88.
469. Contro E, deSouza R, Bhide A. Chronic intervillitis of the placenta: a systematic review. *Placenta*. 2010;31(12):1106-1110.
470. Andres RL, Kuyper W, Resnik R, Piacquadio KM, Benirschke K. The association of maternal floor infarction of the placenta with adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):935-938.

Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Recommendations on diagnosis and management of fetal growth restriction, 2020

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(2): e97–e109, doi: 10.1097/AOG.0000000000003070, indexed in Pubmed: 30681542.
2. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(4): 288–300, doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.055, indexed in Pubmed: 21215383.
3. Ganzevoort W, Thornton JG, Marlow N, et al. GRIT Study Group, TRUFFLE Study Group. Comparative analysis of 2-year outcomes in GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55(1): 68–74, doi: 10.1002/uog.20354, indexed in Pubmed: 31125465.
4. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, et al. TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomized trial. *Lancet.* 2015; 385(9983): 2162–2172, doi: 10.1016/S0140-6736(14)62049-3, indexed in Pubmed: 25747582.
5. Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(4): 400–408, doi: 10.1002/uog.13190, indexed in Pubmed: 24078432.
6. Hepburn M, Rosenberg K. An audit of the detection and management of small-for-gestational age babies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986; 93(3): 212–216, doi: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb07895.x, indexed in Pubmed: 3964595.
7. Backe B, Nakling J. Effectiveness of antenatal care: a population based study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100(8): 727–732, doi: 10.1111/j.1471-0528.1993.tb14263.x, indexed in Pubmed: 8399010.
8. Pietryga M, Borowski D, Brązert J, et al. Rekomendacje Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie przesiewowej diagnostyki ultrasonograficznej w ciąży o przebiegu - 2015r. *Ginekol Pol.* 2015; 86(7): 551–559.
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej. *Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej poz. 1756.*
10. Kajdy A, Modzelewski J, Jakubiak M, et al. Effect of antenatal detection of small-for-gestational-age newborns in a risk stratified retrospective cohort. *PLoS One.* 2019; 14(10): e0224553, doi: 10.1371/journal.pone.0224553, indexed in Pubmed: 31671164.
11. Ego A, Zeitlin J, Batailler P, et al. Stillbirth classification in population-based data and role of fetal growth restriction: the example of RECODE. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013; 13: 182, doi: 10.1186/1471-2393-13-182, indexed in Pubmed: 24090495.
12. Gardosi J, Giddings S, Clifford S, et al. Association between reduced stillbirth rates in England and regional uptake of accreditation training in customised fetal growth assessment. *BMJ Open.* 2013; 3(12): e003942, doi: 10.1136/bmjopen-2013-003942, indexed in Pubmed: 24345900.
13. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. RCOG Green-top Guideline No. 31: 1–34.
14. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, et al. 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(2): 110–120.e6, doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076, indexed in Pubmed: 27640943.

15. Wojtyła A, Goździewska M, Paprzycki P, et al. Tobacco-related Foetal Origin of Adult Diseases Hypothesis--population studies in Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2012; 19(1): 117–128, indexed in Pubmed: 22462456.
16. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(6): 715–723, doi: 10.1002/uog.20272, indexed in Pubmed: 31169958.
17. Dall'Asta A, Girardelli S, Usman S, et al. Etiology and perinatal outcome of periviable fetal growth restriction associated with structural or genetic anomaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55(3): 368–374, doi:10.1002/uog.20368, indexed in Pubmed: 31180600.
18. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens.* 2019; 8(1), doi: 10.3390/pathogens8010024, indexed in Pubmed: 30781652.
19. Conner SN, Longman RE, Cahill AG. The role of ultrasound in the diagnosis of fetal genetic syndromes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014; 28(3): 417–428, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.01.005, indexed in Pubmed: 24534428.
20. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(4): 449.e1–449.e41, doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.032, indexed in Pubmed: 26410205.
21. Gorstein J, Sullivan K, Yip R, et al. Issues in the assessment of nutritional status using anthropometry. *Bull World Health Organ.* 1994; 72(2): 273–283, indexed in Pubmed: 8205648.
22. Gardosi J. Customised assessment of fetal growth potential: implications for perinatal care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97(5): F314–F317, doi: 10.1136/fetalneonatal-2012-301708, indexed in Pubmed: 22684160.
23. Gardosi J. Counterpoint. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(1): 74–82, doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.006, indexed in Pubmed: 30315787.
24. Lausman A, Kingdom J, Gagnon R, et al. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013; 35(8): 741–748, doi: 10.1016/s1701-2163(15)30865-3.
25. Beune IM, Damhuis SE, Ganzevoort W, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48(3): 333–339, doi: 10.1002/uog.15884, indexed in Pubmed: 26909664.
26. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 49: 53–65, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009, indexed in Pubmed: 29606482.
27. 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(2): 86–98, doi: 10.1159/000357592, indexed in Pubmed: 24457811.
28. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR, et al. Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(2S): S774–S782.e21, doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.566, indexed in Pubmed: 29233550.
29. Ebbing C, Acharya G, Sitras V, Helbig A, Husby H. Intrauterine growth restriction. Approved by the Norwegian Society of Obstetrics and Gynecology, June 2016.
30. Vintzileos AM, Smulian JC. Decelerations, tachycardia, and decreased variability: have we overlooked the significance of longitudinal fetal heart rate changes for detecting intrapartum fetal hypoxia? *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(3): 261–264, doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.046, indexed in Pubmed: 27568857.

31. Martin A. [Fetal heart rate during labour: definitions and interpretation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008; 37 Suppl 1: S34–S45, doi: 10.1016/j.jgyn.2007.11.009, indexed in Pubmed: 18191915.
32. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży. Zapobieganie, diagnostyka, leczenie i odległe rokowanie Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Ginekol Perinatol Prakt*. 2019; 4(2): 43–111.
33. Bomba-Opoń D, Drews K, Huras H, et al. Polish Gynecological Society Recommendations for Labor Induction. *Ginekol Pol*. 2017; 88(4): 224–234, doi: 10.5603/GP.a2017.0043, indexed in Pubmed: 28509326.
34. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, et al. DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ*. 2010; 341: c7087, doi: 10.1136/bmj.c7087, indexed in Pubmed: 21177352.

Додаток 1. Найпоширеніші генетичні причини ЗРП

Походження	Тип генетичної аномалії	Приклади
		Трисомія 13, 17 і 18
	Хромосомні аберації	Синдром котячого крику - Cri-du-chat (делеція 5p15.2 або 5p15.3)
		Синдром Вільямса-Бойрена (делеція 7q11.23)
		Синдром Корнелії де Ланге (мутація <i>NIPBL</i>)
		Синдром Сміта-Лемлі-Опіца (мутація <i>DHCR7</i>)
Фетальне	Моногенні синдроми	Синдром Мейєра-Горліна (мутація <i>ORC1</i> , <i>ORC4</i> , <i>ORC6</i> , <i>CDT1</i> або <i>CDC6</i>)
		Синдром 3 М (мутація <i>CUL7</i>)
		Синдром Нунана (мутація <i>PTP11</i>)
		Синдром ахондроплазії або гіпохондроплазії (мутація <i>FGFR3</i>)
		Аномальне метилювання
	Обмежений плацентарний мозаїцизм	Найпоширеніші хромосоми: 2, 6, 7–10, 13–18, 21, 22
Плацентарне	Зміни в експресії генів	Підвищення регулювання
		<i>DLX3</i> і 4
		<i>TGIF-1</i>
		<i>HLX1</i>
		<i>CUL1</i>
		<i>CUL4B</i> , 4a
		<i>CUL7</i>
		Інсуліновий фактор росту 2 (IGF-2) і 2; інсулінового

Походження	Тип генетичної аномалії	Приклади
		фактора росту зв'язуючий білок 3 (IGFBP-3)
		Зниження регулювання
		<i>ESX1L</i>
		<i>HLX1</i>
		Інсуліновий фактор росту 1 (IGF-1)
	Однонуклеотидні варіанти	Рецептор інсуліноподібного фактора росту 1 типу (<i>IGF1R</i>)
	Підвищена мітохондріальна експресія	Sirtuin-3
	Генні мутації, що викликають його аномальну функцію	Ендотелін 1 (ET-1) <i>FOXD1</i> Фактор некрозу пухлини α (TNF α)
Материнське	Однонуклеотидні поліморфізми	Варіанти рецептора естрогену α (ESR1) rs2234693-rs9340799 Варіант метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) 677C > T
	Генетичні причини преєклампсії	

Джерело: Nowakowska, B. A., Pankiewicz, K., Nowacka, U., Niemiec, M., Kozłowski, S., & Issat, T. (2021). Genetic Background of Fetal Growth Restriction. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 36. <https://doi.org/10.3390/ijms23010036>