

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Камаева Т.А.*

ФГБОУ ВО Хакасский государственный университет
им. Н.Ф. Катанова, Абакан, Республика Хакасия

DOI: 10.25881/20728255_2021_16_2_53

Резюме. Обоснование: распространённость фетоплацентарной недостаточности в практической медицине составляет 29–40% случаев, а согласно данным исследователей: 78–91% случаев в зависимости от сроков беременности, расхождение доказывает неудовлетворительную диагностику. У женщин, забеременевших после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), патология диагностируется в 2 раза чаще. Патология ведет к серьезной внутриутробной и перинатальной патологии плода. Эта проблема плохо изучена, что ведет к высоким показателям мертворождаемости, заболеваемости и смертности новорожденных.

Цель: повысить эффективность диагностики фетоплацентарной недостаточности с помощью современных диагностических методов.

Методы: наблюдательное многомоментное проспективное выборочное контролируемое нерандомизированное исследование проводилось в Кемеровской области РФ на базе Дорожной поликлиники на станции Кемерово и Диагностического центра г. Кемерово (2014–2017 г.), а также в Республике Хакасия на базе Республиканского клинического Перинатального центра Республики Хакасия (2017–2019 гг.). Сбор материала осуществлялся с 2014 по 2019 гг. С 2019 по 2020 гг. осуществлялась обработка результатов. Проведение исследования в двух регионах связано с изменением места жительства автора. Объекты исследования — беременные женщины. Исследование заключалось в детальном исследовании плацентарного кровотока для выявления ранних маркеров плацентарной недостаточности. Изменение тактики ведения беременности заключалось в повышении детализации наблюдения за фетоплацентарным комплексом. Реализовано углубленное наблюдение за ультразвуковыми маркерами патологии с последующим гистологическим исследованием плаценты у забеременевших после ВРТ. При взятии женщин на учет проводился сбор анамнеза, лабораторное и инструментальное обследование.

Результаты: участниками исследования были 426 беременных женщин, без соматических патологий и прошедшие скрининги. Основная группа — 290 беременных с признаками хронической плацентарной недостаточности. Контрольная группа — 136 беременных без признаков плацентарной недостаточности. Критерии включения: сплошная выборка забеременевших после ЭКО, наблюдавшихся у автора, роды которых проходили с участием автора и гистологическим исследованием плаценты. Все женщины принимали участие в исследовании от начала до конца. Исходы исследования регистрировались по данным обменных карт. Диагностическая эффективность применяемых методов лучевого исследования во всех клинических группах и полученные результаты оценивались по рекомендациям Объединённого комитета экспертов МАГАТЭ/ВОЗ. Выявлено, что основными причинами развития хронической плацентарной недостаточности основной группы являются: преэклампсия (68,4%); угроза прерывания беременности (34,7%); отягощённый акушерско-гинекологический анамнез (32,5%); изосерологическая несовместимость (25,6%); пиелонефрит во время беременности (14,2%); анемия беременной (13,2%). Нежелательных явлений при проведении исследования не отмечено.

Заключение: визуализация фетоплацентарного комплекса и измерение периферического сопротивления в артерии пуповины на протяжении II триместра беременности являются мало информативными. Для сокращения негативного воздействия фетоплацентарной недостаточности и ее своевременной диагностики необходимо использовать лучевые методы обследования по схеме мать-плацента-плод.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, мать, плацента, плод, родоразрешение, гинекологический анамнез.

Обоснование

Фетоплацентарная недостаточность представляет собой распространённую патологию в современном аку-

POSSIBILITIES OF ANTENATAL PATHOLOGY DIAGNOSTICS IN WOMEN AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Kamaeva T.A.*

Khakass State University named after N.F. Katanova, Abakan

Abstract. Background: the prevalence of placental insufficiency in practical medicine is 29–40% of cases, according to researchers: 78–91% of cases, depending on the timing of pregnancy, the discrepancy proves an unsatisfactory diagnosis. In women who become pregnant after assisted reproductive technologies (ART), pathology is diagnosed 2 times more often. Pathology leads to serious intrauterine and perinatal fetal abnormalities. The problem of pathology is poorly understood, which leads to high rates of stillbirth, morbidity and mortality of newborns.

Aims: to increase the efficiency of diagnosis of placental insufficiency using modern diagnostic methods.

Materials and methods: the study was carried out prospectively in the Kemerovo region of the Russian Federation on the basis of the Road Clinic at the Kemerovo station and the Diagnostic Center in Kemerovo (2014–2017), as well as in the Republic of Khakassia on the basis of the Republican Clinical Perinatal Center of the Republic of Khakassia (2017–2019). The collection of material was carried out from 2014 to 2019. 2019 to 2020 processing of the results was carried out. Completion of the study in 2 regions is associated with a change in the author's place of residence. The subjects of the study are pregnant women. The study consisted of a detailed study of placental blood flow to identify early markers of placental insufficiency. The change in the tactics of pregnancy management consisted in increasing the detail of observation of the fetoplacental complex. An in-depth observation of ultrasound markers of pathology was implemented, followed by histological examination of the placenta in those who became pregnant after ART. When women were registered, anamnesis, laboratory and instrumental examination were carried out.

Results: the study participants were 426 pregnant women, without somatic pathologies and screened. The main group — 290 pregnant women with signs of chronic placental insufficiency. The control group consisted of 136 pregnant women without signs of placental insufficiency. Inclusion criteria: a continuous sample of those who became pregnant after IVF, observed by the author, whose childbirth took place with the participation of the author and histological examination of the placenta. All women participated from start to finish of the study. The outcomes of the study were recorded according to the data of exchange cards. The diagnostic efficiency of the applied methods of radiation research in all clinical groups and the results obtained were evaluated according to the recommendations of the Joint IAEA / WHO Committee of Experts. It was revealed that the main reasons for the development of chronic placental insufficiency of the main group are: preeclampsia (68.4%); the threat of termination of pregnancy (34.7%); burdened obstetric and gynecological history (32.5%); isoserological incompatibility (25.6%); pyelonephritis during pregnancy (14.2%); anemia of a pregnant woman (13.2%). No adverse events were noted during the study.

Conclusions: visualization of the fetoplacental complex and measurement of peripheral resistance in the umbilical artery during the second trimester of pregnancy are not very informative. To reduce the negative impact of fetoplacental insufficiency and its timely diagnosis, it is necessary to use radiation methods for examining the mother-placenta-fetus system.

Keywords: pregnancy, placental circulation, mother, placenta, fetus, anamnesis.

шерстве. В практической медицине ее уровень составляет 29–40%, согласно данным различных исследователей, этот показатель составляет от 78 до 91% случаев в зависимости

* e-mail: vlasenko_ekat@mail.ru

от сроков беременности [1]. Данное расхождение является доказательством неудовлетворительной диагностики патологии. На данный момент выявляемость патологии в РФ составляет 32%.

У женщин, которые забеременели в результате применения репродуктивных технологий, фетоплацентарная недостаточность диагностируется в 2 раза чаще относительно женщин, которые не использовали данные технологии [2].

Основным клиническим проявлением патологии является гипотрофия и гипоксия плода [3]. При отсутствии своевременной качественной диагностики и специализированного лечения развивается перинатальная патология, наиболее распространёнными являются гипоксическая энцефалопатия и дистресс-синдром плода, в ряде случаев они могут приводить к серьёзным осложнениям вплоть до асфиксии [4]. Гипоксия, вызванная фетоплацентарной недостаточностью, также ведет к внутриутробной и перинатальной патологии, в частности, к задержке внутриутробного развития. Это приводит к гипоперфузии плаценты и, следовательно, к недостаточному питанию плода. Однако влияние гипоксии на фетоплацентарные сосуды мало изучено [5].

На сегодняшний день проблема фетоплацентарной недостаточности плохо изучена. Известно, что она связана с различными акушерскими расстройствами, такими как преэклампсия, задержка внутриутробного развития. Эти и другие расстройства предрасполагают к преждевременным родам, что является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Плохая функция плаценты чаще всего описывается в медицинском сообществе термином «плацентарная недостаточность»; однако зарубежные современные исследования выявили проблему отсутствия стандартизированного определения или единого мнения относительно патогномичных признаков, относящихся к плацентарной недостаточности, что является существенным препятствием для качественной диагностики патологии [6–8].

Все вышеперечисленное диктует необходимость более детального изучения патологии и предложения решений для ее качественной ранней диагностики.

Цель

Повышение эффективности диагностики фетоплацентарной недостаточности с помощью современных диагностических методов.

Методы

Дизайн исследования

Наблюдательное многомоментное проспективное выборочное контролируемое нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: сплошная выборка пациенток, забеременевших в результате ЭКО, наблю-

давшихся у автора, роды у которых проходили с участием автора и гистологическим исследованием плаценты.

Условия проведения

Исследование выполнено в двух регионах: в Кемеровской области РФ (на базе Дорожной поликлиники на станции Кемерово и Диагностического центра г. Кемерово) и в Республике Хакасия (на базе Республиканского клинического Перинатального центра Республика Хакасия). Проведение исследования в двух регионах связано с изменением места жительства автора.

Продолжительность исследования

Сбор данных осуществлялся с 2014 по 2019 гг. С 2014 по 2017 гг. материал собирался в Кемеровской области РФ, с 2017 по 2019 гг. — в Республике Хакасия. С 2019 по 2020 гг. выполнялся анализ полученных результатов.

Описание медицинского вмешательства

Проводилось углубленное наблюдение за ультразвуковыми маркерами патологии плаценты и плацентарным кровотоком, с последующим гистологическим исследованием плаценты беременных, забеременевших в результате применения ВРТ.

Женщины основной и контрольной групп прошли комплексное медицинское обследование, которое включало в себя: трансабдоминальное ультразвуковое исследование; цветное доплерометрическое картирование; импульсное доплерометрическое исследование; доплерометрию маточных артерий, внутриплацентарных сосудов, артерий пуповины и аорты плода; плодэнергетический доплер и трёхмерную ангиографию в скрининговые сроки (до 12 недель, 20–22 недели и в 32–34 недели беременности). Также были гистологически исследованы последы после родов всех женщин контрольной и основной групп. При проведении исследований использовалась классификация по стадиям созревания плаценты в зависимости от особенностей эхографической картины. Исследования женщин контрольной и основной групп проводились по единому алгоритму независимо от факта выявления патологии. Это дало возможность выполнить сравнительный анализ характера изменений в структуре плаценты и гемодинамики в системе мать — плацента — плод, начиная с 12 недель и до момента родов, а также оценить влияние клинически стёртых форм фетоплацентарной недостаточности на состояние плода и новорожденного. Женщинам, принявшим участие в исследовании, проводилось детальное исследование кровотока в плаценте в целях ранней диагностики плацентарной недостаточности. Проводилось УЗИ исследование с определением стандартной морфологии, локализации и степени зрелости плаценты. А также исследование доплерометрическим методом маточных артерий, артерий пуповины, аорты плода, средней мозговой артерии и плацентарных сосудов. В вышеуказанных сосудах измерялся индекс резистентности, пульсационный индекс, систоло-диастолическое отношение. Кроме того,

проводилась 3D реконструкция плацентарных сосудов с определением следующих параметров: индекс васкуляризации, который отражает процентное содержание сосудистых элементов в интересующем объеме плацентарной ткани; индекс кровотока, который отражает количество клеток крови, транспортируемых в момент исследования, то есть интенсивность кровотока.

Основной исход исследования

Чувствительность, специфичность и точность диагностических методов.

Дополнительные исходы исследования

Причины, ведущие к хронической плацентарной недостаточности; показатели периферического сосудистого сопротивления в артерии пуповины.

Анализ в подгруппах

Было сформировано 2 группы. Критерии включения в первую группу: наступление беременности после ВРТ, признаки хронической плацентарной недостаточности на разных сроках беременности. Критерии включения во вторую, контрольную, группу: наступление беременности после ВРТ, отсутствие признаков плацентарной недостаточности на протяжении всей беременности.

Методы регистрации исходов

Исходы исследования регистрировались по данным обменных карт. У всех женщин, участвовавших в исследовании, автор принимала роды.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет ФГОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова», протокол заседания №15 от 09.02.2017 г. члены комиссии единогласно одобрили проведение диссертационного исследования доцента кафедры общепрофессиональных дисциплин, кандидата медицинских наук Камаевой Т.А. «Прогностическая ценность ультразвукового метода исследования при подготовке к ЭКО и оценке результатов», утвердили формы информационного листка и информированного согласия пациента, протокол планируемого исследования.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 12.6. Диагностическая эффективность применяемых методов лучевого исследования во всех клинических группах оценивалась по рекомендациям Объединённого комитета экспертов МАГАТЭ/ВОЗ. Для определения диагностической эффективности УЗИ, доплерометрии, 3D диагностики использовалась матрица, по которой определялись два основных показателя, характеризующие возможности методов, также учитывалось отношение между результатом диагностического теста и верифицированным диагнозом. Чувствительность — доля положи-

тельных тестов, подтверждающая патологию $SL = A/(A+C)$. Специфичность, или доля отрицательных тестов у всех обследованных пациентов с патологией — $SP = B/(B+D)$. Эффективным считается тест (метод), обладающей наибольшей чувствительностью и специфичностью.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Наблюдение проводилось за 426 беременными женщинами, которые не имели соматической патологии и прошли скрининги, согласно с действующими нормативными актами. Основную группу из них составили 290 женщин, у которых на разных сроках беременности были выявлены признаки хронической плацентарной недостаточности. Контрольную группу составили 136 женщин, у которых на протяжении всей беременности не было признаков плацентарной недостаточности.

У 204 женщин основной группы беременность закончилась естественным родоразрешением, преждевременные роды были зарегистрированы в 12 случаях. Родоразрешение посредством оперативного вмешательства кесарево осуществлено в 29,8% случаев, то есть у 86 беременных женщин. Показания к родоразрешению посредством оперативного вмешательства со стороны плода были у 23,3%, со стороны самой беременной — у 76,7% случаев. Основными показаниями для принятия решения об оперативном родоразрешении являлись результаты таких проведенных исследований как КТГ и доплерометрия, которые демонстрировали признаки фетоплацентарной недостаточности.

У всех женщин контрольной группы беременность проходила без каких-либо осложнений и закончилась родами в сроке с 37 по 41 недели. Родоразрешение посредством оперативного вмешательства отмечалось в 13,3% случаев. Все роды закончились рождением живых доношенных детей без отклонений и патологий, состояние которых оценивалось в 7–9 баллов согласно шкале Апгар.

Основные результаты исследования

В течение I триместра максимальной эффективностью обладает ультразвуковое исследование (УЗИ). Его чувствительность составляет 88,2%, а специфичность и точность 90 и 87% соответственно. Главное преимущество метода заключается в повышенной информативности и широкой распространённости. При добавлении к традиционному УЗИ доплерометрии плацентарного кровотока, которая проводилась на этом же сроке, совокупная чувствительность повышалась до 92%, а специфичность и точность — до 81 и 85%, соответственно. В последующем к УЗИ и доплерометрии был добавлен такой метод диагностики как трехмерная сосудистая реконструкция. Однако добавление третьего диагностического метода не дало существенного повышения чувствительности, специфичности и точности выполняемых исследований по схеме УЗИ + доплерометрия плацентарного кровотока. На основании полученных результатов можно говорить о том, что для выявления фето-

плацентраной недостаточности на раннем сроке необходимо у женщин из группы риска необходимо проводить не только УЗИ в ходе первого скрининга на сроке от 10 до 14 недели, но также и доплерометрию плацентарного кровотока.

В течение II триместра проведение УЗИ также является наиболее результативным диагностическим методом для обнаружения развивающейся фетоплацентарной недостаточности, в частности данное исследование дает возможность обнаружить признаки гипоксии у плода на наиболее ранней стадии. На данном сроке у плода могут отмечаться следующие проявления: ухудшение общего состояния плода, изменения плацентарной структуры, обвитие пуповиной шеи плода. Ограничением УЗИ 2D во II триместре является невозможность диагностики начальных стадий изменения кровотока в фетоплацентарном комплексе и визуализации кровеносного русла. Чувствительность УЗИ 2D на этом сроке составила 63%, точность — 76%, а специфичность — 71%. При дополнении доплерометрического метода появляется возможность визуализировать плацентарное сосудистое русло и анализировать индексы показателей кровотока, а также своевременно выявить начальные признаки нарушения гемодинамики. Чувствительность этой пары методов составила 91%, точность — 88%, специфичность — 93%. При полноценной визуализации сосудов с применением метода 3D реконструкции в совокупности с перечисленными методами, значительно увеличивается диагностическая эффективность выявления фетоплацентарной недостаточности. Это дает возможность выполнять углубленное наблюдение за состоянием плода и своевременно принимать решение о родоразрешении, что в результате ведет к сокращению перинатальной заболеваемости и смертности на 18–19%. Чувствительность этой схемы проведения исследований составила 94%, специфичность — 97%, точность — 95,6%. Таким образом, наиболее результативным является полноценное исследование фетоплацентарного комплекса с применением доплерометрии и 3D реконструкции плацентарного сосудистого русла в рамках второго скрининга.

В III триместре данные по обследованию системы мать — плацента — плод полностью идентичны таковым во II триместре.

Дополнительные результаты исследования

1. Признаки фетоплацентарной недостаточности наблюдаются чаще в возрастных группах до 18 и после 32 лет.
2. Хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов, эндометриоз различных локализаций и миома тела матки негативно влияют на развитие патологий плаценты.
3. С 19–20-й недели беременности до родов экстремальные изменения в плаценте происходят в трёх анатомических областях: хориальной пластинке, теле плаценты и базальном слое.
4. В группу риска развития фетоплацентарной недостаточности входят беременные, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, аллергические

реакции, заболевания мочевыводящей системы и мастопатии.

5. Обнаружено, что к основным причинам развития хронической плацентарной недостаточности основной группе относятся: преэклампсия — 198 случаев (68,4%); угроза прерывания беременности — 101 (34,7%); отягощённый акушерско-гинекологический анамнез — 94 (32,5%); изосерологическая несовместимость — 74 (25,6%); пиелонефрит в ходе беременности — 41 (14,2%); анемия беременной — 39 (13,2%).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений при проведении исследования не отмечено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Наибольшей эффективностью характеризуется полноценное исследование фетоплацентарного комплекса с применением доплерометрии и 3D реконструкции плацентарного сосудистого русла в рамках второго скрининга беременных. Данная схема диагностики обладает следующими показателями: чувствительность — 94%, специфичность — 97%, точность — 95,6%.

Обсуждение основного результата исследования

Выявлено, что визуализация фетоплацентарного комплекса и измерение периферического сопротивления в артерии пуповины на протяжении II триместра беременности являются мало информативными. Это объясняется тем, что характер гемодинамических изменений в плаценте отличается высокой вариабельностью показателей пульсационного индекса. Как результат, нет возможности правильно оценить эти показатели.

Показатели периферического сосудистого сопротивления в артерии пуповины характеризуют кровоток в плаценте. Повышение пульсационного индекса в пуповинной артерии в течение III триместра позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие синдрома задержки развития плода. Согласно полученным данным, исследования кривых скоростей кровотока в пуповинной артерии для внутриутробной задержки развития плода в III триместре, составило в основной группе 79%, что сопоставимо с результатами других исследований [9–11], при этом чувствительность метода при исследовании кровотока в пуповинной артерии пуповины не превысила 46%. Этот показатель в нашем исследовании несущественно отличается от данных других исследований, что объясняется различиями при отборе основной группы. Достаточно высокий уровень прогностической ценности значений пульсационного индекса в пуповинной артерии относительно внутриутробной задержке развития плода демонстрирует, что гемодинамика в пуповине изменяется только при условии глубокого поражения плацентарного сосудистого русла, в результате чего терапевтические мероприятия оказываются малоэффек-

тивными. Высокий диапазон значений периферического сосудистого сопротивления в пуповинной артерии доказывает наличие компенсаторных реакций плаценты, которые могут быть выражены в разной степени.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что кровоток внутриплацентарных сосудов нельзя сопоставлять с изменениями, которые отмечаются в системе мать-плацента-плод. Показатели основной группы относительно показателей контрольной группы отличались у женщин, которые имели в анамнезе преэклампсию, угрозу прерывания беременности и перенесенные ОРВИ в ходе беременности. У остальных беременных основной группы не было выявлено достоверных отличий от контрольной группы. При этом у женщин с преэклампсией, гипертонической болезнью, угрозой прерывания беременности выявлено нарушение циркуляции в межворсинчатых пространствах. Это нарушение демонстрирует возможность усиления пролиферации юных ворсин и избыточного развития синцитиальных узелков, что приводит к гиперплазии эндотелия сосудов, что ведет к повышению периферического сопротивления внутриплацентарных сосудов.

Также было выявлено статистически недостоверное повышение сосудистого сопротивления в аорте плода, обусловленное выраженным компенсаторным механизмом поддержания стабильной оксигенации тканей плода. Необходимо отметить, что компенсированная и субкомпенсированная формы фетоплацентарной недостаточности не сопровождаются клиническими проявлениями со стороны плода, но при этом отмечается увеличение объема циркулирующей крови плода и гипертрофия миокарда. Полученные результаты указывают на более высокую частоту развития осложнений в неонатальном периоде у детей женщин основной группы относительно женщин контрольной группы. Среди осложнений неонатального периода преобладают синдром гипервозбуждения центральной нервной системы, недостаточность мозгового кровообращения, тремор, кисты сосудистых сплетений боковых желудочков мозга. На основании этого можно предположить, что компенсированные и субкомпенсированные формы плацентарной недостаточности также ведут к нарушению адаптационных процессов детей в периоде новорожденности.

Здоровье плода зависит от функций плаценты, особенно от плацентарной транспортировки кислорода от матери к плоду. Когда рост и развитие плода нарушены, ведущей причиной этих состояний является фетоплацентарная недостаточность [13]. Нарушения внутриутробного развития — это неблагоприятный исход беременности, который связан с перинатальной и детской заболеваемостью, смертностью, а также с повышенным риском хронических заболеваний в более старшем возрасте. Несмотря на то, что ряд факторов со стороны матери, плода и окружающей среды является известными причинами нарушений внутриутробного развития, причина большинства случаев неизвестна [14].

При наличии плацентарной недостаточности врач должен сбалансировать риск длительного воздействия

плацентарной недостаточности на плод и риск преждевременных родов. В связи с этим крайне важно своевременно выявить признаки данной патологии и предпринять необходимые меры.

Ограничения исследования

Смещений и ограничений исследования не зафиксировано.

Заключение

Полноценное использование современных лучевых методов диагностики системы мать — плацента — плода позволяют достоверно выявить патологию фетоплацентарного комплекса, оценить динамику наблюдающихся изменений и своевременно принять решение о досрочном родоразрешении. Это позволит сократить показатели мертворождаемости, заболеваемости и смертности новорожденных. Проведенное исследование позволило разработать наиболее эффективный алгоритм использования лучевых методов исследования в диагностике патологии мать-плацента-плод.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов (The author declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Руководство по безопасному материнству. — М, 2000. — С. 34-86. [Kulakov VI, Serov VN, et al. *Rukovodstvo po bezopasnomu materinstvu*. М; 2000: 34-86. (In Russ).]
2. Камаева Т.А., Колпинский Г.И. Прогностическая ценность ультразвукового метода исследования при диагностике беременности ранних сроков после ЭКО // Актуальные проблемы теории и практики. — 2017. — №3-4. С. 85-87. [Kamaeva TA, Kolpinskiy GI. *Prognosticheskaya cennost' ul'trazvukovogo metoda issledovaniya pri diagnostike beremennosti rannix srokov posle E'KO*. Aktual'nye problemy teorii i praktiki. 2017; 3-4: 85-87. (In Russ).]
3. Hansmann M. Routine ultrasound in Germany 10 — 20 — 30 weeks schedule. *Ultrasound Obstet*. 1995; 6: 7-8.
4. Кузнецов М.И. Оценка дыхательных движений плода при эхографическом исследовании с использованием В-/М-режима сканирования // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. — 2018. — №1. — С. 48-50. [Kuznecov MI. *Otsenka dyxatel'nykh dvizhenij ploda pri e'xograficheskom issledovanii s ispol'zovaniem V-/M-rezhima skanirovaniya*. Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii. 2018; 1: 48-50.]
5. Hampf V, Jakoubek V. Regulation of fetoplacental vascular bed by hypoxia. *Physiol Res*. 2009; 58: 87-93.
6. Hunt K, Kennedy SH, Vatish M. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 10: 146-149.
7. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 110: 99-107.
8. Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency. *StatPearls*. 2020. P. 21-25.
9. Barker C. Placenta. *Medison*. 2014; 15: 47-57.
10. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol*. 2016; 594(4): 807-823.
11. Lo JO, Roberts VHJ, Schabel MC, et al. Novel Detection of Placental Insufficiency by Magnetic Resonance Imaging in the Nonhuman Primate. *Reprod Sci*. 2018; 25(1): 64-73.
12. Spencer R, Rossi C, Lees M, et al. Achieving orphan designation for placental insufficiency: annual incidence estimations in Europe. *BJOG*. 2019; 126(9): 1157-1167.
13. Luo J, Abaci Turk E, Bibbo C, et al. In Vivo Quantification of Placental Insufficiency by BOLD MRI: A Human Study. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 3713-3714.
14. Murthi P, Kalionis B, Rajaraman G, et al. The role of homeobox genes in the development of placental insufficiency. *Fetal Diagn Ther*. 2012; 32(4): 225-30.