

9. Sleptsova S.S., Tikhonova N.N., Samsonova V.K., D'yachkovskaya P.S. Features of the course of chronic viral hepatitis in Yakutia. *Infektsionnye bolezni*. 2011; 9: 343. (in Russian)
10. Uchaykin V.F., Chuelov S.B., Rossina A.L., Smirnov A.V., Bryusova I.B., Volkova G.I. et al. Cirrhosis of the liver in children. *Pediatriya*. 2008; 87 (5): 52–8. (in Russian)
11. Kirillova T.A., Grobovetskaya N.A., Khabudaev V.A. Analysis of the risks of vertical transmission of hepatitis C in children. *Zhurnal infektologii*. 2011; 3, pril. № 3: 54–5. (in Russian)
12. Shakina L.D., Smirnov I.E. Molecular markers of hypoxic transformation of hepatic angiofibrogenesis. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012; 3: 22–8. (in Russian)
13. Dvoryakovskaya G.M., Polyakova S.I., Smirnov I.E., Dvoryakovskiy I.V., Ivleva S.A. Sonographic diagnosis of diffuse liver disease in children with secondary hemochromatosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2012; 3: 23–8. (in Russian)
14. Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Potapov A.S., Chetkina T.C., Smirnov I.E. Possibilities of ultrasonic diagnostics in assessment of extent of fibrosis (stage) in children with chronic hepatitis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013; 2: 31–8. (in Russian)
15. Strokova T.V., Machulan I.V., Sentsova T.B., Tumanova E.L., Kaganov B.S. The natural course of chronic HBV + HCV infection in children. *Klinicheskaya gastroenterologiya*. 2013; 1: 29–33. (in Russian)

Поступила 11.11.14
Received 11.11.14

Обзоры

© КОЧЕРОВА В.В., ЩЕРБАК В.А., 2015
УДК 618.32-07

Кочерова В.В., Щербак В.А.

ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА: ФАКТОРЫ РИСКА, ДИАГНОСТИКА, ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия Минздрава России», 672090, Чита, ул. Горького, 39а

Изучение причин формирования и особенностей течения задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода остается актуальной проблемой педиатрии. Внутриутробная гипотрофия полиэтиологична. Нарушения состояния здоровья матери, курение, дефицит фолатов, влияние ионов металлов приводят к обменно-метаболическим нарушениям у плода. Патологически влияют преэклампсия, плацентарная недостаточность. Исследуют плацентарный гормон роста, сосудисто-эндотелиальный гормон роста, инсулиноподобный фактор роста, факторы свертывания крови, антифосфолипидные антитела как критерий формирования ЗВУР. Диагностируются генетические предпосылки рождения ребенка с малой массой тела. Анализу известных в настоящее время научных данных посвящен этот обзор. Авторы делают вывод о том, что генетическим факторам уделяется гораздо меньшее внимание. Полиморфизм генов гормонов, отвечающих за рост ребенка, в том числе плода, недостаточно изучен. Выявление мутантных аллелей данных гормонов у матери позволит прогнозировать неблагоприятное течение беременности, сформировать группы риска и тем самым улучшить исходы перинатального периода.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития; младенцы; новорожденные; полиморфизм генов; ранние и отдаленные последствия.

Для цитирования: *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18 (2): 36–42.

Kocherova V. V., Shcherbak V. A.

INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION: RISK FACTORS DIAGNOSTICS, LONG-TERM EFFECTS (REVIEW)

Chita State Medical Academy, 39a, Gorky str. Chita, Russian Federation, 672090

The study of causes of the formation and peculiarities of the course of the intrauterine growth retardation (IUGR) remains a topical issue of Pediatrics. In the review there are presented leading etiological factors of intrauterine hypotrophy. Maternal health disorders, smoking, folate deficiency, the effect of metal ions leads to the exchange-metabolic deteriorations in the fetus. There is examined the placental growth hormone, vascular endothelial growth hormone, insulin-like growth factor, coagulation factors, antiphospholipid antibodies as a criterion for the formation of IUGR. There are diagnosed genetic prerequisites for the delivery of the baby with low birth weight. There is made a conclusion that there is given much less attention to genetic factors. Gene polymorphism in hormones responsible for growth of the fetus has not been studied sufficiently. The detection of mutant alleles of these hormones in the mother will permit to predict unfavorable course of the pregnancy, to form groups at risk and to improve perinatal outcomes.

Key words: *intrauterine growth retardation, infants, newborns, genetic polymorphism, short-term and long-term consequences.*

Citation: *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal*. 2015; 18(2): 36–42. (In Russ.)

Для корреспонденции: **Щербак Владимир Александрович**, доктор мед. наук, ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, зав. каф. педиатрии ФПК ИПС, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Здоровью детского населения придается большое значение, в том числе в профилактике соматической патологии взрослых, удлинении жизни и улучшении ее качества. Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) представляет собой актуальную проблему для современной перинатологии и педиатрии [1]. По данным В. Slancheva и Н. Mumdzhiiev [2], внутриутробная гипотрофия является второй наиболее распространенной причиной перинатальной смертности после недоношенности. Пренатальная гипотрофия выявляется у 53% недоношенных и у 26% доношенных мертворожденных детей, асфиксия возникает примерно у 50% детей со ЗВУР. Еще в 2001 г. создан международный консультативный совет ведущих экспертов в области акушерства, перинатологии и неонатологии, педиатрии, эндокринологии, фармакологии и эпидемиологии по вопросам терминологии, профилактики, диагностики, лечения и реабилитации детей со ЗВУР [2].

Оптимальный рост плода имеет первостепенное значение для обеспечения постнатального роста и развития младенца. ЗВУР является важной клинической проблемой для акушеров, неонатологов, педиатров во всем мире. По оценкам J. Bhatia, A. Gates [3], около 20 млн детей ежегодно рождаются с гипотрофическим или гипопластическим вариантом ЗВУР.

ЗВУР возникает при антенатальном замедлении темпов роста плода по сравнению с потенциалом роста для конкретного гестационного возраста ниже десятого перцентиля либо более чем на 2 стандартных отклонения. Но плоская кривая прироста (плато) при предполагаемом развитии плода больше чем 10% также является критерием ЗВУР. В МКБ-Х патология роста и массы плода обозначается как маловесный для гестационного возраста (P05.0), синоним – пренатальная гипотрофия, ЗВУР по гипотрофическому типу (асимметричный тип) и малый размер плода для гестационного возраста (P05.1), синоним – гипопластический тип ЗВУР (симметричный тип). Также выделяется недостаточность питания без упоминания о дефиците массы или роста плода (P05.2), т. е. наличие симптомов обменно-трофической недостаточности при соответствии массы и роста 25-му перцентилю. Конституционально (генетически) малых по массовым показателям детей в популяции мало [4].

Эпидемиология. Несмотря на успехи отечественного и зарубежного акушерства, частота регистрации ограничения роста плода остается высокой, составляет 5–12% всех беременностей в общей популяции [5]. По данным В. Slancheva и Н. Mumdzhiiev [2], в Болгарии детей с низкой массой тела при рождении в последние годы рождается около 10%, что значительно выше средневропейского показателя – 6,2% [2]. На территории Российской Федерации частота ЗВУР у новорожденных колеблется от 3,5 до 30%. В исследованиях Т.Ю. Тарасовой [6] представлено, что в Удмуртской Республике данная патология регистрируется у 17,4–18,4%. По данным Министерства здравоохранения Забайкальского края, на протяжении последних 7 лет ЗВУР занимает 2–3-е место в структуре заболеваемости новорожденных и регистрируется с частотой 8,4–10,8% [7].

Факторы риска. Задержка внутриутробного развития плода полиэтиологична. Исследователи выделяют большую группу соматических заболеваний матери, патологии беременности, фетоплацентарной недостаточности, синдромальной патологии ребенка. В последние годы появились публикации о влиянии полиморфизмов генов на формирование ЗВУР [8].

Плацентарная недостаточность (ПН) – это клинический синдром с гистологическими, морфофункциональными изменениями, ведущие к нарушению кровообращения в системе мать–плацента–плод. ПН приводит к нарушению питательной, эндокринной, иммунной, газообменной функции с формированием в том числе синдрома ЗВУР [9, 10].

Симметричный (гипопластический) вариант ЗВУР, по Т.Н. Колгушкиной [11], чаще возникает при хроническом воздействии негативных факторов с ранних сроков беременности, к ним относятся хроническое отравление тяжелыми металлами, алкоголем, никотином, инфекционные и наследственные заболевания. О патологическом воздействии материнского курения сообщают в своем исследовании Т. Price и соавт. [12]. Систематическое употребление никотина во время беременности замедляет рост плода и уменьшает младенческую массу тела при рождении. Величина этих ЗВУР может зависеть не только от хронического кислородного голодания, но и от влияния фермента табачного дыма на генотип плода.

Ионы многих металлов (свинец, ртуть, мышьяк, кадмий, хром, никель, ванадий, медь, литий) оказывают широкий спектр негативных последствий на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие, провоцируют спонтанные аборт, пороки развития, формируют токсико-метаболическое повреждение центральной нервной системы – энцефалопатию с нарушением обучения, поведения и дефицитом внимания [8, 13].

Группой исследователей N. Padmanabhan и соавт. [14, 15] установлена значимость потребления фолиевой кислоты матерью для нормального внутриутробного развития. При дефиците фолиевой кислоты возникает нарушение метаболизма, что приводит к дефектам роста, появлению врожденных пороков развития и трансгенерационной эпигенетической наследственности, сохраняющейся в течение пяти поколений вне зависимости от материнской среды.

Асимметричный (гипотрофический) тип ЗВУР возникает обычно в III триместре беременности. Его причиной является хроническая фетоплацентарная недостаточность и экстрагенитальные заболевания [16].

Преэклампсия (гестоз) часто (до 62%) сопровождается ПН. Частота данной патологии остается высокой, диагностируется в 16,6% беременностей [10]. Патогенез преэклампсии до конца не изучен. В исследованиях С. Wang и соавт. [17] выявляются ангиогенные белки (эндотелин, рецептора 1-тирозинкиназы, лептина, адипонектина и эндотелина-1), которые поддерживают воспаление и окислительный стресс.

Угроза прерывания беременности, особенно длительная, является второй по частоте причиной ПН. При данной патологии ПН сопровождается на-

рушением кровообращения по артериям пуповины и концевым сосудам пуповины. Часто сочетается с аномалией ее прикрепления, хронической отслойкой плаценты, рубцом на матке [10, 18, 19].

Большую роль в формировании ПН и ЗВУР играет соматическая патология матери. Экспериментальные исследования установили взаимосвязь гестационного сахарного диабета и ЗВУР с изменением экспрессии гипоталамогалактина мРНК у потомства [20, 21].

Гормоны щитовидной железы имеют значение для развития человеческого плода и плаценты с ранних сроков беременности. Трансплацентарное прохождение гормонов щитовидной железы от матери к плоду и их поставка в трофобласт требует плазменных и плацентарных мембранных транспортеров. Транспортеры гормонов щитовидной железы присутствуют в человеческой плаценте с начала I триместра, их концентрация варьирует в зависимости от сроков беременности. Их достаточное количество имеет решающее значение для нормального развития плода и плаценты, а при дефиците способствует аномальному развитию фетоплацентарной системы [22].

Материнские метаболические изменения в антенатальный период способствуют нарушению липидного обмена и холестерина у плода и программированию сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [23].

В настоящее время перспективным в изучении причин ЗВУР является оценка влияния факторов роста на развитие плаценты и плода. Учитывая физиологическую роль плацентарного гормона роста (PGH) во время внутриутробного развития плода, доказана генетическая изменчивость гормона роста 2 (GH2), ген может влиять на рост и развитие взрослого человека. Два основных варианта GH2 были описаны во всем мире, определен полиморфизм (rs2006123). Это исследование в разные годы проводилось R. Zhao и соавт. [24], В. Börzsönyi и соавт. [25], Y. Timasheva и соавт. [26] и демонстрирует связь между плацентарным вариантом гена и программированием роста в зрелом возрасте.

Изменение продукции сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) сопровождается патологией ангиогенеза плаценты, функциональными нарушениями трофобласта. При гипоксии происходит увеличение выработки васкулотропина и фактора роста плаценты (ФРП). Имеется прямая зависимость между степенью хронической фетоплацентарной недостаточности и повышением уровня СЭФР и обратно пропорциональная зависимость с уровнем ФРП [10, 27, 28].

Инсулиноподобный фактор роста I (ИФР I, или соматомедин С), наиболее активный гормон, влияющий на рост, при мутации в гене гормона формируются низкая масса тела плода (около 60% от нормы), нарушение ossификации, патология центральной нервной системы и эпидермиса. Снижение уровня этого гормона определяется уже на сроке 16–22 нед беременности. По мнению А.Н. Стрижакова и соавт. [10], уровень гормона является диагностическим критерием при определении степени ЗВУР.

На формирование и степень выраженности вну-

триутробной задержки роста влияет состояние сосудисто-тромбоцитарной системы матери. Среди наиболее частых генетических дефектов гемостаза, приводящих к развитию тяжелых форм ПН, относится мутация фактора Лейдена, дефицит антитромбина III, протеинов С и S, протромбина и метилентетрагидрофолатредуктазы. При физиологической беременности возникает гиперкоагуляция, а наличие у женщины мутации антикоагулянтного звена приводит к тромбозам капиллярной системы, эндотелиопатии, вазоконстрикции, выработке патогенных иммунных комплексов, их отложению в синцитиотрофобластах и ворсин хориона. Данная патология приводит к привычному невынашиванию, внутриутробной гибели плода и развитию тяжелых форм фетоплацентарной недостаточности с обменно-трофическими нарушениями у плода [9].

Антифосфолипидный синдром (АФС) у матери приводит к нарушению процессов имплантации, роста и развития эмбриона, плода и исхода родов. Выработка аутоантител к собственным фосфолипидам клеточных мембран возникает при системной красной волчанке, онкологических, инфекционных заболеваниях, при воздействии лекарственных и токсических веществ. Также встречается и первичный АФС, он диагностируется при отсутствии вышеперечисленных заболеваний и состояний. АФС встречается и у плода при проникновении антител уже на сроке беременности 15 нед и более, приводя к тромбозам сосудов почек, пуповины, гипоксическим и воспалительным изменениям тканей плода [10, 29].

В последние годы исследуются генетические предпосылки к формированию обменно-трофической патологии плода не только со стороны матери, но и со стороны отца, их сочетания у ребенка [30].

Исследования N. Richard и соавт. [31] показали, что гетерозиготная инактивирующая мутация (Gnas – Ia), который наследуется по материнской линии и псевдопсевдогипопаратиреоидизм (PPHP), который наследуется по отцовской линии. Недавние исследования показали, что мутации по отцовской Gnas аллели приводят к ЗВУР. Отцовская XLas необходима для нормального эмбрионального роста и развития, функционирования плаценты. Таким образом, как и другие импринтированные гены, Gnas контролирует рост и/или развитие плода.

Патогенез. Под действием окружающей среды вырабатываются гормоны, стимулирующие или ингибирующие рост плода в утробе матери. Они выступают в качестве сигналов, влияющих на созревание и дифференцировку тканей в конце беременности. Они влияют на поступление питательных веществ в оптимальном количестве для развития плода и выживания новорожденного. Ростстимулирующие гормоны, такие как инсулин, инсулиноподобный фактор роста и гормоны щитовидной железы, оказывают анаболический эффект на эмбриональный метаболизм и увеличивают поглощение питательных веществ и производство энергии для делящихся тканей. Гормоны щитовидной железы также имеют специфическое влияние на тканевую дифференцировку и критиче-

ские периоды развития. Точно так же лептин влияет на развитие определенных тканей плода и уравнивает эффекты других гормонов. Глюкокортикоиды подавляют рост плода в утробе матери, но имеют значение для подготовки к родам и тканевой дифференцировки. Они также влияют на биодоступность большинства других регулирующих гормонов роста плода [32, 33].

J. Bhatia и соавт. [3] исследовали, что при ограниченных поступлениях к плоду питательных веществ и кислорода во время беременности происходят нарушение кровообращения и метаболические изменения, влияющие как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе на выживание и развитие ребенка. ЗВУР плода разрабатывает уникальные метаболические адаптации в ответ на ограниченное поступление питательных веществ. Эти приспособления обеспечивают выживание плода, повышая способность утилизировать питательные вещества.

S. Thorn и соавт. [34] установили, что каждый орган и ткань у плода приспособляются по-разному, головной мозг наиболее восприимчив к дефициту питательных веществ. H. Figueoa и соавт. [35] доказали, что при ЗВУР ограничиваются развитие клубочков почек плода, их защита от гипоксии, осмотического стресса и возникает нарушение выделительной, секреторной и реабсорбирующей функций, особенно на ранних сроках беременности.

M. Bueno и соавт. [36] и X. Chen и соавт. [37] определили, что при ЗВУР возникают нарушение секреции инсулина у плода и уменьшение числа β -клеток поджелудочной железы. ИФР и факторы роста фибробластов (FGFs) регулируют пролиферацию β -клеток поджелудочной железы плода и развитие поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки.

Диагностика синдрома ЗВУР плода включает физикальные, лабораторные и функциональные методы обследования. Динамическое наблюдение за беременной, оценка ее соматического здоровья, профилактика витаминной, трофической недостаточности, выявление и санация очагов хронической инфекции, профилактика, диагностика и лечение патологии беременности являются основополагающими [38].

Помимо этого, применяется метод ультразвукового сканирования с целью изучения фетометрических показателей плода (бипариетального размера головки, окружности живота, длины бедра). Эти показатели сопоставляются с нормативными для соответствующего гестационного возраста. Диагноз синдрома задержки роста плода устанавливается в случае, если размеры плода ниже 10-го перцентиля или более чем на 2 стандартных отклонения для данного срока беременности. Исходя из данных обследования, определяется и тип ЗВУР [39].

Кардиотокография используется для функциональной оценки плода в III триместре беременности из-за времени формирования миокардиального рефлюкса. Этот метод позволяет диагностировать гипоксию плода [11].

Биофизический профиль плода включает комплекс эхографических параметров, оцененных в балльной системе. Оцениваются количество околоплодных

вод, двигательная активность и мышечный тонус плода, наличие дыхательных движений и показатели нестрессового кардиотокографического теста [10].

Допплерометрия артериального и венозного кровотока плода в маточно-плацентарно-плодовой системе отражает ранние его нарушения еще в доклинической стадии. Определяется также гемодинамика плода (в головном мозге, грудной аорте, венозный возврат к сердцу) [40].

Среди лабораторных критериев ЗВУР используются показатели гемостаза беременной (коагулограмма, тромбоэластограмма, исследование агрегационной активности тромбоцитов, определение маркеров тромбофилии). Диагностика АФС методом ИФА также используется для выявления ЗВУР. Состояние цитокинового статуса используется в диагностике хронического эндометрита при пролиферативных заболеваниях эндометрия с последующим нарушением процессов имплантации и развития плаценты. Определение уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста, фактора роста плаценты и инсулинзависимого фактора роста в разные сроки беременности позволяет не только диагностировать, но и оценить степень тяжести обменно-трофических нарушений плода [9–11, 41].

Отделенные исходы. По мнению O. Sarr [42], ЗВУР прочно ассоциируется с ожирением во взрослой жизни. Механизмы, способствующие ЗВУР, и связь с ожирением взрослых были изучены в моделях человека на животных, где изменения в развитии жировой ткани плода, уровня гормонов и эпигенома были определены в качестве основных причин, ведущих к ожирению в дальнейшей жизни. При внутриутробных обменно-трофических нарушениях увеличивается липогенный и адипогенный потенциал в адипоцитах, возникает гиполептинемия с изменением выработки глюкокортикоидов и ремоделированием хроматина, которые в последующей жизни способствуют ожирению. Эти изменения возникают из-за повышения активности главного регулятора фактора транскрипции жировой ткани (активатора пролиферации пероксисом рецептора- γ), увеличения экспрессии и активности синтазы жирных кислот, а также активации гликолиза жировой ткани плода. Повышенная экспрессия нейропептида Y гипоталамусом ребенка приводит к нарушению чувствительности к лептину, уменьшает норадренергическую иннервацию жировой ткани с повышением количества глюкокортикоидов.

У детей со ЗВУР нарушения поступления глюкозы и жирных кислот формируют резистентность к инсулину, увеличивают риск сахарного диабета 2-го типа, ожирения [34]. При внутриутробной гипотрофии нарушается поступление холестерина, что в конечном счете приводит к преждевременному развитию сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Аналогичные результаты получены исследователями H. Mumdzhev и B. Slancheva [43], они констатировали развитие метаболического синдрома (дислипидемию, абдоминальное ожирение, гипертонию и высокий уровень сахара в крови).

В экспериментальных исследованиях Р. Chen и соавт. [44] установили гендерные особенности в формировании патологии. Внутриутробное ограничение поступления питательных веществ приводит к развитию во взрослом возрасте хронических заболеваний (повышению толерантности к глюкозе, ожирению, гиперхолестеринемии) у взрослых мужчин. Иные данные получены S. Vgopper и соавт. [45]. Ими установлено, что нарушение поступления глюкозы и липидов во время беременности в большей степени приводит к нарушению липидного и углеводного обмена в возрасте двух лет у девочек.

Кроме того, антенатальный дефицит питания способствует низкому росту у детей и взрослых [46]. Он приводит к аномальному половому развитию (гиперандрогении, синдрому поликистозных яичников у девочек, уменьшенному размеру яичек и более низкому уровню тестостерона у мальчиков) [33, 43, 47]. ЗВУР на ранних сроках беременности значительно увеличивает риск неврологических осложнений (в двигательной и познавательной сферах, гиперактивности поведения, речевых проблем, сенсорной тугоухости, нарушения зрения) [4, 6, 16, 48, 49].

Для детей со ЗВУР характерно формирование органических нарушений. М. Vueno и соавт. [36] сообщают, что при исследовании размеров органов зарегистрированы отклонения в объеме кишечника, печени, почек. Диагностируются и функциональные нарушения кишечника, вторичная лактазная недостаточность [50], различная патология легочной ткани [43, 51, 52].

Таким образом, ЗВУР представляет собой актуальную проблему для современной перинатологии и педиатрии. В литературе имеется большое число публикаций по данному вопросу. Значительная их часть посвящена эпидемиологическим и клиническим исследованиям. Большинство авторов среди причин указывают нарушение маточно-плацентарного кровообращения, метаболические и экологические факторы. Однако генетическим факторам уделяется гораздо меньше внимание. Полиморфизм генов гормонов, отвечающих за рост ребенка, в том числе плода, недостаточно изучен. Выявление мутантных аллелей данных гормонов у матери позволит прогнозировать неблагоприятное течение беременности, сформировать группы риска и тем самым улучшить исходы перинатального периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского*. 2012; 91 (3): 9–14.
2. Slancheva B., Mumdzhev H. Small for gestational age newborns-definition, etiology and neonatal treatment. *Akush. Ginekol.* (Sofia). 2013; 52 (2): 25–32.
3. Bhatia J., Gates A. Immediate metabolic consequences of intrauterine growth restriction and low birth weight. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2013; 74: 157–64.
4. Torrance H.L., Bloemen M.C., Mulder E.J., Nikkels P.G., Derks J.B., de Vries L.S. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 36 (2): 171–7.
5. Phan Duy A., El Khabbaz F., Renolleau C., Aberchich J., Heneau A., Pham H., Baud O. Intrauterine growth retardation and the developing brain. *Arch. Pediatr.* 2013; 20 (9): 1034–8.
6. Тарасова Т.Ю. Влияние врожденных инфекций на здоровье детей с задержкой внутриутробного развития: Дис. ... канд. мед. наук. Ижевск; 2012.
7. Лавринайтис Е.Г., Асанова Г.Н., Шалаева С.В. *Заболеваемость населения Забайкальского края за 2010–2011 гг. (статистические материалы)*. Чита; 2012.
8. Фадеева Т.Ю. *Клинико-функциональные особенности развития плода и новорожденного с задержкой внутриутробного развития: Дис. ... канд. мед. наук*. Владивосток. 2012: 18.
9. Айламазян Э.К., Полякова В.О., Кветной И.М. *Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейро-иммуноэндокринологические аспекты)*. СПб: Издательство Н-Л; 2012.
10. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. *Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика*. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа; 2013.
11. Колгушкина Т.Н. *Клиническая перинатология*. Минск: «Вышэйшая школа»; 2004.
12. Price T.S., Grosser T., Plomin R., Jaffee S.R. Fetal genotype for the xenobiotic metabolizing enzyme NQO1 influences intrauterine growth among infants whose mothers smoked during pregnancy. *Child Dev.* 2010; 81 (1): 101–14.
13. Apostoli P., Catalani S. Metal ions affecting reproduction and development. *Met. Ions Life Sci.* 2011; 8: 263–303.
14. Padmanabhan R., Abdulrazzaq Y.M., Bastaki S.M., Nurulain M., Shafullah M. Vigabatrin (VGB) administered during late gestation lowers maternal folate concentration and causes pregnancy loss, fetal growth restriction and skeletal hypoplasia in the mouse. *Reprod. Toxicol.* 2010; 29 (3): 366–77.
15. Padmanabhan N., Jia D., Geary-Joo C., Wu X., Ferguson-Smith A.C., Fung E. et al. Mutation in folate metabolism causes epigenetic instability and transgenerational effects on development. *Cell.* 2013; 155 (1): 81–93.
16. Bassan H., Stolar O., Geva R., Eshel R., Fattal-Valevski A. Intrauterine growth-restricted neonates born at term or preterm: how different? *Pediatr. Neurol.* 2011; 44 (2): 122–30.
17. Wang C.N., Chang S.D., Peng H.H., Lee Y.S., Chang Y.L., Cheng P.J. Change in amniotic fluid levels of multiple anti-angiogenic proteins before development of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (3): 1431–41.
18. Гагаев Ч.Г. *Патология пуповины* / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа; 2011: 19–70.
19. Ananth C.V., Williams M.A. Placental abruption and placental weight – implications for fetal growth. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013; 11: 10.1111.
20. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. *Сахарный диабет: беременные и новорожденные*. М.: Миклош; 2009.
21. Stergiou E., Diamanti E., Agakidis C., Sarafidis K., Mantzou E., Drossou V. Effect of gestational diabetes and intrauterine growth restriction on the offspring's circulating galanin at birth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (2): 238–42.
22. Loubière L.S., Vasilopoulou E., Bulmer J.N., Taylor P.M., Stieger B., Verrey F. Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2010; 31 (4): 295–304.
23. Pecks U., Brieger M., Schiessl B., Bauerschlag D.O. Maternal and fetal cord blood lipids in intrauterine growth restriction. *J. Perinat. Med.* 2012; 40 (3): 287–96.
24. Zhao P., Zhang X.L., Yu C., Lu X.Y. Umbilical cord serum levels of insulin-like growth factor-1, insulin and growth hormone in neonates with intrauterine growth retardation. *Zhongguo Dang. Dai. Er. KeZa-Zhi.* 2010; 12 (10): 771–3.
25. Börzsönyi B., Demendi C., Nagy Z., Tóth K., Csanád M., Pajor A. et al. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction. *J. Perinat. Med.* 2011; 39 (6): 701–7.
26. Timasheva Y., Putku M., Kivi R., Kožich V., Männik J., Laan M. Developmental programming of growth: Genetic variant in GH2 gene encoding placental growth hormone contributes to adult height determination. *Placenta.* 2013; 34 (11): 995–1001.
27. Abe N., Nakahara T., Morita A., Wada Y., Mori A., Sakamoto K. et al. KR633, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase, induces intrauterine growth restriction in mice. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 2013; 98 (4): 297–303.
28. Fahlbusch F.B., Dawood Y., Hartner A., Menendez-Castro C., Nögel S.C. Cullin 7 and Fbxw 8 expression in trophoblastic cells is regu-

- lated via oxygen tension: implications for intrauterine growth restriction. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2012; 25 (11): 2209–15.
29. Hall J.G. Review and hypothesis: syndromes with severe intrauterine growth restriction and very short stature—are they related to the epigenetic mechanism (s) of fetal survival involved in the developmental origins of adult health and disease. *Am. J. Med. Genet. A.* 2010; 152A (2): 512–27.
 30. Wang X., Miller D.C., Harman R., Antczak D.F., Clark A.G. Paternally expressed genes predominate in the placenta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (26): 10 705–10.
 31. Richard N., Molin A., Coudray N., Rault-Guillaume P., Jüppner H., Kottler M.L. Paternal GNAS mutations lead to severe intrauterine growth retardation (IUGR) and provide evidence for a role of XLas in fetal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (9): 1549–56.
 32. Fowden A.L., Forhead A.J. Endocrine interactions in the control of fetal growth. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2013; 74: 91–102.
 33. Braun T., Challis J.R., Newnham J.P., Sloboda D.M. Early life glucocorticoid exposure: The hypothalamic pituitary adrenal axis, placental function and long term disease risk. *Endocr. Rev.* 2013; 22.
 34. Thorn S.R., Rozance P.J., Brown L.D., Hay W.W. The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. *Semin. Reprod. Med.* 2011; 29 (3): 225–36.
 35. Figueroa H., Lozano M., Suazo C., Eixarch E., Illanes S.E., Carreño J.E., Villanueva S. Intrauterine growth restriction modifies the normal gene expression in kidney from rabbit fetuses. *Early Hum. Dev.* 2012; 88 (11): 899–904.
 36. Bueno M.P., Guadagnini D., Gonçalves F.L., Barini R., Saad M.J., Schmidt A.F., Assessment of the expression of IR β , IRS-1, IRS-2 and IGF-IR β in a rat model of intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn. Ther.* 2010; 28 (3): 145–52.
 37. Chen X., Rozance P.J., Hay W.W. Jr, Limesand S.W. Insulin-like growth factor and fibroblast growth factor expression profiles in growth-restricted fetal sheep pancreas. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2012; 237 (5): 524–9.
 38. Figueras F., Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204 (4): 288–300.
 39. Milnerowicz-Nabzdyk E., Zimmer M., Tlolkaj J., Michniewicz J., Pomorski M., Wiatrowski A. Umbilical cord morphology in pregnancies complicated by IUGR in cases of tobacco smoking and pregnancy-induced hypertension. *NeuroEndocrinol. Lett.* 2010; 31 (6): 842–7.
 40. Somprasit C., Chanthasenanont A., Nuntakomon T. The change of umbilical cord components in intrauterine growth restriction comparative with normal growth fetuses by using sonographic measurement. *J. Med. Assoc. Thailand.* 2010; 93 (7): 15–20.
 41. Ахметова Е.С. Диагностическое значение цитокинов и роль хронического эндометрита при пролиферативных заболеваниях эндометрия. *Забайкальский медицинский вестник.* 2010; 2: 15–7.
 42. Sarr K., Yang T. R. In utero programming of later adiposity: the role of fetal growth restriction. *O. Regnault. J. Pregnancy.* 2012; 1: 134 758.
 43. Mumdzhev H., Slancheva B. Intrauterine hypotrophy and programming the health status. Late problems in newborns with intrauterine hypotrophy. *Akush. Ginekol.* (Sofia). 2013; 52 (2): 40–7.
 44. Chen P.Y., Ganguly A., Rubbi L., Orozco L.D., Morselli M., Ashraf D. Intrauterine calorie restriction affects placental DNA methylation and gene expression. *Physiol. Genom.* 2013; 45 (14): 565–76.
 45. Brunner S., Schmid D., Hüttinger K., Much D., Heimberg E., Sedlmeier E.M. Maternal insulin resistance, triglycerides and cord blood insulin in relation to post-natal weight trajectories and body composition in the offspring up to 2 years. *Diabet. Med.* 2013; 3: 10.1111.
 46. Шандин А.Н. Клинические варианты и молекулярные основы идиопатической низкорослости у детей: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011.
 47. 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 Neonat. Med.* 2013; 26 (3): 222–5.
 48. Smit M.N., Spencer J.D., Almeida F.R., Patterson J.L., Chiarini-Garcia H., Dyck M.K., Foxcroft G.R. Consequences of a low litter birth weight phenotype for postnatal lean growth performance and neonatal testicular morphology in the pig. *Animal.* 2013; 7 (10): 1681–2.
 49. Predojević M., Stanojević M., Vasilj O., Kadić A.S. Prenatal and postnatal neurological evaluation of a fetus and newborn from pregnancy complicated with IUGR and fetal hypoxemia. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2011; 24 (5): 764–7.
 50. Щербак В.А., Щербак Н.М. Лактазная недостаточность у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2011; 8 (3): 90–3.
 51. Беляева И.А., Давыдова И.В. Роль генетических факторов в формировании бронхолегочной дисплазии у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2012; 4 (5): 5–9.
 52. Sutherland A.E., Crossley K.J., Allison B.J., Jenkin G., Wallace E.M., Miller S.L. The effects of intrauterine growth restriction and antenatal glucocorticoids on ovine fetal lung development. *Pediatr. Res.* 2012; 71 (6): 689–96.

REFERENCES

1. Baranov A.A. The health status of children in the Russian Federation. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 2012; 91 (3): 9–14. (in Russian)
2. Slancheva B., Mumdzhev H. Small for gestational age newborns—definition, etiology and neonatal treatment. *Akush. Ginekol.* (Sofia). 2013; 52 (2): 25–32.
3. Bhatia J., Gates A. Immediate metabolic consequences of intrauterine growth restriction and low birth weight. *Nestle Nutr. Workshop Ser.* 2013; 74: 157–64.
4. Torrance H.L., Bloemen M.C., Mulder E.J., Nikkels P.G., Derks J.B., de Vries L.S. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 36 (2): 171–7.
5. Phan Duy A., El Khabbaz F., Renolleau C., Aberchich J., Heneau A., Pham H., Baud O. Intrauterine growth retardation and the developing brain. *Arch. Pediatr.* 2013; 20 (9): 1034–8.
6. Tarasova T.Yu. *Influence of Congenital Infections in the Health of Children with Intrauterine Growth Retardation: Dis.* Izhevsk; 2012. (in Russian)
7. Lavrinaytis E.G., Assanova G.N., Shalaeva S.V. *Morbidity Trans-Baikal Territory in 2010–2011. (Statistical Material).* Chita; 2012. (in Russian)
8. Fadeeva T.Yu. *Clinical-functional Features of the Fetus and Newborn with Intrauterine Growth Retardation: Diss.* Vladivostok; 2012. (in Russian)
9. Aylamazyan E.K., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. *Functional Morphology of the Human Placenta in Normal and Pathological Conditions (Neuroimmunoendocrinological Aspects).* St. Petersburg: Izdatel'stvo N-L; 2012. (in Russian)
10. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belotserkovtseva L.D. *Fetal Growth Retardation: Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Obstetrical Tactic.* Moscow: Izdatel'skaya gruppa "GEOTAR-Media"; 2013. (in Russian)
11. *Kolgushkina T.N. Clinical Perinatology.* Minsk: Vysheyshaya shkola; 2004. (in Russian)
12. Price T.S., Grosser T., Plomin R., Jaffee S.R. Fetal genotype for the xenobiotic metabolizing enzyme NQO1 influences intrauterine growth among infants whose mothers smoked during pregnancy. *Child Dev.* 2010; 81 (1): 101–14.
13. Apostoli P., Catalani S. Metal ions affecting reproduction and development. *Met. Ions Life Sci.* 2011; 8: 263–303.
14. Padmanabhan R., Abdulrazzaq Y.M., Bastaki S.M., Nurulain M., Shafullah M. Vigabatrin (VGB) administered during late gestation lowers maternal folate concentration and causes pregnancy loss, fetal growth restriction and skeletal hypoplasia in the mouse. *Reprod. Toxicol.* 2010; 29 (3): 366–77.
15. Padmanabhan N., Jia D., Geary-Joo C., Wu X., Ferguson-Smith A.C., Fung E. et al. Mutation in folate metabolism causes epigenetic instability and transgenerational effects on development. *Cell.* 2013; 155 (1): 81–93.
16. Bassan H., Stolar O., Geva R., Eshel R., Fattal-Valevski A. Intrauterine growth-restricted neonates born at term or preterm: how different? *Pediatr. Neurol.* 2011; 44 (2): 122–30.
17. Wang C.N., Chang S.D., Peng H.H., Lee Y.S., Chang Y.L., Cheng P.J. Change in amniotic fluid levels of multiple anti-angiogenic proteins before development of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (3): 1431–41.
18. Gagaev Ch.G. *Pathology of the Umbilical Cord / Ed. V.E. Radzinskiy.* Moscow: Izdatel'skaya gruppa "GEOTAR-Media"; 2011: 19–70. (in Russian)
19. Ananth C.V., Williams M.A. Placental abruption and placental weight – implications for fetal growth. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013; 11: 10.1111.
20. Evsyukova I.I., Kosheleva N.G. *Diabetes: pregnant women and newborns.* Moscow: Miklos; 2009. (in Russian)
21. Stergiou E., Diamanti E., Agakidis C., Sarafidis K., Mantzou E., Drossou V. Effect of gestational diabetes and intrauterine growth re-

- striction on the offspring's circulating galanin at birth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (2): 238–42.
22. Loubière L.S., Vasilopoulou E., Bulmer J.N., Taylor P.M., Stieger B., Verrey F. Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2010; 31 (4): 295–304.
 23. Pecks U., Brieger M., Schiessl B., Bauerschlag D.O. Maternal and fetal cord blood lipids in intrauterine growth restriction. *J. Perinat. Med.* 2012; 40 (3): 287–96.
 24. Zhao P., Zhang X.L., Yu C., Lu X.Y. Umbilical cord serum levels of insulin-like growth factor-1, insulin and growth hormone in neonates with intrauterine growth retardation. *Zhongguo Dang. Dai. Er. KeZa-Zhi.* 2010; 12 (10): 771–3.
 25. Börzsönyi B., Demendi C., Nagy Z., Tóth K., Csanád M., Pajor A. et al. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction. *J. Perinat. Med.* 2011; 39 (6): 701–7.
 26. Timasheva Y., Putku M., Kivi R., Kožich V., Männik J., Laan M. Developmental programming of growth: Genetic variant in GH2 gene encoding placental growth hormone contributes to adult height determination. *Placenta.* 2013; 34 (11): 995–1001.
 27. Abe N., Nakahara T., Morita A., Wada Y., Mori A., Sakamoto K. et al. KRN633, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase, induces intrauterine growth restriction in mice. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 2013; 98 (4): 297–303.
 28. Fahlbusch F.B., Dawood Y., Hartner A., Menendez-Castro C., Nögel S.C. Cullin 7 and Fbxw 8 expression in trophoblastic cells is regulated via oxygen tension: implications for intrauterine growth restriction. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2012; 25 (11): 2209–15.
 29. Hall J.G. Review and hypothesis: syndromes with severe intrauterine growth restriction and very short stature—are they related to the epigenetic mechanism (s) of fetal survival involved in the developmental origins of adult health and disease. *Am. J. Med. Genet. A.* 2010; 152A (2): 512–27.
 30. Wang X., Miller D.C., Harman R., Antczak D.F., Clark A.G. Paternally expressed genes predominate in the placenta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (26): 10 705–10.
 31. Richard N., Molin A., Coudray N., Rault-Guillaume P., Jüppner H., Kottler M.L. Paternal GNAS mutations lead to severe intrauterine growth retardation (IUGR) and provide evidence for a role of XLas in fetal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (9): 1549–56.
 32. Fowden A.L., Forhead A.J. Endocrine interactions in the control of fetal growth. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2013; 74: 91–102.
 33. Braun T., Challis J.R., Newnham J.P., Sloboda D.M. Early life glucocorticoid exposure: The hypothalamic pituitary adrenal axis, placental function and long term disease risk. *Endocr. Rev.* 2013; 22.
 34. Thorn S.R., Rozance P.J., Brown L.D., Hay W.W. The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. *Semin. Reprod. Med.* 2011; 29 (3): 225–36.
 35. Figueroa H., Lozano M., Suazo C., Eixarch E., Illanes S.E., Carreño J.E., Villanueva S. Intrauterine growth restriction modifies the normal gene expression in kidney from rabbit fetuses. *Early Hum. Dev.* 2012; 88 (11): 899–904.
 36. Bueno M.P., Guadagnini D., Gonçalves F.L., Barini R., Saad M.J., Schmidt A.F. Assessment of the expression of IR β , IRS-1, IRS-2 and IGF-IR β in a rat model of intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn. Ther.* 2010; 28 (3): 145–52.
 37. Chen X., Rozance P.J., Hay W.W. Jr, Limesand S.W. Insulin-like growth factor and fibroblast growth factor expression profiles in growth-restricted fetal sheep pancreas. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2012; 237 (5): 524–9.
 38. Figueras F., Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204 (4): 288–300.
 39. Milnerowicz-Nabzdyk E., Zimmer M., Tlolk J., Michniewicz J., Pomorski M., Wiatrowski A. Umbilical cord morphology in pregnancies complicated by IUGR in cases of tobacco smoking and pregnancy-induced hypertension. *NeuroEndocrinol. Lett.* 2010; 31 (6): 842–7.
 40. Somprasit C., Chanthasenanont A., Nuntakom T. The change of umbilical cord components in intrauterine growth restriction comparative with normal growth fetuses by using sonographic measurement. *J. Med. Assoc. Thailand.* 2010; 93 (7): 15–20.
 41. Akhmetova E.S. Diagnostic value of cytokines and the role of chronic endometritis with proliferative diseases of the endometrium. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik.* 2010; 2: 15–7. (in Russian)
 42. Sarr K., Yang T.R. In utero programming of later adiposity: the role of fetal growth restriction. *O. Regnault. J. Pregnancy.* 2012; 1: 134 758.
 43. Mumdzhiyev H., Slancheva B. Intrauterine hypotrophy and programming the health status. Late problems in newborns with intrauterine hypotrophy. *Akush. Ginekol.* (Sofia). 2013; 52 (2): 40–7.
 44. Chen P.Y., Ganguly A., Rubbi L., Orozco L.D., Morselli M., Ashraf D. Intrauterine calorie restriction affects placental DNA methylation and gene expression. *Physiol. Genom.* 2013; 45 (14): 565–76.
 45. Brunner S., Schmid D., Hüttinger K., Much D., Heimberg E., Sedlmeier E.M. Maternal insulin resistance, triglycerides and cord blood insulin in relation to post-natal weight trajectories and body composition in the offspring up to 2 years. *Diabet. Med.* 2013; 3: 10.1111.
 46. Shandin A.N. *Clinical Variants and Molecular Basis of Idiopathic Short Stature in Children: Diss.* Moscow; 2011. (in Russian)
 47. 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 Neonat. Med.* 2013; 26 (3): 222–5.
 48. Smit M.N., Spencer J.D., Almeida F.R., Patterson J.L., Chiarini-Garcia H., Dyck M.K., Foxcroft G.R. Consequences of a low litter birth weight phenotype for postnatal lean growth performance and neonatal testicular morphology in the pig. *Animal.* 2013; 7 (10): 1681–2.
 49. Predojević M., Stanojević M., Vasilj O., Kadić A.S. Prenatal and postnatal neurological evaluation of a fetus and newborn from pregnancy complicated with IUGR and fetal hypoxemia. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2011; 24 (5): 764–7.
 50. Shcherbak V.A., Shcherbak N.M. Lactase deficiency in children. *Pediatricskaya farmakologiya.* 2011; 8 (3): 90–3. (in Russian)
 51. Belyaeva I.A., Davydova I.V. The role of genetic factors in the formation of bronchopulmonary dysplasia in children. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2012; 4 (5): 5–9. (in Russian)
 52. Sutherland A.E., Crossley K.J., Allison B.J., Jenkin G., Wallace E.M., Miller S.L. The effects of intrauterine growth restriction and antenatal glucocorticoids on ovine fetal lung development. *Pediatr. Res.* 2012; 71 (6): 689–96.

Поступила 27.01.15
Received 27.01.15

Сведения об авторах:

Кочерова Виктория Владимировна, ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, ассистент кафедры педиатрии ФПК ИПС.