

РОЛЬ ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОЦЕНКЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПЛОДА

Лазарева Г.А., Чебышева Е.Л.

Курский государственный медицинский университет, Курск, e-mail: galinal2007@yandex.ru

Проведен литературный обзор работ, посвященных проблеме достоверной оценки доплерометрических показателей церебральной гемодинамики плода. Рассмотрены наиболее распространенные показатели церебральной гемодинамики плода, дающие характеристику физиологического и патологического состояния плода, а также объясняющие причину патологического процесса. Большинство авторов среди наиболее вероятных показателей церебральной гемодинамики, отражающих поведенческую характеристику плода, отмечают следующие параметры: скорость и пульсация кровотока в средней мозговой артерии, индекс и коэффициент цереброплацентарной пульсации. Несмотря на солидную научную историю вопроса, проблема церебральной гемодинамики и поведенческого состояния плода не может считаться окончательно решенной. Знание нормального кровотока плода при физиологическом течении гестационного периода имеет значение для ранней диагностики патологического состояния, которое может поставить под угрозу благополучие плода, и позволяет предотвратить заболеваемость и смертность плода. Изучение церебральной гемодинамики плода при физиологическом и патологическом течении гестационного периода продолжает оставаться одним из актуальных направлений современного акушерства для поведенческого мониторинга состояния плода, а также для доклинической диагностики патологического состояния плода, профилактики и прогнозирования тактики ведения гестационного периода и метода родоразрешения.

Ключевые слова: показатели церебральной гемодинамики плода, скорость и пульсация кровотока в средней мозговой артерии, индекс и коэффициент цереброплацентарной пульсации, гестационный период, доплерометрические показатели.

ROLE OF DOPPLEROMETRIC INDICATORS IN ASSESSMENT OF FETAL CEREBRAL HEMODYNAMICS

Lazareva G.A., Chebysheva E.L.

Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: galinal2007@yandex.ru

A literature review of works devoted to the problem of reliable assessment of Doppler parameters of fetal cerebral hemodynamics is carried out. The most common indicators of fetal cerebral hemodynamics, which characterize the physiological and pathological state of the fetus, as well as explain the cause of the pathological process, are considered. Most of the authors, among the most probable indicators of cerebral hemodynamics, reflecting the behavioral characteristics of the fetus, note the following parameters: velocity and pulsation of blood flow in the middle cerebral artery, index and coefficient of cerebroplacental pulsation. Despite the solid scientific history of the issue, the problem of cerebral hemodynamics and the behavioral state of the fetus cannot be considered finally solved. Knowledge of the normal fetal blood flow during the physiological course of the gestational period is important for the early diagnosis of a pathological condition that can jeopardize the well-being of the fetus and prevent morbidity and mortality. The study of fetal cerebral hemodynamics in the physiological and pathological course of the gestational period continues to be one of the topical areas of modern obstetrics for behavioral monitoring of the fetus, as well as for preclinical diagnosis of the pathological state of the fetus, prevention and prediction of pregnancy management tactics and delivery method.

Keywords: indicators of fetal cerebral hemodynamics, velocity and pulsation of blood flow in the middle cerebral artery, index and coefficient of cerebroplacental pulsation, gestational period, Doppler parameters.

Основным методом изучения кровообращения является доплерометрическое исследование, которое позволяет неинвазивно, объективно и экономически доступно оценить состояние кровотока в сосудах плаценты и плода. Допплерометрия представляется единственным наиболее точным методом оценки функционального состояния плода во время беременности. Первое использование доплерометрии в акушерстве было предпринято

в 1977 г. для оценки кровотока в артерии пуповины (УА). Широкому распространению доплерометрии и цветового доплеровского картирования (ЦДК) способствует их высокая безопасность. ЦДК, выполненное в I триместре беременности, не оказывает отрицательного влияния на развитие плода и плаценты, а также морфологическое состояние [1]. Внедрение в клиническую практику исследования церебрального кровотока, успехи, достигнутые перинатологами, акушерами-гинекологами, привели к значительному снижению перинатальной заболеваемости и смертности. Современное родовспоможение и перинатология стали носить профилактический характер, направленный на выявление и лечение беременных из групп риска. Исследование церебральной гемодинамики при беременности высокого риска, определение пульсаций и констатация увеличения максимальной скорости в сосудах головного мозга являются лучшими предикторами неблагоприятного перинатального исхода [2]. Технический прогресс в оборудовании дает возможность исследования других сосудов плода, например средней мозговой артерии (СМА), тем самым позволяет улучшить диагностику патологического состояния плода. Посредством диагностики изменения гемодинамических показателей при доплерометрии появилась возможность мониторинга фетоплацентарных нарушений, которые определяют клиническую картину нескольких сопутствующих заболеваний плода. Средняя мозговая артерия (СМА) – самая крупная из артерий головного мозга и наиболее изучаемая. Она обеспечивает кровью обширные его отделы. Вены головного мозга обычно не сопровождают артерии. Глубокие вены, сливаясь, образуют вену Галена. В нее оттекает кровь из вен практически всего бассейна белого вещества полушарий головного мозга. Оценка маточных артерий (UtA) все чаще используется в качестве метода скрининга для прогнозирования риска развития преэклампсии [3-5]. Повышенный уровень PI связан с нарушением маточно-плацентарной перфузии и более высоким риском развития преэклампсии, задержки роста плода, отслойки плаценты и неблагоприятного перинатального исхода [6-8]. Допплерометрия показателей церебрального кровотока имеет диагностические преимущества: точное определение риска неблагоприятного исхода для плода, предотвращение непредвиденного мертворождения и определение экстренного срока родоразрешения [9]. Анализ литературных источников последних лет показал, что лидирующая роль в прогнозировании ранних патологических состояний плода и неблагоприятных перинатальных исходов отводится доплерометрическим показателям церебрального кровотока.

Характеристика церебральной гемодинамики и поведенческих состояний плода

Кровообращение плода широко изучается в последние десятилетия. Знание нормального кровотока у плода с физиологическим течением гестационного периода имеет

значение для ранней диагностики патологического состояния плода, которое может поставить под угрозу его благополучие, и помогает предотвратить заболеваемость и смертность плода. Адекватное кровообращение плода в основном зависит от нормальной анатомии и развития плаценты во время беременности. Аномальная плацента может напрямую влиять на кровообращение плода. Пуповинная артерия (UA) обычно является первым кровеносным сосудом плода, который может пострадать от плацентарной недостаточности. Первоначальное увеличение плацентарного кровотока, сосудистого сопротивления вызывает ретроградное увеличение сопротивления кровотоку в артерии пуповины (UA) [10-12]. При плацентарной недостаточности и ее прогрессировании сопротивление кровотока в нисходящей ветви аорты увеличивается, в результате чего отводится больше крови через шунт перешейка аорты, и возникает церебральный кровоток плода. Это явление отражается в уменьшении индекса пульсации средней мозговой артерии (MCA-PI), что делает его вторым сосудистым маркером в каскаде плацентарной недостаточности [13-15]. Ранние признаки плацентарной недостаточности, диагностированные на основании перераспределения кровотока в плодово-плацентарном кровотоке, широко отражены в литературе [16, 17]. Обнаружение аномальных паттернов перераспределения кровотока важно для эффективного доплеровского мониторинга состояния плода. Индекс пульсации церебральной артерии (MCA-PI) называется цереброплацентарным соотношением (CPR). CPR представляет перераспределение кровотока плода на ранних стадиях плацентарной недостаточности, имеет прогностическую ценность при неблагоприятных исходах во время родов для плода. Однако референсные диапазоны для CPR отсутствуют. Цереброплацентарное соотношение (CPR) было изучено и предложено как наиболее эффективный сосудистый индекс для выявления перераспределения кровотока плода [18, 7, 8]. Обнаружение перераспределения кровотока у плода как предиктора неблагоприятного перинатального исхода требует знания порогового значения CPR, который на сегодняшний день не имеет международно признанного эталона в качестве золотого стандарта для значений CPR. CPR – это ценный клинический инструмент в арсенале акушера при наблюдении за беременностью.

На основе научных исследований среднее значение SMA-PI и среднее CPR увеличиваются с ростом беременности, достигая пика примерно на 32–33-й неделях, тогда как UA-PI линейно снижается с увеличением гестационного периода. Среди доступных параметров гемодинамических показателей церебрального кровотока в современной литературе CPR на основе индекса пульсации (ИП) является наиболее точным предиктором дистресса плода до родов [9-11]. CPR служит эффективным маркером как для выявления, так и для последующего мониторинга ранней стадии плацентарной недостаточности. Снижение UA-PI представляет собой процесс адаптации плаценты к росту плода,

характеризует потребность в кислороде при неуклонном снижении сопротивления кровеносных сосудов в III триместре беременности. Сосуды головного мозга плода особенно чувствительны к метаболическим факторам и газам крови, поэтому могут отражать формирование патологического состояния, приводящего к гипоксемии плода. Активность плода усиливает глобальные метаболические и циркуляторные реакции, особенно в головном мозге, вызывая расширение сосудов и повышая кровоснабжение. Противоположная картина наблюдается в периоды покоя плода. Специфические модели гемодинамических изменений, вызванные различными поведенческими состояниями плода, были идентифицированы с помощью доплерометрии на уровне передних и задних мозговых артерий [12, 14, 15]. При исследовании выявлены снижение индекса пульсации (PI) и увеличение пиковой систолической (PSV), средней (MDV) и конечной диастолической скорости (EDV) во внутренней сонной артерии, когда плод переключается из состояния покоя в состояние активности. Аналогичным образом во время «активности» было обнаружено, что пиковая систолическая (PSV), средняя (MDV) и конечная диастолическая скорость (EDV) в передней и задней церебральных артериях значительно увеличиваются. Эти данные свидетельствуют о снижении сосудистого сопротивления в мозге плода во время его «активности». Использование церебральных маркеров необходимо для предотвращения прогрессирования патологического состояния плода, которое может привести к тяжелому заболеванию и смерти плода. Досрочное родоразрешение проводится на основании значительных изменений кровотока в артериях пуповины (увеличение плацентарного сопротивления сосудистому кровотоку вызывает отсутствие конечного диастолического кровотока в пупочной артерии) [16, 18, 19]. Гипоксемия плода связана с повышенным сопротивлением кровотока в пупочной артерии (UA) и пониженным сопротивлением в средней мозговой артерии плода (MCA). Допплеровское измерение UA и индекса пульсации PI-CMA играют центральную роль в оценке мониторинга оксигенации плода при беременности с нарушением плацентации. Допплерометрия средней мозговой артерии CMA является маркером гипоксии, который особенно ценен для выявления патологического состояния плода и прогноза неблагоприятных перинатальных исходов [20, 21]. Патологическое значение показателя PI-CMA на фоне дистресса плода имеет прогностическое значение: при нем риск возникновения неотложной ситуации в 6 раз выше, что требует экстренного родоразрешения, в сравнении с плодом, имеющим нормальные показатели PI-CMA [22]. Цереброплацентарное соотношение (CPR) – диагностический показатель. CPR снижается уже тогда, когда его компоненты претерпевают незначительные изменения, при этом все остальные параметры цереброплацентарного кровотока находятся в нормальном диапазоне [23, 24].

Характеристика скорости и пульсации кровотока в средней мозговой артерии,

индекса и коэффициента цереброплацентарной пульсации

Оценка церебрального кровотока у плода стала неотъемлемой частью в прогнозировании течения беременности группы с высоким риском. Средняя мозговая артерия (СМА) ее доплерометрические показатели являются основополагающими в мониторинге состояния плода, подверженного риску развития плацентарного или нарушению внутриутробного развития. В случаях ограничения внутриутробного развития (ЗВУР) тактика лечения основана, в первую очередь, на гемодинамических показателях кровотока, таких как индекс пульсации (PI) (низкий PI отражает перераспределение сердечного выброса в мозг) [25]. Пик СМА систолическая скорость (PSV) используется в основном для прогнозирования и лечения патологического состояния плода [26, 27]. Однако высокий показатель СМА-PSV предсказывает перинатальную смертность более точно, чем низкий уровень СМА-PI при ЗВУР [28-31]. Наблюдение за плодом, находящимся в группе с высоким риском, обычно требует мониторинга доплерометрических измерений, в том числе СМА. Низкое цереброплацентарное соотношение отражает перераспределение сердечного выброса на церебральный кровоток, что повышает точность в прогнозировании неблагоприятного исхода по сравнению с одним доплерометрическим значением СМА или только артерии пуповины UA [32-34]. Исследование, проведенное в Японии, где были проанализированы изменения гемодинамики плода с задержкой внутриутробного развития, диагностировало изменения резистентности в СМА, которые отразились в значениях PI до появления симптомов, опасных для жизни плода.

Характеристика гемодинамических показателей средней мозговой артерии плода, артерии пуповины и цереброплацентарного соотношения при гипоксии

Допплерометрия церебрального кровотока используется для оценки плода с раннего гестационного возраста (SGA) с риском неблагоприятного перинатального исхода. Нарушения параметров доплерометрического исследования в пупочной артерии (UA) тесно связаны с заболеванием плаценты. Однако изменения в средней мозговой артерии плода (СМА) отражают адаптацию сердечно-сосудистой системы плода к гипоксии или перераспределению кровотока [7]. Сосудистое сопротивление в средней мозговой артерии (СМА) снижается к концу беременности, что может отражать физиологические изменения, происходящие на этом этапе беременности, и увеличение метаболической потребности мозга. Допплерометрические показатели, характеризующие кровоток в МСА, важны для прогнозирования состояния сердечно-сосудистой системы плода в течение родов, для определения патологического состояния новорожденного после рождения при доношенной беременности. Феномен сохранения мозга был определен на основе МСА-PI. Исследования Dubiel и соавт. показали, что феномен сохранения мозга у плода является характеристикой

повышенного сопротивления в UA в прогнозе перинатальной гипоксии. На основании данного заключения был сделан вывод, что феномен сохранения мозга служит ранним признаком надвигающейся гипоксии. Снижение индекса пульсации (PI) считается компенсаторным феноменом для защиты мозга плода при гипоксии и задержке внутриутробного развития [8]. Более поздние исследования показали, что соотношение MCA-PI и UA-PI, цереброплацентарное соотношение (CPR) являются независимыми предикторами патологического состояния плода, при котором возникает необходимость оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения [9]. Таким образом, индексы UA и SMA и CPR в настоящее время используются для более детального мониторинга гестационного периода, для определения срока родоразрешения при патологическом состоянии плода [10, 11]. Качественные изменения в доплерометрическом исследовании UA, такие как наличие, отсутствие или изменение конечной диастолической скорости, явно указывают на высокий риск гибели плода [12]. Кассанос и иные подтвердили значение индексов MCA-PI и RI в прогнозировании гипоксии во время родов. При оценке изменений коэффициентов PI и RI в MCA и UA наряду со снижением оксигенации плода при оценке пульсоксиметрии было показано, что феномен перераспределения кровообращения появлялся тогда, когда SpO₂ был на уровне 37%. При наблюдении за порядком изменения анализируемых параметров первоначально обнаружили уменьшение значения PI, за которым следовало уменьшение значения RI в MCA с последующим увеличением PI и RI в UA. Авторы показали корреляцию коэффициентов, описывающих течение в SMA, отражающих гемодинамические изменения мозгового кровообращения в условиях угрожающей и имеющейся гипоксии. Подобные изменения наблюдали и другие исследователи. Как упоминалось ранее, в работе Kassanos et al. было высказано предположение, что кровоток в SMA отражает церебральную оксигенацию, а индекс PI в проксимальной части SMA значительно изменяется при гипоксии во время родов. Palacio et al. обнаружили гораздо большее сокращение сосудистого сопротивления в SMA по сравнению со значения показателей, представленных другими авторами. Оценка сосудистого сопротивления в мозговом кровообращении очень важна. Также важно определить место определения доплерометрического измерения для оценки кровотока. Средняя мозговая артерия заканчивается бифуркацией в 20% случаев, разделением на 3 ветви – в 53% случаев, на 4 ветви – в 24% случаев и на 5 ветвей – в 3% случаев. В 3% случаев имеет место добавочная средняя мозговая артерия (чаще односторонняя). В основном добавочная средняя мозговая артерия отходит от передней мозговой артерии (в 80% случаев), реже (в 20% случаев) – от внутренней сонной артерии. Эти артерии формируют коллатеральное кровообращение для средней мозговой артерии с множеством анастомозов. Важным моментом является то, что в различных сегментах средней мозговой артерии, ее

ветвях (как терминальных, так и при ранней бифуркации), добавочных артериях регистрируется разный кровоток. Наиболее информативны сигналы от средней и дистальной частей СМА – они имели более высокие значения PI, чем от проксимальной части. Однако результаты, полученные в исследованиях G. Clerici, направленных на оценку гемодинамических паттернов проксимальной и дистальной частей средней мозговой артерии во время различных поведенческих состояний плода, свидетельствуют о влиянии различных поведенческих состояний плода на паттерны церебральной гемодинамики плода. Автор считает, что в клинической практике лучше использовать проксимальный сегмент, поскольку на него меньше влияет поведенческое состояние плода. Эту информацию следует учитывать при оценке церебральной гемодинамики плода. Проксимальная часть показывает более высокие пиковые систолические скорости (PSV) и более низкие индексы пульсации (PI), чем средние и дистальные участки. Перераспределение кровотока лучше всего иллюстрируется отношением C/U. Это может быть как следствием увеличения сосудистого сопротивления при UA, которое отражает сопротивление плаценты, так и результатом феномена сохранения мозга в результате снижения сосудистого сопротивления в мозговом кровообращении. Результаты, представленные в литературе, неоднозначны. На определение параметров потока СМА в разных местах визуализации могут влиять несколько факторов: трансабдоминальное давление датчика, анатомическое разветвление СМА в дистальных сегментах и поведенческие состояния плода. Однако эти соображения имеют клиническое значение: не было проведено исследований, направленных на оценку надежности в разных местах визуализации МСА. Таким образом, результаты опубликованных работ, представленные в литературном обзоре, свидетельствуют о значимости показателей церебральной гемодинамики в оценке состояния плода на этапе доклинической диагностики, в прогнозировании и профилактике перинатальных осложнений до родов, в родах, а также демонстрируют необходимость углубленного дальнейшего изучения этой проблемы.

Список литературы

1. Alfirovic Z., Stampalija T., Gyte G.M. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol.11. CD007529
2. Kho E., North R., Chan E., Stone P., Dekker G., McCowan L on behalf of the SCOPE consortium. Changes in Doppler flow velocity waveforms and fetal size at 20 weeks gestation among cigarette smokers. *BJOG.* 2009. Vol.116.P. 1300-1306.
3. Misra V.K., Hobel C.J., Sing C.F. Ethnic heterogeneity in the longitudinal effects of placental vascular blood flow on birthweight. *Am J. Obstet Gynecol.* 2018. Vol.198.P.72.

4. Morris R.K., Malin G., Robson S.C., Kleijnen J., Zamora J., Khan K.S. 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. Vol. 37. P. 135–142.
5. Morris R.K., Say R., Robson S.C., Kleijnen J., Khan K.S. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. Vol. 165. P. 141–155.
6. Cruz-Martinez R., Figueras F. The role of Doppler and placental screening. *Best Pract. Res Clin. Obstet Gynaecol.* 2009. Vol. 23. P. 845–855.
7. Morales-Rosello J., Khalil A., Morlando M., Papageorghiou A., Bhide A., Thilaganathan B. Fetal Doppler changes as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 43. P. 303–310.
8. Prior T., Mullins E., Bennett P., Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 208. P. 124–126.
9. Morales-Rosello J., Khalil A., Morlando M., Bhide A., Papageorghiou A., Thilaganathan B. Poor neonatal acid–base status in term fetuses with low cerebroplacental ratios. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015. Vol. 45. P. 156–161.
10. Khalil A., Morales-Rosello J., Morlando M., Hannan H., Bhide A., Papageorghiou A., Thilaganathan B. Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission. *Am J. Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 10. P. 1016–1018.
11. Lesmes C., Gallo D., Panaiotova J., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small for gestational age neonates: screening by fetal biometry at 19–24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015. no. 46(2). P. 198–207 DOI: 10.1002/uog.14826.
12. Bakalis S., Silva M., Akolekar R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small for gestational age neonates: screening by fetal biometry at 30–34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015. no. 45(5). P. 551–8. DOI: 10.1002/uog.14771.
13. Acharya G., Wilsgaard T., Berntsen G.K., Maltau J.M., Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. *Am J. Obstet Gynecol.* 2015. Vol. 192. P. 937–944.
14. Poon L.C., Volpe N., Muto B., Syngelaki A., Nicolaides K.H. Birth weight with gestation and maternal characteristics in live births and stillbirths. *Fetal Diagn Ther.* 2012. Vol. 32. P. 156–165.
15. R Development Core Team R. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2011. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.R-project.org/> (дата обращения: 25.09.2021)
16. Bahlmann F., Fittschen M., Reinhard I., Wellek S., Puhl A. Blood flow velocity wave forms

of the umbilical artery in a normal population: reference value from 18 weeks to 42 weeks of gestation. *Ultraschall Med.* 2012. Vol. 33. P.80-87.

17. Ebbing C., Rasmussen S., Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 30. P. 287-296.

18. Prior T., Mullins E., Bennett P., Kumar S. Influence of parity on fetal hemodynamics and amniotic fluid volume at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 44. P. 688-692.

19. Lees C.C., Marlow N., Wassenaer-Leemhuis A. TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and inter-mediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet.* 2015. Vol. 85(9983). P. 2162-2172.

20. Zeitlin J., Blondel B., Alexander S., Bréart G. PERISTAT Group. Variation in rates of postterm birth in Europe: reality or arte fact. *Obstet Gynaecol.* 2017. Vol. 114(9). P.1097-1103.

21. Stotland N.E., Washington A.E., Caughey A.B. Prepregnancy body mass index and the length of gestation at term. *Am J. Obstet Gynecol.* 2007. Vol. 197(4). P.378-385.

22. Салихова И.П. Оценка показателей стероидного профиля мочи в диагностике степени зрелости плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. 26 с.

23. Akolekar R., Syngelaki A., Gallo D.M., Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015. Vol 46(1). P.82-92.

24. Cohen E., Baerts W., Bel F. Brain-Sparing in intrauterine growth restriction. considerations for the neonatologist. *Neonatology.* 2015. Vol. 108(4). P. 269-276.

25. Spinillo A., Gardella B., Bariselli S. Cerebroplacental Doppler ratio and placental histopathological features in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *J. Perinat Med.* 2014. Vol. 42(3). P. 321-328.

26. Severi F.M., Rizzo G., Bocchi C., Intrauterine growth retardation and fetal cardiac function. *Fetal Diag Ther.* 2000. Vol. 15(1). P.8-19. DOI: 10.1159/000020969.

27. Dodson R.B., Rozance P.J., Petrash C.C. Thoracic and abdominal aortas stiffen through unique extracellular matrix changes in intrauterine growth restricted fetal sheep. *Am J. Physiol Heart Circ Physiol.* 2014. Vol. 306(3). P. 429-437.

28. Thompson J.A., Richardson B.S., Gagnon R., Regnault T.R. Chronic intrauterine hypoxia interferes with aortic development in the late gestation ovine fetus. *J. Physiol.* 2011. Vol. 589 (Pt13). P. 3319-3332.

29. Cosmi E., Visentin S., Fanelli T.I. Aortic intima media thickness in fetuses and children with intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2009. Vol. 114(5). P. 1109-1114.

30. Cruz-Lemini M., Crispi F., Valenzuela-Alcaraz B., A fetal cardiovascular score to predict

infant hypertension and arterial remodeling in intrauterine growth restriction. *Am J. Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 210(6). P. 552-622.

31. Sehgal A., Doctor T., Menahem S. Cardiac function and arterial biophysical properties in small for gestational age infants: postnatal manifestations of fetal programming. *J. Pediatr.* 2013. Vol. 163(5). P. 1296-1300.

32. Sehgal A., Doctor T., Menahem S. Cardiac function and arterial indices in infants born small for gestational age: analysis by speckle tracking. *Acta Pediatr.* 2014. Vol. 103(2). P. 49-54.

33. Агеева М.И. Диагностическое значение доплерографии в оценке функционального состояния плода: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2018. 45 с.

34. Soothill P.W., Nicolaides K.H., Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *BMJ.* 2017. Vol. 294. P. 1051-1053.