

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ/ANATOMIC PATHOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.7.1>

АЛГОРИТМ ПОЛУЧЕНИЯ РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЁННЫХ

Обзор

Жакота Д.А.^{1,*}, Матвеев Е.Н.², Зданевич В.В.³¹ORCID : 0000-0003-1978-0994;^{1,2,3} Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (zhakota_da[at]rsmu.ru)

Аннотация

Статья посвящена анализу и разработке алгоритма получения референсных интервалов морфометрических признаков плодов и новорожденных, необходимых для объективной оценки перинатальных потерь. В ней рассматриваются актуальные существующие методологические проблемы сбора данных, такие как ограничения выборки, юридические аспекты, влияние реанимационных мероприятий и врожденных пороков развития. Анализируются источники информации, структура и формат данных, методы обезличивания и исключения аномальных случаев. Особое внимание уделено группировке данных, обработке пропущенных значений и расчетным индексам. Оформление результатов предлагается в виде номограмм и таблиц для практического использования. Для получения референсных значений предлагаются решения, как адаптированные для пользователей MS Excel или требующие знаний языков программирования. Итоговый алгоритм призван упростить работу специалистов и повысить качество патологоанатомических исследований педиатрического профиля.

Ключевые слова: плод, новорождённый, вес органов, референсные интервалы.

ALGORITHM FOR OBTAINING REFERENCE INTERVALS OF MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF FOETUSES AND NEWBORNS

Review article

Zhakota D.A.^{1,*}, Matveenko E.N.², Zdanevich V.V.³¹ORCID : 0000-0003-1978-0994;^{1,2,3} N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (zhakota_da[at]rsmu.ru)

Abstract

The article is devoted to the analysis and development of an algorithm for obtaining reference intervals for morphometric characteristics of foetuses and newborns, which are necessary for an objective evaluation of perinatal losses. It examines current methodological problems in data collection, such as sampling limitations, legal aspects, the influence of resuscitation measures and congenital malformations. The sources of information, data structure and format, methods of depersonalisation and exclusion of abnormal cases are discussed. Particular attention is paid to data grouping, handling of missing values and calculated indices. The results are presented in the form of nomograms and tables for practical use. To obtain reference values, solutions are suggested that are either adapted for MS Excel users or require knowledge of programming languages. The final algorithm is designed to simplify the work of specialists and improve the quality of paediatric pathological studies.

Keywords: foetus, newborn, organ weight, reference intervals.

Введение

Патологоанатомические посмертные исследования остаются золотым стандартом для анализа перинатальных потерь [1], [2]. Объективным методом является морфометрия, включающая в себя анализ антропометрических признаков (длина тела, масса тела, окружность головы, груди и живота), взвешивание и измерение внутренних органов. По совокупности этих данных можно получить направление поиска ряда патологических состояний до результатов гистологического исследования.

Несмотря на важность этих метрик, до сих пор есть объективные и субъективные причины, препятствующие формированию алгоритма сбора данных: размер выборки, разные критерии для формирования групп, разные размах и интервалы групп, различия в критериях включения и невключения и т.п. [3].

В данной статье проведена попытка собрать и обобщить подходы и критерии, которые применяются на всех этапах для получения референсных интервалов в медико-биологических исследованиях. Это в итоге должно помочь выработать алгоритм подходящий и для морфологических дисциплин.

Цель работы — сформулировать алгоритм получения референсных значений для аутопсийной работы в перинатальном периоде на основании литературных данных.

Подготовка данных**2.1. Ограничения сбора данных**

Проведение клинических исследований на беременных, новорожденных и детях является трудной задачей, так как эти категории относятся к особой группе уязвимых пациентов. Не меньшую проблему представляет сбор данных при

посмертных исследованиях для этих же групп. Обусловлено это широким спектром звеньев танатогенеза и патоморфозом после проведения реанимационных и лечебных мероприятий. Чем дольше прожил новорожденный, тем больше накапливаются изменения веса и размеров органов, обусловленные патологией реанимации и присоединившимися коморбидными состояниями.

В зарубежных странах дополнительными барьерами могут стать юридические и финансовые причины [4]. Для проведения посмертных исследований требуется сначала получить согласия родственников. В отдельных странах страховка не покрывает посмертные исследования это бремя перекладывается на медицинское учреждение. Такие факторы сильно ограничивают как размер, так и качество выборки (случаи без аномалий развития не попадают в группу исследования или их крайне мало). В Российской Федерации эта проблема вносит наименьший вклад в дизайн исследования, т.к. действует юридическая норма презумпция согласия на вскрытие [5].

Аntenатальная гибель сопровождается посмертным изменением в виде трупного аутолиза. Это приводит не только к искажению формы органов, но и отклонениям в весе [6].

Таким образом, на этапе планирования исследования возникают и уже формируются организационные и юридические препоны для масштабного популяционного исследования.

2.2. Источники данных

При ретроспективном дизайне исследования источниками данных могут служить бумажные архивы протоколов патологоанатомических исследований или электронная база данных (ЭБД). В обоих случаях ограничением будет количество и качество клинических данных о беременности, которое представлено в документации. Трудозатраты на формирование выборки по критериям не включения существенно ниже при работе с ЭБД. В случае проспективного дизайна основными недостатками могут стать время на формирование запланированного объема выборки и ресурсы для постоянного контроля критериев включения, если исполнителей несколько.

2.3. Формат данных

Если источником данных послужили бумажные документы, то наиболее простым вариантом создания базы данных будет использование любого табличного процессора из пакетов офисного программного обеспечения (ПО) (Мой Офис, LibreOffice, MS Office и т.п.). В этом случае хранение и передача данных будет в форматах xls/xlsx, ods или csv. Формат csv (comma-separated values) является универсальным для большинства ПО, ориентированного на статистический анализ. Из ЭБД сохранить нужные признаки и значения рационально в том же формате csv.

2.4. Обезличивание данных

Обязательным условием является соблюдение анонимности собираемых данных. Для этого проводится обезличивание путем изъятия из ЭБД или исключения признаков при переносе с бумажных носителей, по которым может быть опознан пациент. Стандартным решением является создание столбца со сквозной нумерацией случаев. После завершения подготовки данных к анализу все персональные и чувствительные данные, по которым можно идентифицировать пациента, можно удалить. Остается только сквозная нумерация строк.

Основной список персональных данных и правила их обработки в Российской Федерации определяет Федеральный закон «О персональных данных» от 27.07.2006 N 152-ФЗ [7]. Дополнительно можно воспользоваться рекомендациями Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) по обезличиванию персональных данных [8].

2.5. Структура данных

В формируемой таблице признаки располагаются по столбцам, а данные пациентов по строкам. Для каждого признака должен быть отдельный столбец. Количество признаков, которое включается в исследование для формирования референсных интервалов, зависит исключительно от целей исследования и доступности анализируемых признаков. Philips и соавторы предлагают использовать 18 признаков для рутинного исследования: вес тела, длину тела (от макушки до копчика и от макушки до пят), окружности (головы, груди, живота), длину стопы, веса органов (мозг, сердце, печень, селезенка, тимус, поджелудочная железа и парные органы отдельно — легкие, почки, надпочечники) [9]. Этот набор признаков можно считать достаточным, т.к. он полностью сочетается с базовыми метриками пренатального УЗИ и неонатологии для оценки темпов роста и соответствия сроку беременности. В своем исследовании Philips и соавторы не приводят обоснование для отдельного взвешивания парных органов плодов и новорожденных. Guihard-Costa и соавторы отмечают, что получили отличия темпов роста правого и левого легких на графиках [10].

При технической возможности желательно использовать данные лучевой диагностики для оценки ядер окостенения и/или длины трубчатых костей [11]. Это поможет получать параметры для формул оценки темпов роста, сопоставимые с параметрами пренатального скрининга УЗИ при оценке темпов роста.

Обработка данных

3.1. Критерия не включения и исключения

Исследования в области анализа морфометрических признаков публикуются более 100 лет, но консенсуса с единым дизайном до сих пор нет. За долгий период исследований произошла смена системы координат от интервалов веса тела к гестационному возрасту. Тем не менее, с каждым новым исследованием критерии становятся более сопоставимыми и строгими [3].

Абсолютными критериями не включения в большинстве исследований являются трупная мацерация при антенатальной гибели, многоплодная беременность, задержка развития плода (ЗРП), генерализованная инфекция, хромосомная патология (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау и т.д.), неиммунная водянка, отсутствие убедительных данных по сроку гестации.

Критерий не включения по прожитому времени после рождения представлен в двух вариантах — более 24 или 72 часов. В последних работах авторы используют критерий не включения в исследование при сроках жизни более 24 часов [11]. Это существенно сокращает выборку, но позволяет уменьшить влияние патологии реанимации и

коморбидных состояний, возникающих после рождения. В первую очередь это касается изменений в легких (пневмонии, кровоизлияния и т.д.) и головном мозге (внутричерепные кровоизлияния).

Врожденные пороки развития могут использовать в качестве абсолютного критерия невключения или частичного критерия исключения, кроме пороков скелетной ткани [9]. При частичном исключении удаляют значение признака, связанного с патологией, но не весь случай целиком. Например, при анэнцефалии удаляют только значение веса мозга. Это приводит либо к неоднородности размера выборки по признакам, либо к поиску методов восполнения пропущенных значений (см. далее). Кроме того, нет убедительных исследований доказывающих, что органы без видимой деформации не приводят к смещению точечной оценки. Например, изолированный ВПР сердца не повлиял на развитие почек. Этот вопрос требует дополнительного изучения.

К критериям исключения можно отнести дополнительную проверку на наличие ЗРП и макросомии, если есть сомнения в качестве переноса клинических данных в протокол патологоанатомического исследования или ЭБД. Для этого можно использовать критерии веса тела при рождении из исследований международного проекта Intergrowths-21st [12], [13]. Все случаи с массой тела меньше 3-го центиля могут быть отнесены к ЗРП, а больше 95-го центиля к макросомии, с учетом пола и срока гестации.

Гестационный срок является крайне важным критерием для формирования групп, но он существенно варьируется по диапазону в зависимости от дизайна исследования [3]. Оптимальным критерием исключения можно считать сохранение максимального диапазона, доступного для конкретного исследования при достаточном размере выборки в группе соответствующего срока гестации.

3.2. Формирование групп и подгрупп

В более ранних исследованиях группирующим признаком был вес тела. В последних исследованиях основным группирующим признаком является гестационный возраст [3]. Это более рациональный подход, т.к. полностью соответствует клинической системе координат пренатального УЗИ скрининга и неонатологии. Кроме того, темпы роста плода не являются линейными и ориентир на произвольные интервалы веса тела приведет к искажениям.

Philips и соавторы в своей работе [9], обосновывая объединение по полу в одну группу, ссылаются на три работы. Две из них представляют данные УЗИ и одна основана на аутопсийном материале по оценке влияния мацерации на вес органов. Международный проект Intergrowths-21st [14], который посвящен многоцентровому исследованию антропометрических данных плодов и новорожденных, в блоке оценки ожидаемого веса при рождении с помощью УЗИ, не использует разделение по полу [15]. Противоположные результаты представила Kirchengast и соавторы в своей работе [16]. Тем не менее, в блоке анализа веса тела при рождении неонатологами применяется разделение по полу [12], [13]. Waszak и Cieřlik в своей работе на аутопсийном материале показали отсутствие различий весов органов в зависимости от пола [17]. Учитывая тот факт, что при аутопсийном анализе используется прямое измерение веса, как и у неонатологов, целесообразно рассматривать разделение по полу для лучшего сопоставления результатов между данными специальностями при анализе летальных исходов. Для веса и длины тела сопоставления с данными УЗИ разделение по полу не требуется. Во-первых, по данным УЗИ приводится ожидаемый вес тела — расчетная величина и формулы расчета могут отличаться [18], [19]. Во-вторых, длина тела приводится от макушки до копчика, в отличие от измерений неонатологов и патологоанатомов — от макушки до пят. Эти отличия позволяют не акцентироваться на детальном сравнении, а оставить в рамках ориентира. Возможно, с дальнейшим усовершенствованием технологического процесса пренатального УЗИ этот подход потребует пересмотра.

Последующее разделение групп мужского и женского пола на подгруппы мертворожденных и живорожденных, при соблюдении строгих критериев невключения, вероятно утрачивает рациональность, т.к. приведет к избыточному дроблению на подгруппы с уменьшением размера выборки. Данный тезис требует объективного подтверждения в дальнейших исследованиях.

3.3. Пропущенные значения

Сбор морфометрических данных, в том числе о весе внутренних органов, у плодов будет существенно ограничен врожденными пороками развития (ВПР), которые могут затрагивать несколько систем. Это приводит к уменьшению размера выборки при полном исключении или формированию частичных критериев исключения.

Пропуски в данных является серьезной проблемой и могут вносить искажения в исследование. Самым простым решением является удаление всего случая целиком. Но это не всегда является приемлемым решением. В зависимости от природы пропущенных значений могут быть применены различные методы вменения (восполнения). Используют замену пропусков на расчетные значения: среднее, медиана, минимальное/максимальное или более сложные математические методы [20], [21], [22].

Значения, пропущенные абсолютно случайно (Missing Completely at Random (MCAR)) — это наиболее частое явление. Их вменение не вызывает особых разногласий. В разрезе темы морфометрии представляет интерес работа с пропущенными значениями, возникающими вследствие применения критериев исключения. Например, при изолированных врожденных пороках развития можно исключить только пораженный орган, а не весь случай целиком. Подробный пример частичного исключения представили в своей работе Philipps и соавторы [9]. Такие пропуски можно рассмотреть, как случайно пропущенные значения (Missing at Random (MAR)), т.к. сохраняются другие признаки, по которым можно провести вменение. Таким образом, можно избежать искажений, которые возникают при исключении случаев. Наиболее проблематичными являются неслучайно пропущенные значения (Missing Not at Random (MNAR)). Это пропуски, которые могли возникнуть из-за факторов, о которых исследователю ничего неизвестно. Например, минимальный предел взвешивания весов не позволил произвести измерение. Значение не было заполнено и пометки об этом не было сделано. Грань между MAR и MNAR бывает достаточно сложно определить, если нет полного понимания о происхождении данных.

Крайне важно понимать, что вменение пропущенных значений требует глубокого понимания происхождения и взаимосвязи данных. Не меньше, чем владение методами статистического анализа.

3.4. Время жизни

По признаку возраста случаи можно бинарно разделить на мертворожденных и живорожденных. Для детализации критерия не включения со второй группой может возникнуть сложность, т.к. формат представления времени может сильно отличаться. Для протоколов старого образца на бумажном носителе это будет дата рождения и рассчитанное время жизни — от секунд до лет в свободном формате записи. Для протоколов из ЭБД все будет зависеть от структуры ЛИС/МИС, но наиболее частым вариантом выгрузки будет дата рождения и дата смерти в формате ГГГГ:ММ:ДД:ЧЧ:СС. Т.е. надо будет рассчитать время жизни отдельно. Если данные происходят из одного источника, то такой разброс форматов не вносит существенной сложности в обработку. Но если проводится многоцентровое исследование, то все данные нужно привести к бинарному признаку — мертворожденный или живорожденный, в соответствии с выбранной временной отсечкой прожитого времени (см. выше критерии не включения). После формирования этого признака исходные даты должны быть удалены, чтобы достичь максимального обезличивания данных [8].

3.5. Разделители, служебные символы и опечатки

Обязательно следует проверить данные на опечатки (например, буква О вместо цифры 0 или наоборот), однородность разделителя порядка (либо точка, либо запятая) и служебные символы заменившие буквы или цифры.

3.6. Расчетные индексы и отношения

Прямые измерения не всегда дают корректную метрику для суждения о конкретном случае. Для получения расширенной информации вычисляют индексы и/или отношения. Наиболее известным является индекс массы тела. Он позволяет более взвешенно оценить конституцию индивида.

Основными проблемами перинатальной патологии являются трудности со сбором анамнеза, технический предел УЗИ-скрининга и нелинейный рост плода. Для нивелирования этих недостатков и оценки темпов роста предлагают использовать специальные отношения (вес органа:вес тела и вес мозга:вес печени) [23], [24], индексы (пондеральный индекс, площадь тела) [25], [26], [27] и формулы для расчета гестационного возраста.

Оформление результатов

Наибольшее распространение получили два варианта оформления — номограммы и таблицы. Номограммы (графическое представление функции от нескольких переменных) активно используются в педиатрической практике для оценки темпов роста. В связи с этим представление данных патологоанатомических исследований аналогичным способом является логичным, а данные легко интерпретируются специалистами обеих специальностей. Однако вызывает сомнение удобство практического применения результатов, где используется оформление только в виде номограмм [28]. Таблицы позволяют использовать результаты для ежедневной практики и дальнейших научных работ, таких как систематический обзор с метаанализом. С ростом доступности вычислительных мощностей и качеством программного обеспечения формировать результат для публикации в любом из вариантов стало существенно проще [29].

Заключение

Описанный выше алгоритм является многоступенчатым и трудоемким. Использование табличных процессоров существенно упрощает работу по формированию набора данных. Лучшие практики работы с данными основаны на гибкой настройке алгоритма и воспроизводимости результата. Такую возможность предоставляют различные языки программирования, включая встроенные в табличные процессоры. На данный момент большинство этапов не имеет автоматизации в направлении формирования референсных интервалов для нужд морфологии. Тем не менее, для финального этапа получения референсных значений можно использовать решения как адаптированные для пользователей MS Excel [30], так и требующий знаний языков программирования [31], [32].

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Abishake J. A Compendium on Perinatal Autopsy in Neonats / J. Abishake, S. Ninave, A. Keerti // Cureus. — 2023. — № 15. — Art. e33878. — DOI: 10.7759/CUREUS.33878.
2. Жакота Д.А. Посмертная диагностика задержки развития плода: что изменилось? (обзорная статья) / Д.А. Жакота, М.В. Лозина, Д.А. Зайчук [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2024. — № 18. — С. 21–29. — DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-4.
3. Жакота Д.А. Выбор референсных значений массы внутренних органов для патологоанатомического исследования плодов и новорожденных / Д.А. Жакота, М.О. Сафонова // Вятский медицинский вестник. — 2025. — № 85. — С. 75–79. — DOI: 10.24412/2220-7880-2025-1-75-79.
4. Groenendaal F. Autopsy in a neonatal intensive care unit: do we still need it in 2022? / F. Groenendaal, P.G.J. Nikkels // J Pediatr (Rio J). — 2022. — № 98. — P. 442–443. — DOI: 10.1016/J.JPED.2022.05.001.

5. О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.06.2013 №354н (зарегистрировано в Минюсте РФ 16.12.2013 №30612). — URL: <https://minjust.consultant.ru/page.aspx?1081099> (дата обращения: 06.05.2025).
6. Maroun L.L. Autopsy Standards of Body Parameters and Fresh Organ Weights in Nonmacerated and Macerated Human Fetuses / L.L. Maroun, N. Graem // *Pediatric and Developmental Pathology*. — 2005. — № 8. — P. 204–216. — DOI: 10.1007/s10024-004-7084-0.
7. Российская Федерация. Законы. О персональных данных: федер. закон : [от 27.07.2006 N 152-ФЗ (последняя редакция)]. — URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/ (дата обращения: 06.05.2025).
8. Gunn P.P. The Health Insurance Portability and Accountability Act Privacy Rule / P.P. Gunn, A.M. Fremont, M. Bottrell [et al.] // *Med Care*. — 2004. — №42. — P. 321–327. — DOI: 10.1097/01.mlr.0000119578.94846.f2.
9. Phillips J.B. Autopsy standards for fetal lengths and organ weights of an Australian perinatal population / J.B. Phillips, V.R. Billson, A.B. Forbes // *Pathology*. — 2009. — № 41. — P. 515–526. — DOI: 10.1080/00313020903041093.
10. Guihard-Costa A.-M. Organ weights in human fetuses after formalin fixation: standards by gestational age and body weight / A.-M. Guihard-Costa, F. Ménez, A.-L. Delezoide // *Pediatr Dev Pathol*. — 2002. — № 5. — P. 559–578. — DOI: 10.1007/s10024-002-0036-7.
11. Bartosch C. Bar_Fetal autopsy parameters standards: biometry, organ weights, and long bone lengths / C. Bartosch, I. Vilar, M. Rodrigues [et al.] // *Virchows Archiv*. — 2019. — № 475. — P. 499–511. — DOI: 10.1007/s00428-019-02639-0.
12. Villar J. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts / J. Villar, F. Giuliani, T.R. Fenton [et al.] // *The Lancet*. — 2016. — № 387. — P. 844–845. — DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00384-6.
13. Villar J. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project / J. Villar, L.C. Ismail, C.G. Victora [et al.] // *The Lancet*. — 2014. — № 384. — P. 857–868. — DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6.
14. Standards and Tools // INTERGROWTH-21st. — URL: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed: 16.07.2024).
15. Stirnemann J. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project / J. Stirnemann, J. Villar, L.J. Salomon [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. — 2017. — № 49. — P. 478–486. — DOI: 10.1002/uog.17347.
16. Kirchengast S. Sex Differences in Foetal Biometry, New-born Size and Birth Outcome / S. Kirchengast, E. Pözlberger, E. Hafner [et al.] // *Journal of Life Sciences*. — 2016. — № 8. — P. 1–11. — DOI: 10.1080/09751270.2016.11907834.
17. Waszak M. Developmental interdependence between selected somatic features and the weight of internal organs in human male and female fetuses / M. Waszak, K. Cieślak // *Folia Morphol (Warsz)*. — 2003. — № 62. — P. 41–46.
18. Melamed N. Choice of Formula and Accuracy of Fetal Weight Estimation in Small-for-Gestational-Age Fetuses / N. Melamed, G. Ryan, R. Windrim [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. — 2016. — № 35. — P. 71–82. — DOI: 10.7863/ULTRA.15.02058.
19. Hoopmann M. Comparison of Errors of 35 Weight Estimation Formulae in a Standard Collective / M. Hoopmann, K.O. Kagan, A. Sauter [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. — 2016. — № 76. — P. 1172–1179. — DOI: 10.1055/s-0042-118598.
20. Cummings P. Missing data and multiple imputation / P. Cummings // *JAMA Pediatr*. — 2013. — № 167. — P. 656.
21. Heymans M.W. Handling missing data in clinical research / M.W. Heymans, J.W.R. Twisk // *J Clin Epidemiol*. — 2022. — № 151. — P. 185–188. — DOI: 10.1016/j.jclinepi.2022.08.016.
22. Ren W. Moving Beyond Medical Statistics: A Systematic Review on Missing Data Handling in Electronic Health Records / W. Ren, Z. Liu, Y. Wu [et al.] // *Health Data Science*. — 2024. — № 4. — P. 0176. — DOI: 10.34133/HDS.0176.
23. Stephens A.S. Diagnosis of fetal growth restriction in perinatal deaths using brain to liver weight ratios / A.S. Stephens, J.P. Bentley, L.K. Taylor [et al.] // *Pathology*. — 2015. — № 47. — P. 51–57. — DOI: 10.1097/PAT.0000000000000188.
24. Mitropoulos G. Organ weight/bodyweight ratios: growth rates of fetal organs in the latter half of pregnancy with a simple method for calculating mean organ weights / G. Mitropoulos, J. Scurry, L. Cussen // *J Paediatr Child Health*. — 1992. — № 28. — P. 236–239.
25. Landmann E. Ponderal index for discrimination between symmetric and asymmetric growth restriction: percentiles for neonates from 30 weeks to 43 weeks of gestation / E. Landmann, I. Reiss, B. Misselwitz [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. — 2006. — № 19. — P. 157–160. — DOI: 10.1080/14767050600624786.
26. Ahn Y. Formula and scale for body surface area estimation in high-risk infants / Y. Ahn // *Coll Antropol*. — 2010. — № 34. — P. 1273–1280.
27. Davidson S. Body mass index and weight-for-length ratio references for infants born at 33-42 weeks gestation: a new tool for anthropometric assessment / S. Davidson, D. Natan, I. Novikov [et al.] // *Clin Nutr*. — 2011. — № 30. — P. 634–639. — DOI: 10.1016/j.clnu.2011.03.010.
28. Hansen K. Reference Values for Second Trimester Fetal and Neonatal Organ Weights and Measurements / K. Hansen, C.J. Sung, C. Huang [et al.] // *Pediatric and Developmental Pathology*. — 2003. — № 6. — P. 160–167. — DOI: 10.1007/s10024-002-1117-3.
29. Sjoberg D.D. Reproducible Summary Tables with the gtsurvey Package / D.D. Sjoberg, K. Whiting, M. Curry [et al.] // *R Journal*. — 2021. — № 13. — P. 570–580. — DOI: 10.32614/RJ-2021-053.
30. Geffré A. Reference Value Advisor: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with Microsoft Excel / A. Geffré, D. Concordet, J.-P. Braun [et al.] // *Vet Clin Pathol*. — 2011. — № 40. — P. 107–112. — DOI: 10.1111/j.1939-165X.2011.00287.x.

31. referenceIntervals: Reference Intervals // CRAN: Contributed Packages. — 2013. — DOI: 10.32614/CRAN.PACKAGE.REFERENCEINTERVALS.

32. Ammer T. refineR: A Novel Algorithm for Reference Interval Estimation from Real-World Data / T. Ammer, A. Schützenmeister, H.-U. Prokosch [et al.] // Sci Rep. — 2021. — № 11. — P. 16023. — DOI: 10.1038/s41598-021-95301-2.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Abishake J. A Compendium on Perinatal Autopsy in Neonats / J. Abishake, S. Ninave, A. Keerti // Cureus. — 2023. — № 15. — Art. e33878. — DOI: 10.7759/CUREUS.33878.

2. Zhakota D.A. Posmertnaya diagnostika zaderzhki razvitiya ploda: chto izmenilos? (obzornaya statya) [Postmortem diagnosis of foetal growth restriction: what has changed? (a review article)] / D.A. Zhakota, M.V. Lozina, D.A. Zaichuk [et al.] // Vestnik novikh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie [Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition]. — 2024. — № 18. — P. 21–29. — DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-4. [in Russian]

3. Zhakota D.A. Vibor referentsnykh znachenii massi vnutrennykh organov dlya patologoanatomicheskogo issledovaniya plodov i novorozhdennykh [Selection of reference values for the mass of internal organs for pathological examination of fetuses and newborns] / D.A. Zhakota, M.O. Safonova // Vyatskii meditsinskii vestnik [Vyatka Medical Bulletin]. — 2025. — № 85. — P. 75–79. — DOI: 10.24412/2220-7880-2025-1-75-79. [in Russian]

4. Groenendaal F. Autopsy in a neonatal intensive care unit: do we still need it in 2022? / F. Groenendaal, P.G.J. Nikkels // J Pediatr (Rio J). — 2022. — № 98. — P. 442–443. — DOI: 10.1016/J.JPED.2022.05.001.

5. O poryadke provedeniya patologo-anatomicheskikh vskritii: Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 06.06.2013 №354n [On the procedure for conducting pathological autopsies: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 6 June 2013 No. 354n] (registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on 16 December 2013 No. 30612). — URL: <https://minjust.consultant.ru/page.aspx?1081099> (accessed: 06.05.2025). [in Russian]

6. Maroun L.L. Autopsy Standards of Body Parameters and Fresh Organ Weights in Nonmacerated and Macerated Human Fetuses / L.L. Maroun, N. Graem // Pediatric and Developmental Pathology. — 2005. — № 8. — P. 204–216. — DOI: 10.1007/s10024-004-7084-0.

7. Rossiiskaya Federatsiya. Zakoni. O personalnykh dannikh: feder. zakon : [Russian Federation. Laws. On personal data: federal law] [dated 27 July 2006 No. 152-FL (latest edition)]. — URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/ (accessed: 06.05.2025). [in Russian]

8. Gunn P.P. The Health Insurance Portability and Accountability Act Privacy Rule / P.P. Gunn, A.M. Fremont, M. Bottrell [et al.] // Med Care. — 2004. — №42. — P. 321–327. — DOI: 10.1097/01.mlr.0000119578.94846.f2.

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

10. Guihard-Costa A.-M. Organ weights in human fetuses after formalin fixation: standards by gestational age and body weight / A.-M. Guihard-Costa, F. Ménez, A.-L. Delezoide // Pediatr Dev Pathol. — 2002. — № 5. — P. 559–578. — DOI: 10.1007/s10024-002-0036-7.

11. Bartosch C. Bar_Fetal autopsy parameters standards: biometry, organ weights, and long bone lengths / C. Bartosch, I. Vilar, M. Rodrigues [et al.] // Virchows Archiv. — 2019. — № 475. — P. 499–511. — DOI: 10.1007/s00428-019-02639-0.

12. Villar J. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts / J. Villar, F. Giuliani, T.R. Fenton [et al.] // The Lancet. — 2016. — № 387. — P. 844–845. — DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00384-6.

13. Villar J. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project / J. Villar, L.C. Ismail, C.G. Victora [et al.] // The Lancet. — 2014. — № 384. — P. 857–868. — DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6.

14. Standards and Tools // INTERGROWTH-21st. — URL: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed: 16.07.2024).

15. Stirnemann J. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project / J. Stirnemann, J. Villar, L.J. Salomon [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2017. — № 49. — P. 478–486. — DOI: 10.1002/uog.17347.

16. Kirchengast S. Sex Differences in Foetal Biometry, New-born Size and Birth Outcome / S. Kirchengast, E. Pölzlberger, E. Hafner [et al.] // Journal of Life Sciences. — 2016. — № 8. — P. 1–11. — DOI: 10.1080/09751270.2016.11907834.

17. Waszak M. Developmental interdependence between selected somatic features and the weight of internal organs in human male and female fetuses / M. Waszak, K. Cieřlik // Folia Morphol (Warsz). — 2003. — № 62. — P. 41–46.

18. Melamed N. Choice of Formula and Accuracy of Fetal Weight Estimation in Small-for-Gestational-Age Fetuses / N. Melamed, G. Ryan, R. Windrim [et al.] // Journal of Ultrasound in Medicine. — 2016. — № 35. — P. 71–82. — DOI: 10.7863/ULTRA.15.02058.

19. Hoopmann M. Comparison of Errors of 35 Weight Estimation Formulae in a Standard Collective / M. Hoopmann, K.O. Kagan, A. Sauter [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. — 2016. — № 76. — P. 1172–1179. — DOI: 10.1055/s-0042-118598.

20. Cummings P. Missing data and multiple imputation / P. Cummings // JAMA Pediatr. — 2013. — № 167. — P. 656.

21. Heymans M.W. Handling missing data in clinical research / M.W. Heymans, J.W.R. Twisk // J Clin Epidemiol. — 2022. — № 151. — P. 185–188. — DOI: 10.1016/j.jclinepi.2022.08.016.

22. Ren W. Moving Beyond Medical Statistics: A Systematic Review on Missing Data Handling in Electronic Health Records / W. Ren, Z. Liu, Y. Wu [et al.] // Health Data Science. — 2024. — № 4. — P. 0176. — DOI: 10.34133/HDS.0176.

23. Stephens A.S. Diagnosis of fetal growth restriction in perinatal deaths using brain to liver weight ratios / A.S. Stephens, J.P. Bentley, L.K. Taylor [et al.] // Pathology. — 2015. — № 47. — P. 51–57. — DOI: 10.1097/PAT.000000000000188.

24. Mitropoulos G. Organ weight/bodyweight ratios: growth rates of fetal organs in the latter half of pregnancy with a simple method for calculating mean organ weights / G. Mitropoulos, J. Scurry, L. Cussen // *J Paediatr Child Health*. — 1992. — № 28. — P. 236–239.
25. Landmann E. Ponderal index for discrimination between symmetric and asymmetric growth restriction: percentiles for neonates from 30 weeks to 43 weeks of gestation / E. Landmann, I. Reiss, B. Misselwitz [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. — 2006. — № 19. — P. 157–160. — DOI: 10.1080/14767050600624786.
26. Ahn Y. Formula and scale for body surface area estimation in high-risk infants / Y. Ahn // *Coll Antropol*. — 2010. — № 34. — P. 1273–1280.
27. Davidson S. Body mass index and weight-for-length ratio references for infants born at 33–42 weeks gestation: a new tool for anthropometric assessment / S. Davidson, D. Natan, I. Novikov [et al.] // *Clin Nutr*. — 2011. — № 30. — P. 634–639. — DOI: 10.1016/j.clnu.2011.03.010.
28. Hansen K. Reference Values for Second Trimester Fetal and Neonatal Organ Weights and Measurements / K. Hansen, C.J. Sung, C. Huang [et al.] // *Pediatric and Developmental Pathology*. — 2003. — № 6. — P. 160–167. — DOI: 10.1007/s10024-002-1117-3.
29. Sjoberg D.D. Reproducible Summary Tables with the gtsuamary Package / D.D. Sjoberg, K. Whiting, M. Curry [et al.] // *R Journal*. — 2021. — № 13. — P. 570–580. — DOI: 10.32614/RJ-2021-053.
30. Geffré A. Reference Value Advisor: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with Microsoft Excel / A. Geffré, D. Concordet, J.-P. Braun [et al.] // *Vet Clin Pathol*. — 2011. — № 40. — P. 107–112. — DOI: 10.1111/j.1939-165X.2011.00287.x.
31. referenceIntervals: Reference Intervals // CRAN: Contributed Packages. — 2013. — DOI: 10.32614/CRAN.PACKAGE.REFERENCEINTERVALS.
32. Ammer T. refineR: A Novel Algorithm for Reference Interval Estimation from Real-World Data / T. Ammer, A. Schützenmeister, H.-U. Prokosch [et al.] // *Sci Rep*. — 2021. — № 11. — P. 16023. — DOI: 10.1038/s41598-021-95301-2.