

УДК 618.33-007.21-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD344442>

# Современные представления о диагностике и прогнозировании задержки роста плода (обзор литературы)

И.В. Игнатко, И.М. Богомазова, М.А. Карданова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Задержка развития плода остается одной из ведущих причин преждевременных родов, неврологических нарушений у детей, высоких неонатальных и перинатальных заболеваемости и смертности. Данное осложнение высоко ассоциировано с преэклампсией и плацентарной недостаточностью без тенденции к снижению частоты развития. Термины «малый для срока гестации» и «задержка роста плода» по фетометрическим показателям схожи между собой, однако в современной литературе эти понятия различаются в контексте нарушений кровотока в системе мать – плацента – плод и перинатальных осложнений. Глубокое понимание мультифакторного патогенеза ранней и поздней форм задержки развития плода, особенно роли плацентарной патологии в развитии этих осложнений, даст возможность разработки таргетной терапии плацентарной недостаточности. Определение новых биомаркеров роста плаценты играет значительную роль в понимании патогенеза и прогнозировании развития плаценто-ассоциированных осложнений беременности.

Данный обзор освещает новые подходы к эффективному скринингу задержки роста плода. Последние достижения в области новых методов визуализации обеспечивают основу многопараметрического тестирования, обеспечивающего экономически эффективный скрининг в существующей системе наблюдения плаценто-ассоциированных осложнений беременности, включающих задержку роста плода.

**Ключевые слова:** плацентарная дисфункция; задержка роста плода; биохимические маркеры задержки роста плода; перинатальные исходы при задержке роста плода; центильная шкала диагностики задержки роста плода; маловесный для срока гестации.

#### Как цитировать:

Игнатко И.В., Богомазова И.М., Карданова М.А. Современные представления о диагностике и прогнозировании задержки роста плода (обзор литературы) // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 3. С. 65–76. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD344442>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD344442>

# Current views on the diagnosis and prognosis of fetal growth restriction (A literature review)

Irina V. Ignatko, Irina M. Bogomazova, Madina A. Kardanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Fetal growth restriction remains a leading cause of preterm birth and neurological disorders in children and is associated with high neonatal and perinatal morbidity and mortality. Fetal growth restriction is strongly associated with preeclampsia, placental insufficiency, and does not tend to decrease in frequency. The terms “small for gestational age” and “fetal growth restriction” are similar in terms of fetometry, however, in modern literature, these concepts differ based on blood flow disorders in the “mother-placenta-fetus” system and perinatal complications. A deep understanding of the multifactorial pathogenesis of early and late fetal growth restriction will allow for developing targeted therapy of placental insufficiency. Determining the role of new placental growth biomarkers plays a significant role in understanding the pathogenesis of placental dysfunction and developing measures to predict placenta-associated pregnancy complications.

This review article highlights new approaches to effective fetal growth restriction screening. Recent advances in ultrasound diagnosis of fetal growth restriction provide the basis for multivariate testing that can provide cost-effective screening for placental-associated pregnancy complications, including fetal growth restriction.

**Keywords:** placental insufficiency; fetal growth restriction; fetal growth restriction biomarkers; management for fetal growth restriction; perinatal outcomes of fetal growth restriction; centile scale; small for gestational age.

**To cite this article:**

Ignatko IV, Bogomazova IM, Kardanova MA. Current views on the diagnosis and prognosis of fetal growth restriction (A literature review). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023;72(3):65–76. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD344442>

Received: 24.04.2023

Accepted: 25.05.2023

Published: 30.06.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) является одним из распространенных осложнений беременности. Его частота встречаемости, по данным различных исследований, составляет от 6 до 10 % [1] без тенденции к снижению. В 75 % случаев оно сочетается с плацентарной недостаточностью. ЗРП является одной из распространенных (до 30 % случаев) причин мертворождений [2–6]. Ранняя диагностика данного осложнения беременности особо актуальна, так как высокая доля преждевременных родов при ЗРП проявляется в неонатальном и постнатальном периодах неврологическими нарушениями вследствие поражений головного мозга, миелинизацией, ишемически-гипоксическим поражением головного мозга, а также поражением коры, подкорковых структур и межкорковых связей. Помимо неврологических нарушений дети, рожденные с ЗРП, подвержены высокому риску респираторного дистресс-синдрома, некротического энтероколита, потребности в интенсивной помощи новорожденным и искусственной вентиляции легких. Школьники, рожденные с ЗРП, подвержены более высокому риску когнитивных нарушений, дефициту внимания, синдрому минимальных мозговых дисфункций, чем дети, рожденные в срок с нормальной массой тела. Отдаленные последствия у детей, рожденных с ЗРП, включают повышенный риск развития сердечно-сосудистой патологии, метаболического синдрома, сахарного диабета во взрослом возрасте согласно теории D.J. Barker [7, 8]. М.А. Курцер и соавт. [9] продемонстрировали более высокую частоту перинатальных осложнений и ранней неонатальной заболеваемости в группе с ранней диагностикой ЗРП.

На сегодняшний день не существует золотого стандарта ранней диагностики ЗРП, но отклонение предполагаемой массы тела и/или окружности живота плода, по данным ультразвукового исследования, ниже 10-го перцентиля является диагностическим критерием ЗРП. Термин «малый для гестационного срока плод» обозначает конституционально генетически обусловленное отклонение предполагаемой массы тела плода в интервале от 3-го до 9-го перцентиля без нарушений гемодинамики в фетоплацентарной системе с положительной динамикой прироста предполагаемой массы тела и окружности живота. Такие дети рождаются в срок с низкой частотой перинатальных осложнений.

В статье проанализированы существующие на сегодняшний день данные современной литературы о ранней диагностике и биомаркерах ЗРП, плацентарной дисфункции. При поиске литературы использованы базы данных PubMed, Scopus, Elsevier, eLibrary и выбран период публикаций — последние пять лет. В качестве терминов применены международные общепринятые ключевые слова, такие как «плацентарная дисфункция», «задержка роста плода», «биохимические маркеры задержки роста плода», «перинатальные исходы при задержке роста плода»,

«центильная шкала диагностики задержки роста плода», «маловесный для срока гестации», а также названия биомаркеров плацентарной дисфункции: «металлопротеиназа 12», «альфа-фетопротеин», «плацентарный фактор роста», «ингибин», «плацентарный белок 13», «белок, ассоциированный с беременностью», «растворимая тирозинкиназа-1». Исключены статьи, отражающие хромосомную патологию плода в структуре причин ЗРП.

## ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

ЗРП определяют как неспособность плода достичь своего потенциального роста вследствие патологических факторов, в частности, при плацентарной дисфункции [10].

В отечественной практике долгие годы диагноз «задержка роста плода» ставили на основании трех форм отставания предполагаемой массы тела от нормальной массы для срока гестации: симметричной, асимметричной и смешанной [11]. По данным исследования М.А. Курцера и соавт., гипердиагностика при этом достигала 26 % [9].

С 2016 г. общепризнана классификация ЗРП на основании центильной оценки фетометрических параметров с учетом доплерометрических показателей кровотока в системе мать – плацента – плод.

Клинически ЗРП проявляется уменьшением размеров плода (предполагаемой массы плода и/или окружности живота) ниже 10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком, по данным доплерометрии, или значениями предполагаемой массы тела и/или окружности живота плода ниже 3-го перцентиля. В литературе встречаются понятия «малый для гестационного срока» и «задержка роста плода». Первый термин подразумевает здоровый плод с предполагаемой массой тела и/или окружностью живота в интервале с 3-го по 9-й перцентиль при отсутствии нарушений кровотока в фето-плацентарной системе.

С 2022 г. согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации принято разделять пациенток с ЗРП с учетом раннего и позднего фенотипов этого осложнения. Данное разделение обосновано с точки зрения фенотипа, патогенеза развития синдрома, доплерографической картины (ассоциированной с гипертензивными осложнениями), плацентарных нарушений, перинатальных исходов, акушерской тактики [3]. Эти критерии были разработаны в рамках международного консенсуса, достигнутого в рамках протокола Delphi в 2016 г. [10]. 32 нед. гестации определены как отправная точка, разделяющая раннюю и позднюю формы ЗРП, при этом исключены плоды с врожденными аномалиями.

Ранняя ЗРП преобладает в 0,5–1 % случаев, более тяжелая чаще ассоциируется с нарушениями кровотока в системе мать – плацента – плод. Патология плаценты, лежащая в основе раннего ЗРП, идентична таковой при ранней преэклампсии (нарушении перфузии маточных артерий), что объясняет взаимосвязь ранней

преэклампсии и ЗРП [11–13]. Выраженную ЗРП наблюдают чаще при раннем фенотипе. Для ранней ЗРП характерны более высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

ЗРП с поздней манифестацией характеризуется незначительной плацентарной дисфункцией, приводящей к легкой гипоксии с необходимостью незначительной адаптации сердечно-сосудистой системы плода. Однако в отличие от плодов с ранней ЗРП плоды с задержкой развития после 32 нед. менее адаптированы к гипоксии. Основная проблема ранней ЗРП заключается в лечении, в то время как проблема поздней формы связана с диагностикой.

## РОЛЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Несмотря на то что ЗРП остается одним из самых распространенных осложнений беременности, его прогнозирование колеблется от 12 до 47 % с частотой ложноположительных результатов 10 % [14]. По данным исследования М.А. Курцера и соавт., высокий риск развития плаценто-ассоциированной ЗРП отмечен лишь у 31 % пациенток, что указывает на отсутствие высокоспецифичных методов ее прогнозирования [9].

Много исследований посвящено изучению биохимических маркеров задержки внутриутробного развития с целью идентификации наиболее прогностически значимых из них. При этом все чаще авторы признают факт клинического проявления плацентарной дисфункции во второй половине беременности как результат нарушений плацентации на ранних сроках.

Существование сывороточных биомаркеров, полученных для скрининга трисомий по 13-й, 18-й и 21-й хромосомам, вызвало большой интерес к их потенциальному использованию для выявления беременностей с тяжелой плацентарной дисфункцией до развития клинических осложнений. И.В. Игнатко и соавт. [15] продемонстрировали зависимость низкого уровня ассоциированного с беременностью протеина А плазмы (РАРР-А) и повышенного содержания хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ) в прогнозировании ЗРП. Схожие результаты описали Р. Signini и соавт. при анализе уровня РАРР-А и свободного  $\beta$ -ХГЧ у 3332 беременных в I триместре. Авторы получили низкий уровень РАРР-А и высокий уровень  $\beta$ -ХГЧ в группе беременных с развившейся ЗРП [16]. Низкий уровень РАРР-А ассоциирован с повышенным риском развития задержки внутриутробного развития, преэклампсии и перинатальной смерти [17–20]. Свободный  $\beta$ -ХГЧ в меньшей мере ассоциирован с неблагоприятными исходами, чем РАРР-А.

Пока многие исследователи фокусируют внимание на определении роли маркеров синдрома Дауна в раз-

витии ЗРП, другая группа ученых исследует роль ангиогенных факторов, играющих ключевую роль в сосудистом ремоделировании матки во время беременности. Сама плацента секретирует несколько факторов с проангиогенной или антиангиогенной активностью, и регуляция их экспрессии и секреции необходима для оптимальной плацентации, материнской адаптации к беременности и, следовательно, развития и роста плода.

Фактор роста плаценты (PlGF) — один из наиболее изученных маркеров ЗРП. Этот проангиогенный фактор высоко экспрессируется в плаценте на протяжении всей беременности. Его легко обнаружить в материнском кровотоке, где он может указывать непосредственно на состояние эндотелия. В соответствии с этим показано, что низкие уровни этого фактора в I триместре связаны с повышенным риском более поздних неблагоприятных перинатальных исходов, включая преэклампсию и ЗРП [21].

В последние годы авторы уделяют больше внимания такому ангиогенному фактору, как эндоглин. Увеличение уровня эндоглина приводит к снижению плацентарного кровотока и формированию синдрома ЗРП. R. Romero и соавт. определили, что высокий уровень растворимого эндоглина (sENG) в I триместре ассоциирован с высоким риском развития преэклампсии и ЗРП [22].

Определенное количество исследований посвящено мультипараметрической оценке рисков формирования ЗРП, что повышает чувствительность тестов.

Изменения, подобные преэклампсии, были вызваны у беременных крыс аденовирус-опосредованной экспрессией растворимой тирозинкиназы-1 (sFLT1), а также sENG отдельно или в сочетании с sFLT1. [23, 24]. Результаты исследования SCOPE у 5000 женщин с низким риском развития осложнений продемонстрировали, что активность sFLT1 и уровень РАРР-А понижались в группе с задержкой внутриутробного развития и без гипертензивных расстройств, в то время как уровень PlGF снижался при сочетании ЗРП с гипертензивными расстройствами [25].

Исследования G. Karagiannis и соавт. продемонстрировали роль ангиогенных факторов в патогенезе развития ЗРП. В частности, полученные значения  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А в сочетании со значениями PlGF, плацентарного протеина 13 (PP-13), металлопротеиназы и дизинтегрин-12 (ADAM 12) и пульсационного индекса в маточных артериях в I триместре показали чувствительность 73 % и ложноположительный результат 10 % [17].

sFLT-1 и sENG высоко ассоциированы с преэклампсией и менее связаны с ЗРП. Крупномасштабное исследование продемонстрировало повышенные показатели sFLT1 как фактор риска развития ЗРП, перинатальной смерти и преждевременных родов, в то время как для поздних сроков беременности показана обратная связь. На основании данных результатов ученые пришли к выводу об использовании соотношения активности sFLT1 к уровню PlGF (sFLT1/ PlGF) в качестве предиктора развития осложнений в I триместре. Данное соотношение также

используют в предиктивной модели определения перинатальных исходов и сроков родов [26, 27].

В мультицентровом исследовании К.Н. Nicolaides и соавт. [28] показана высокая ассоциация между биохимическими маркерами во II и III триместрах. Так, низкие значения PIGF, sFLT1, PAPP-A и высокий уровень альфа-фетопротейна на сроке 19–24 нед. гестации связаны с высоким риском преждевременных родов при ЗРП. N. Valino и соавт. назвали в сроки 30–34 нед. прогностически значимыми низкий уровень PIGF и высокую активность sFLT-1 в генезе ЗРП, причем наиболее сильную взаимосвязь этих показателей отметили при преждевременных родах и ЗРП [29].

Существуют данные и о роли других белков. Так, низкая концентрация PP-13 (белка, регулирующего развитие плацентарных сосудов) в I триместре характерна для ЗРП. Е.И. Кудинова и соавт. показали, что PP-13 обладает наибольшими чувствительностью и специфичностью в отношении прогноза плацентарной недостаточности, осложненной ЗРП, чем ангиогенные факторы роста [30, 31].

Небольшое количество исследований посвящено роли матриксных металлопротеиназ в генезе плацентарных осложнений беременности. Известно, что ADAM 12 регулирует миграцию и инвазию трофобласта [32, 33]. Проведено несколько исследований с определением концентрации ADAM-12 в I триместре беременности, и оценена взаимосвязь низких концентраций с плацентарной дисфункцией. Установлено, что ADAM 12 и PAPP-A обладают схожими функциями, и уменьшение их концентраций прогнозирует рождение маловесных детей [17, 34–37].

Роль таких белков, как аполипопротеины С II и С-III<sub>0</sub>, дельта гомолог 1 и прокинетицин 1, также установлена, но они не обладают высокой прогностической точностью. Возможно, в сочетании с другими факторами данные белки применимы в прогнозировании плацентарной дисфункции и ЗРП.

Другие исследователи создали предиктивную модель развития ЗРП на основании данных анамнеза, среднего артериального давления, пульсационного индекса в маточной артерии, уровня PIGF и активности sFLT1. При этом продемонстрировано, что раннее развитие ЗРП высоко ассоциировано с развитием преэклампсии, что подтверждает факт нарушения ремоделирования спиральных артерий в генезе развития ЗРП [14, 38]. А.С. Zamarian и соавт. [39] сравнили биохимические маркеры при ЗРП и нормальном течении беременности в сроках гестации 20–40 нед. Беременные с ЗРП продемонстрировали высокие значения sFLT1 и sENG, а также низкие уровни PAPP-A и ангиопоэтина-2. Подобные результаты получили многие ученые, в частности F. Gaccioli и соавт. [30] описали роль биохимических факторов в развитии ЗРП и показали влияние не только перечисленных, но и других маркеров плацентации на различных сроках беременности.

Одной из теорий развития ЗРП является иммунологическая, и вопрос об участии иммунных механизмов

в возникновении ЗРП остается спорным на сегодняшний день. И.В. Игнатко и соавт. изучили роль аутоантител в генезе развития ранней и поздней форм ЗРП. Так, они определили статистическую значимость регулирующих аутоантител к антигену ХГЧ, белку S100, белку мембраны тромбоцитов, антинейтрофильным цитоплазматическим антителам и мембранному антигену клеток клубочков почек при прогнозировании ранней ЗРП, а также антител к ДНК, коллагену, инсулину и белку S100 для прогнозирования поздней ЗРП [40].

Помимо изучения белков, сфера научных интересов сместилась к исследованию метаболитов в крови матери — продуктов клеточного метаболизма (аминокислот, жирных кислот, глюкозы). Вполне вероятно, что при ЗРП повышенный спрос плода и плаценты на метаболиты может привести к измеримым изменениям метаболомного профиля в крови матери. Метаболиты, как правило, измеряют при помощи масс-спектропии, позволяющей оценить тысячи метаболитов в каждом образце. R.P. Norgaard и соавт. исследовали метаболиты в 40 случаях ЗРП и 40 случаях контрольной группы и определили нарушение метаболомного статуса, включающего свободные жирные кислоты, фосфолипиды, сфинголипиды и карнитин, у беременных женщин с ЗРП [41].

А.Е. Heazell и соавт. провели метаболическое профилирование в сыворотке крови 40 беременных в сроке с 28-й по 41-ю неделю гестации при диагностированных ЗРП, преждевременных родах и новорожденных, нуждающихся в интенсивной терапии. Это исследование позволило выявить 98 метаболитов (свободные жирные кислоты, метаболиты витамина D, метаболиты прогестерона, глицеролипиды, сфинголипиды и др.), ассоциированные с неблагоприятными перинатальными исходами, плацентарной дисфункцией и ЗРП [42].

Другое не менее интересное исследование случай-контроль выявило ряд метаболитов в моче в I триместре, ассоциированное с ЗРП. Многие показатели (триметиламин, тирозин, мочева кислота, N-ацетил гликопротеин) продемонстрировали дозозависимую связь. Однако авторы не сообщили о диагностических характеристиках объединенных маркеров, данные также не были подтверждены [43].

Несмотря на то что проведено мало исследований метаболомного статуса с целью прогнозирования ЗРП, и получены неоднозначные данные, эта тема заслуживает повышенного внимания и дальнейшего изучения.

В последние годы в материнской крови во время беременности были выявлены циркулирующие плацентарно-специфические микроРНК, способные отражать как физиологические, так и патологические плацентарные состояния [44]. Ученые предлагают возможность разработки нового скрининг-теста на осложнения беременности. Фактически, микроРНК — это некодирующие молекулы РНК длиной 19–25 нуклеотидов, играющие важную роль в регуляции широкого спектра генов, ингибируя

**Таблица.** Биохимические маркеры в плазме крови матери для прогнозирования развития плацентарной дисфункции и задержки роста плода

**Table.** Maternal circulating biochemical markers for predicting placental dysfunction and fetal growth restriction

Биомаркер	Основная функция	Изменение уровня в материнской плазме, ассоциированное с задержкой роста плода		
		I триместр	II триместр	III триместр
<b>Биомаркеры хромосомной патологии</b>				
Ассоциированный с беременностью протеин А плазмы	Снижает биодоступность инсулиноподобного фактора роста 1. Регулирует активность протеазы по отношению к белкам, связывающим инсулиноподобный фактор роста	Снижение	Снижение	–
β-ХГЧ	Поддерживает секрецию прогестерона желтым телом	Снижение	Повышение	–
Альфа-фетопротеин	Белок плода, схожий по функции с альбумином у взрослых	–	Повышение	–
Некьютированный эстриол	Агонист эстрогена	–	Снижение	Снижение
Ингибин А	Регулирует отрицательную обратную связь с фолликулостимулирующим гормоном. Предотвращает овуляцию во время беременности	–	Повышение	–
<b>Ангиогенные факторы</b>				
PlGF	Принадлежит семейству фактора роста сосудов. Проангиогенный фактор	Снижение	Снижение	Снижение
sFLT1	Снижает биодоступность PlGF и фактора роста эндотелия сосудов	Снижение и повышение	Снижение	Повышение
sFLT1/PlGF	–	Повышение	Повышение	Повышение
Растворимый эндоглин	Снижает биодоступность трансформирующего фактора роста	Повышение	Повышение	Повышение
Плацентарный протеин 13	Способствует инвазии трофобласта и ремоделированию спиральных артерий	Снижение	–	–
<b>Гормональные факторы</b>				
Металлопротеиназа и дизинтегрин 12	Разрушает все типы белков внеклеточного матрикса. Снижает уровень инсулиноподобного фактора роста	Снижение	–	–
<b>Аутоантитела</b>				
ХГЧ, белок S-100, белок мембраны тромбоцитов, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, мембранный антиген клеток клубочков почек	Белки межклеточного матрикса, цитоскелета, маркеры главного комплекса гистосовместимости, ДНК, гормоны	–	–	–
Антитела к ДНК, коллагену, инсулину, белку S100	–	Повышение	–	–
МикроРНК	–	–	–	Повышение
МикроРНК	–	Повышение	–	–

*Примечание.* ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; PlGF — плацентарный фактор роста; sFLT1 — растворимая тирозинкиназа-1. Таблица составлена на основании данных, представленных в статье F. Gaccioli и соавт. [30] с добавлением результатов других исследований.

трансляцию матричной РНК или расщепляя ее. Гипоксия оказывает глубокое влияние на регуляцию генов, и микроРНК играют жизненно важную роль в клеточном ответе на гипоксию [45].

Определение вышеупомянутых биомаркеров развития задержки внутриутробного развития носит научный

характер. Современные клинические рекомендации включают исследование уровня PAPP-A и/или PlGF в сыворотке крови матери в рамках скрининга в I триместре для выявления высокого риска ЗРП. sFLT1/PlGF на сегодняшний день применяют в дифференциальной диагностике ЗРП и малого для срока гестации плода, однако

из-за отсутствия интервенционных исследований не рекомендовано использовать эти маркеры в качестве дополнительного критерия ультразвукового исследования.

В таблице представлены основные исследуемые биомаркеры прогнозирования ЗРП.

## РОЛЬ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Ультразвуковое исследование является самым точным методом диагностирования патологических процессов, происходящих в маточно-фето-плацентарной системе и позволяет своевременно выявить нарушение развития плода. Оценка предполагаемой массы тела плода является ведущим параметром в диагностике ЗРП.

Многочисленные исследования в области изучения ультразвуковых маркеров развития ЗРП посвящены оценке биометрических параметров плода, доплерометрических значений, а также морфологии и объему плаценты.

По данным международных и отечественных клинических рекомендаций, оценка предполагаемой массы тела с определением окружности головки, окружности живота, длины бедра и максимального вертикального кармана амниотической жидкости является обязательной для оценки роста и развития плода. При этом не рекомендовано диагностировать ЗРП по отклонению одного параметра, если он не ниже 3-го перцентиля (при тяжелой ЗРП). Таким образом, ЗРП диагностируют при снижении окружности живота и/или предполагаемой массы тела плода до значений менее 10 перцентилей в сочетании с нарушениями кровотока в системе мать – плацента – плод или при предполагаемой массе тела и/или окружности живота плода менее 3 перцентилей.

Допплерометрия кровотока в маточных артериях играет ключевую роль в диагностике нарушений плацентации. Данные метаанализа L. Velauthar и соавт. [46] показали, что одним из первых прогностических маркеров развития ЗРП является нарушение кровотока в маточных артериях в I триместре беременности. Критериями нарушения кровотока были одно- или двустороннее повышение пульсационного индекса и индекса резистентности до значений выше 90-го перцентиля, а также появление дикротической выемки. Коэффициент прогнозирования ЗРП составил 15,4 %, чувствительность — 39,2 %. Данный факт характеризует нарушения инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий и ассоциирован с развитием преэклампсии и ЗРП. Аномальный кровоток в маточных артериях, диагностированный в I и II триместрах, среднее значение пульсационного индекса которого выше 95-го перцентиля, ассоциирован с ЗРП и продемонстрирован в исследованиях [47, 48].

Вычисление церебро-плацентарного отношения (отношения значений пульсационного индекса средней мозговой и маточной артерий, ЦПО) является прогностически более значимым и может быть использовано в клинической практике. Снижение ЦПО при сроке гестации менее 34 нед. указывает на централизацию плодового кровотока у беременных, что придает большое значение данному показателю в выработке оптимальной акушерской тактики.

G.R. DeVore [49] сравнил показатели ЦПО при ЗРП и малом для срока гестации плоде и определил более значимую прогностическую ценность у этого показателя, чем у биофизического профиля плода. Высокая специфичность ЦПО может помочь в выборе тактики родоразрешения.

Последний консенсус процедуры Delphi также предлагает для прогнозирования неблагоприятных исходов при ЗРП использовать вычисление ЦПО и доплерометрию кровотока в маточных артериях [10]. В исследованиях установлены нормативы для ЦПО (<1,006, <1,08, <5-го перцентиля для гестационного срока, МоМ <0,6765).

Использование биофизического профиля плода при оценке состояния плода не рекомендовано при ЗРП, так как этот показатель обладает низкой прогностической значимостью. Кардиотокография является ценным методом оценки состояния плода. Причем необходима компьютеризированная обработка ее результатов с аппаратным подсчетом кратковременной вариабельности (STV) в качестве основного показателя. Прогностически неблагоприятную компьютерную кардиотокограмму характеризуют значения STV менее 2,6 мс независимо от срока беременности и менее 3 мс в сроке 29 нед. и более, а также спонтанные повторные децелерации [10], поскольку они ассоциированы с высокой частотой метаболического ацидоза, что значительно повышает частоту ранней неонатальной гибели.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье освещены последние мировые данные относительно скрининга задержки роста плода. Вопросы диагностики, патогенеза и прогнозирования развития данного осложнения беременности все еще остаются нерешенными. Основной целью исследований является дифференцирование понятий «малый для срока гестации» (обозначающего конституционально малых, но здоровых плодов с низким риском перинатальных осложнений) и «задержка внутриутробного развития» (отражающего плацентарную дисфункцию с высокими рисками неблагоприятных перинатальных осложнений). Авторы настоящей статьи опирались на консенсус процедуры Delphi при разграничении этих понятий, а также ранней и поздней форм ЗРП, различных по этиологическим факторам, патогенезу и перинатальным прогнозам.

Очень важно выделить группу риска развития плацентарной дисфункции и ЗРП, поэтому необходима

разработка комплексного дифференцированного подхода в прогнозировании данных осложнений.

Из-за отсутствия лечения ЗРП оценка внутриутробного состояния плода и поиск оптимальных сроков и методов родоразрешения также остаются приоритетными задачами для снижения перинатальных заболеваемости, смертности и инвалидизации населения в будущем.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено без использования спонсорских средств и финансового обеспечения.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** *И.В. Игнатко, М.А. Карданова* — концепция и дизайн исследования; *М.А. Карданова, И.М. Богомазова* — сбор и обработка материала; *М.А. Карданова* — на-

писание текста; *И.В. Игнатко, И.М. Богомазова* — редактирование.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** The study was carried out without the use of sponsorship funds and financial support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

**Author contributions.** *I.V. Ignatko, M.A. Kardanova* — study concept and design; *M.A. Kardanova, I.M. Bogomazova* — collection and processing of material; *M.A. Kardanova* — writing the text; *I.V. Ignatko, I.M. Bogomazova* — editing.

All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before its publication.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Audette M.C., Kingdom J.C. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency // *Semin. Fetal Neonatal. Med.* 2018. Vol. 23. No. 2. P. 119–125. DOI: 10.1016/j.siny.2017.11.004
2. Damodaram M., Story L., Kulinskaya E., et al. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2011. Vol. 51. No. 3. P. 204–209. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2011.01299.x
3. Lees C., Marlow N., Arabin B., et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 42. No. 4. P. 400–408. DOI: 10.1002/uog.13190
4. Nardoza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C., et al. Fetal growth restriction: current knowledge // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017. Vol. 295. No. 5. P. 1061–1077. DOI: 10.1007/s00404-017-4341-9
5. Flenady V., Wojcieszek A.M., Middleton P., et al. Stillbirths: recall to action in high-income countries // *Lancet.* 2016. Vol. 387. No. 10019. P. 691–702. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01020-X
6. International Stillbirth Alliance Collaborative for Improving Classification of Perinatal Deaths; Flenady V., Wojcieszek A.M., Ellwood D., et al. Classification of causes and associated conditions for stillbirths and neonatal deaths // *Semin. Fetal Neonatal. Med.* 2017. Vol. 22. No. 3. P. 176–185. DOI: 10.1016/j.siny.2017.02.009
7. Barker D.J. Fetal origins of coronary heart disease // *BMJ.* 1995. Vol. 311. No. 6998. P. 171–174. DOI: 10.1136/bmj.311.6998.171
8. Barker D.J. In utero programming of chronic disease // *Clin. Sci. (Lond.)*. 1998. Vol. 95. No. 2. P. 115–128.
9. Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Шишкина Д.И., и др. Задержка роста плода: современные критерии диагностики, тактика ведения беременности и родов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2023. Т. 22. № 1. С. 5–11. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-5-11
10. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 48. No. 3. P. 333–339. DOI: 10.1002/uog.15884
11. Подзолкова Н.М., Денисова Ю.В., Скворцова М.Ю., и др. Синдром задержки роста плода: нерешенные вопросы стратификации рисков, ранней диагностики и акушерской тактики // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021. Т. 20. № 5. С. 76–86. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-76-86
12. Melamed N., Baschat A., Yinon Y., et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021. Vol. 152. No. 1. P. 3–57. DOI: 10.1002/ijgo.13522
13. Hung T.H., Hsieh T.T., Chen S.F. Risk of abnormal fetal growth in women with early- and late-onset preeclampsia // *Pregnancy Hypertens.* 2018. Vol. 12. P. 201–206. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.09.003
14. Crovetto F., Triunfo S., Crispi F., et al. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 49. No. 3. P. 349–356. DOI: 10.1002/uog.15919
15. Игнатко И.В., Мирющенко М.М. Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода // *Журнал научных статей: Здоровье и образование в XXI веке.* 2016. Т. 18. № 1. С. 1–4.
16. Cignini P., Maggio Savasta L., Gulino F.A., et al. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016. Vol. 293. No. 6. P. 1227–1233. DOI: 10.1007/s00404-015-3947-z
17. Karagiannis G., Akolekar R., Sarquis R., et al. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks // *Fetal Diagn. Ther.* 2011. Vol. 29. No. 2. P. 148–154. DOI: 10.1159/000321694
18. Smith G.C., Stenhouse E.J., Crossley J.A., et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. No. 4. P. 1762–1767. DOI: 10.1210/jcem.87.4.8430
19. D'Antonio F., Rijo C., Thilaganathan B., et al. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications // *Prenat. Diagn.* 2013. Vol. 33. No. 9. P. 839–847. DOI: 10.1002/pd.4141

20. Khalil A., Soudre D., Syngelaki A., et al. Maternal hemodynamics at 11–13 weeks of gestation in pregnancies delivering small for gestational age neonates // *Fetal. Diagn. Ther.* 2012. Vol. 32. No. 4. P. 231–238. DOI: 10.1159/000339480
21. Зафириди Н.В. Клиническое значение ангиогенных маркеров для выработки тактики беременных с плацента-ассоциированными осложнениями: автореф. дис. ... кан. мед. наук. Москва, 2022 [дата обращения 12.04.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.dissercat.com/content/klinicheskoe-znachenie-angiogennykh-markerov-dlya-vyrabotki-taktiki-vedeniya-beremennykh-s>
22. Romero R., Nien J.K., Espinoza J., et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2008. Vol. 21. No. 1. P. 9–23. DOI: 10.1080/14767050701830480
23. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. No. 5. P. 649–658. DOI: 10.1172/JCI17189
24. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12. No. 6. P. 642–649. DOI: 10.1038/nm1429
25. McCowan L.M., Thompson J.M., Taylor R.S., et al.; SCOPE consortium. Prediction of small for gestational age infants in healthy nulliparous women using clinical and ultrasound risk factors combined with early pregnancy biomarkers // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. No. 1. DOI: 10.1371/journal.pone.0169311
26. Witwicki J., Chaberek K., Szymeczka-Samaha N., et al. sFlt-1/PIGF ratio in prediction of short-term neonatal outcome of small for gestational age neonates // *Children (Basel).* 2021. Vol. 8. No. 8. DOI: 10.3390/children8080718
27. Quezada M.S., Rodríguez-Calvo J., Villalain C., et al. sFlt-1/PIGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 56. No. 4. P. 549–556. DOI: 10.1002/uog.21949
28. Lesmes C., Gallo D.M., Gonzalez R., et al. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal serum biochemical markers at 19–24 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 46. No. 3. P. 341–349. DOI: 10.1002/uog.14899
29. Valiño N., Giunta G., Gallo D.M., et al. Biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 47. No. 2. P. 194–202. DOI: 10.1002/uog.14928
30. Gaccioli F., Aye I.L.M.H., Sovio U., et al. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 218. No. 2S. P. S725–S737. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.002
31. Кудинова Е.И. Роль плацентарного белка PP13 в формировании плацентарной недостаточности и задержке роста плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2017 [дата обращения 12.04.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.dissercat.com/content/rol-platsentarnogo-belka-pp-13-v-formirovanii-platsentarnoi-nedostatochnosti-i-zaderzhki-ros>
32. Aghababaei M., Perdu S., Irvine K., et al. A disintegrin and metalloproteinase 12 (ADAM12) localizes to invasive trophoblast, promotes cell invasion and directs column outgrowth in early placental development // *Mol. Hum. Reprod.* 2014. Vol. 20. No. 3. P. 235–249. DOI: 10.1093/molehr/gat084
33. Biadasiewicz K., Fock V., Dekan S., et al. Extravillous trophoblast-associated ADAM12 exerts pro-invasive properties, including induction of integrin beta 1-mediated cellular spreading // *Biol. Reprod.* 2014. Vol. 90. No. 5. DOI: 10.1095/biolreprod.113.115279
34. Yu N., Cui H., Chen X., et al. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 56. No. 3. P. 358–361. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.01.009
35. El-Sherbiny W., Nasr A., Soliman A. Metalloprotease (ADAM12-S) as a predictor of preeclampsia: correlation with severity, maternal complications, fetal outcome, and Doppler parameters // *Hypertens. Pregnancy.* 2012. Vol. 31. No. 4. P. 442–450. DOI: 10.3109/10641955.2012.690059
36. Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., и др. Металлопротеиназы как биохимические маркеры патологии беременности // *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2022. Т. 16. № 1. С. 38–47. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.275
37. Яковлева Н.Ю., Васильева Е.Ю., Кузнецова Л.В., и др. Содержание матриксной металлопротеиназы-12 при беременности, осложненной преэклампсией // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017. Т. 66. № 6. С. 66–72. DOI: 10.17816/JOWD66666-72
38. Swissa S.S., Walfisch A., Yaniv-Salem S., et al. Maternal blood angiogenic factors and the prediction of critical adverse perinatal outcomes among small-for-gestational-age pregnancies // *Am. J. Perinatol.* 2022. Vol. 10. DOI: 10.1055/a-1798-1829
39. Zamarian A.C., Araujo Júnior E., Daher S., et al. Evaluation of biochemical markers combined with uterine artery Doppler parameters in fetuses with growth restriction: a case-control study // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016. Vol. 294. No. 4. P. 715–723. DOI: 10.1007/s00404-016-4024-y
40. Игнатко И.В., Якубова Д.И., Меграбян А.Д., и др. Клиническое значение определения уровня аутоантител в диагностике ранней и поздней формы задержки роста плода // *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2022. Т. 16. № 4. С. 450–462. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.340
41. Horgan R.P., Broadhurst D.I., Walsh S.K., et al. Metabolic profiling uncovers a phenotypic signature of small for gestational age in early pregnancy // *J. Proteome Res.* 2011. Vol. 10. No. 8. P. 3660–3673. DOI: 10.1021/pr2002897
42. Heazell A.E., Bernatavicius G., Warrander L., et al. A metabolomic approach identifies differences in maternal serum in third trimester pregnancies that end in poor perinatal outcome // *Reprod. Sci.* 2012. Vol. 19. No. 8. P. 863–875. DOI: 10.1177/1933719112438446
43. Maitre L., Fthenou E., Athersuch T., et al. Urinary metabolic profiles in early pregnancy are associated with preterm birth and fetal growth restriction in the Rhea mother-child cohort study // *BMC Med.* 2014. Vol. 12. DOI: 10.1186/1741-7015-12-110
44. Chim S.S., Shing T.K., Hung E.C., et al. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma // *Clin. Chem.* 2008. Vol. 54. No. 3. P. 482–490. DOI: 10.1373/clinchem.2007.097972
45. Tagliaferri S., Cepparulo P., Vinciguerra A., et al. miR-16-5p, miR-103-3p, and miR-27b-3p as early peripheral biomarkers of fetal growth restriction // *Front. Pediatr.* 2021. Vol. 9. DOI: 10.3389/fped.2021.611112
46. Velauthar L., Plana M.N., Kalidindi M., et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis

involving 55,974 women // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 43. No. 5. P. 500–507. DOI: 10.1002/uog.13275

47. Levytska K., Higgins M., Keating S., et al. Placental pathology in relation to uterine artery doppler findings in pregnancies with severe intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler changes // *Am. J. Perinatol.* 2017. Vol. 34. No. 5. P. 451–457. DOI: 10.1055/s-0036-1592347

## REFERENCES

1. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(2):119–125. DOI: 10.1016/j.siny.2017.11.004

2. Damodaram M, Story L, Kulinskaya E, et al. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(3):204–209. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2011.01299.x

3. Lees C, Marlow N, Arabin B, et al.; TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):400–408. DOI: 10.1002/uog.13190

4. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061–1077. DOI: 10.1007/s00404-017-4341-9

5. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, et al. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet.* 2016;387(100190):691–702. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01020-X

6. International Stillbirth Alliance Collaborative for Improving Classification of Perinatal Deaths, Flenady V, Wojcieszek AM, Ellwood D, et al. Classification of causes and associated conditions for stillbirths and neonatal deaths. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(3):176–185. DOI: 10.1016/j.siny.2017.02.009

7. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995;311(6998):171–174. DOI: 10.1136/bmj.311.6998.171

8. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond).* 1998;95(2):115–128.

9. Kurtser MA, Sichinava LG, Shishkina DI, et al. Fetal growth restriction: current diagnostic criteria, management of pregnancy and labor. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2023;22(1):5–11. (In Russ.) DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-5-11

10. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–339. DOI: 10.1002/uog.15884

11. Podzolkova NM, Denisova YuV, Skvortsova MYu, et al. Fetal growth restriction: unresolved issues of risk stratification, early diagnosis, and obstetric management. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(5):76–86. (In Russ.) DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-76-86

12. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(1):3–57. DOI: 10.1002/ijgo.13522

13. Hung TH, Hsieh TT, Chen SF. Risk of abnormal fetal growth in women with early- and late-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:201–206. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.09.003

14. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, et al. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):349–356. DOI: 10.1002/uog.15919

48. Martin A.M., Bindra R., Curcio P., et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 18. No. 6. P. 583–586. DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x

49. DeVore G.R. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 213. No. 1. P. 5–15. DOI: 10.1016/j.jajog.2015.05.024

15. Ignatko IV, Miryushchenko MM. Predictive factors for intrauterine fetal growth restriction. *Health and Education Millennium.* 2016;18(1):1–4. (In Russ.)

16. Cignini P, Maggio Savasta L, Gulino FA, et al. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(6):1227–1233. DOI: 10.1007/s00404-015-3947-z

17. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, et al. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):148–154. DOI: 10.1159/000321694

18. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1762–1767. DOI: 10.1210/jcem.87.4.8430

19. D'Antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, et al. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):839–847. DOI: 10.1002/pd.4141

20. Khalil A, Sodre D, Syngelaki A, et al. Maternal hemodynamics at 11–13 weeks of gestation in pregnancies delivering small for gestational age neonates. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(4):231–238. DOI: 10.1159/000339480

21. Zafiridi NV. Klinicheskoe znachenie angiogennykh markerov dlya vyrabotki taktiki beremennykh s platsento-asotsirovannymi oslozheniyami [dissertation abstract]. Moscow; 2022. (In Russ.) [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.dissercat.com/content/klinicheskoe-znachenie-angiogennykh-markerov-dlya-vyrabotki-taktiki-vedeniya-beremennykh-s>

22. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):9–23. DOI: 10.1080/14767050701830480

23. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649–658. DOI: 10.1172/JCI17189

24. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12(6):642–649. DOI: 10.1038/nm1429

25. McCowan LM, Thompson JM, Taylor RS, et al.; SCOPE consortium. Prediction of small for gestational age infants in healthy nulliparous women using clinical and ultrasound risk factors combined with early pregnancy biomarkers. *PLoS One.* 2017;12(1). DOI: 10.1371/journal.pone.0169311

26. Witwicki J, Chaberek K, Szymecka-Samaha N, et al. sFlt-1/PIGF ratio in prediction of short-term neonatal outcome of

- small for gestational age neonates. *Children (Basel)*. 2021;8(8). DOI: 10.3390/children8080718
27. Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Villalain C, et al. sFlt-1/PlGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(4):549–556. DOI: 10.1002/uog.21949
28. Lesmes C, Gallo DM, Gonzalez R, et al. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal serum biochemical markers at 19–24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(3):341–349. DOI: 10.1002/uog.14899
29. Valiño N, Giunta G, Gallo DM, et al. Biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(2):194–202. DOI: 10.1002/uog.14928
30. Gaccioli F, Aye ILMH, Sovio U, et al. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S725–S737. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.002
31. Kudinova EI. Rol' placentarnogo belka PP13 v formirovaniy placentarnoj nedostatochnosti i zaderzhki rosta ploda [abstract dissertation]. Moscow; 2016. (In Russ.) [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.dissercat.com/content/rol-platsentarnogo-belka-pp-13-v-formirovaniy-platsentarnoi-nedostatochnosti-i-zaderzhki-ros>
32. Aghababaei M, Perdu S, Irvine K, et al. A disintegrin and metalloproteinase 12 (ADAM12) localizes to invasive trophoblast, promotes cell invasion and directs column outgrowth in early placental development. *Mol Hum Reprod*. 2014;20(3):235–249. DOI: 10.1093/molehr/gat084
33. Biadasiewicz K, Fock V, Dekan S, et al. Extravillous trophoblast-associated ADAM12 exerts pro-invasive properties, including induction of integrin beta 1-mediated cellular spreading. *Biol Reprod*. 2014;90(5). DOI: 10.1095/biolreprod.113.115279
34. Yu N, Cui H, Chen X, et al. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(3):358–361. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.01.009
35. El-Sherbiny W, Nasr A, Soliman A. Metalloprotease (ADAM12-S) as a predictor of preeclampsia: correlation with severity, maternal complications, fetal outcome, and Doppler parameters. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31(4):442–450. DOI: 10.3109/10641955.2012.690059
36. Grigorieva KN, Bitsadze VO, Khizroeva JK, et al. Metalloproteinases as biochemical markers of pregnancy pathology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):38–47. (In Russ.) DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.275
37. Yakovleva NY, Vasileva EY, Kuznetsova LV, et al. The content of matrix metalloproteinase-12 in pregnancy complicated by preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(6):66–72. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD66666-72
38. Swissa SS, Walfisch A, Yaniv-Salem S, et al. Maternal blood angiogenic factors and the prediction of critical adverse perinatal outcomes among small-for-gestational-age pregnancies. *Am J Perinatol*. 2022. DOI: 10.1055/a-1798-1829
39. Zamarian AC, Araujo Júnior E, Daher S, et al. Evaluation of biochemical markers combined with uterine artery Doppler parameters in fetuses with growth restriction: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(4):715–723. DOI: 10.1007/s00404-016-4024-y
40. Ignatko IV, Yakubova DI, Megrabyan AD, et al. Clinical significance of assessing autoantibody level in diagnostics of early and late fetal growth retardation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(4):450–462. (In Russ.) DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.340
41. Horgan RP, Broadhurst DI, Walsh SK, et al. Metabolic profiling uncovers a phenotypic signature of small for gestational age in early pregnancy. *J Proteome Res*. 2011;10(8):3660–3673. DOI: 10.1021/pr2002897
42. Heazell AE, Bernatavicius G, Warrander L, et al. A metabolomic approach identifies differences in maternal serum in third trimester pregnancies that end in poor perinatal outcome. *Reprod Sci*. 2012;19(8):863–875. DOI: 10.1177/1933719112438446
43. Maitre L, Fthenou E, Athersuch T, et al. Urinary metabolic profiles in early pregnancy are associated with preterm birth and fetal growth restriction in the Rhea mother-child cohort study. *BMC Med*. 2014;12. DOI: 10.1186/1741-7015-12-110
44. Chim SS, Shing TK, Hung EC, et al. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem*. 2008;54(3):482–490. DOI: 10.1373/clinchem.2007.097972
45. Tagliaferri S, Cepparulo P, Vinciguerra A, et al. miR-16-5p, miR-103-3p, and miR-27b-3p as early peripheral biomarkers of fetal growth restriction. *Front Pediatr*. 2021;9. DOI: 10.3389/fped.2021.611112
46. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):500–507. DOI: 10.1002/uog.13275
47. Levytska K, Higgins M, Keating S, et al. Placental pathology in relation to uterine artery doppler findings in pregnancies with severe intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler changes. *Am J Perinatol*. 2017;34(5):451–457. DOI: 10.1055/s-0036-1592347
48. Martin AM, Bindra R, Curcio P, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):583–586. DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x
49. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):5–15. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.024

## ОБ АВТОРАХ

**Ирина Владимирована Игнатко**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>;  
Scopus Author ID: 15118951800;  
eLibrary SPIN: 8073-1817;  
e-mail: [ignatko\\_i\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:ignatko_i_v@staff.sechenov.ru)

## AUTHORS INFO

**Irina V. Ignatko**, MD, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>;  
Scopus Author ID: 15118951800;  
eLibrary SPIN: 8073-1817;  
e-mail: [ignatko\\_i\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:ignatko_i_v@staff.sechenov.ru)

## ОБ АВТОРАХ

**Ирина Михайловна Богомазова**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-7726>;  
eLibrary SPIN: 9414-1218;  
e-mail: bogomazova\_i\_m@staff.sechenov.ru

\* **Мадина Аслановна Карданова**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8-2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-0717>;  
Scopus Author ID: 57194429446;  
eLibrary SPIN: 3895-9666;  
e-mail: kardanova\_m\_a@staff.sechenov.ru

## AUTHORS INFO

**Irina M. Bogomazova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-7726>;  
eLibrary SPIN: 9414-1218;  
e-mail: bogomazova\_i\_m@staff.sechenov.ru

\* **Madina A. Kardanova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 8-2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-0717>;  
Scopus Author ID: 57194429446;  
eLibrary SPIN: 3895-9666;  
e-mail: kardanova\_m\_a@staff.sechenov.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author