

УДК 618.531

DOI: 10.17816/pmj39111-20

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

А.А. Дектярев¹, Е.В. Кудрявцева^{2}, В.В. Ковалев²*¹*Клинический институт репродуктивной медицины, г. Екатеринбург,*²*Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия*

PATHOGENETIC ASSOCIATIONS OF INDICATORS OF PRENATAL SCREENING OF THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY WITH FETAL GROWTH RETARDATION

A.A. Dektyarev¹, E.V. Kudryavtseva^{2}, V.V. Kovalev²*¹*Clinical Institute of Reproductive Medicine, Ekaterinburg,*²*Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation*

Цель. Определить взаимосвязь показателей пренатального скрининга первого триместра с задержкой внутриутробного роста (ЗВУР) плода.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование. В группу 1 включено 75 пациенток со ЗВУР плода, в группу 2 – 414 женщин, родивших живого доношенного здорового ребенка с нормальными массо-ростовыми показателями. У всех пациенток проводилось сравнение анамнестических параметров, показателей PAPP-A, β-ХГЧ, PlGF, толщины воротникового пространства (ТВП) и пульсационного индекса маточных артерий (PI MA).

Результаты. По анамнестическим параметрам выявлен ряд статистически значимых различий между группами. В группу 1 входило большое количество многоплодных (16 % по сравнению с 2,9 % в группе 2, $p < 0,001$), женщин с рубцом на матке (соответственно 13,3 и 5,6 %, $p = 0,013$), женщин, имеющих в анамнезе самопроизвольные и искусственные аборты (46,7 и 34,1 %, $p = 0,036$). Также в группе 1

© Дектярев А.А., Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., 2022

тел. +7 922 616 40 12

e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

[Дектярев А.А. – врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-1124-1160; Кудрявцева Е.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0003-2797-1926; Ковалев В.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, трансфузиологии; ORCID: 0000-0001-8640-8418].

© Dektyarev A.A., Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., 2022

tel. +7 922 616 40 12

e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

[Dektyarev A.A. – US physician, ORCID: 0000-0003-1124-1160; Kudryavtseva E.V. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0003-2797-1926; Kovalev V.V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, ORCID: 0000-0001-8640-8418].

у пациенток чаще выявлялась миома матки – у 9,3 % против 3,4 % в группе 2 ($p = 0,019$). В группе 1 при проведении скрининга первого триместра были более низкими показатели PAPP-A – 1,238 (0,68–2,05) МЕ/мл против 2,25 (1,28–3,9) МЕ/мл в группе 2 ($p < 0,001$), и PIGF – 13,73 (10,22–19,09) МЕ/мл против 17,19 (12,1–25,38) в группе 2 ($p = 0,002$). По уровню β -ХГЧ значимых различий не получено. Средний пульсационный индекс маточных артерий, напротив, в группе 1 в первом триместре был выше, чем в группе 2, – 1,73 (1,42–2,11) и 1,55 (1,32–1,85) соответственно ($p = 0,024$).

Выводы. Таким образом, ряд анамнестических данных и показателей скрининга первого триместра имеет статистически значимую связь с наличием ЗВУР плода, следовательно, данные показатели могут быть использованы для оценки риска данного осложнения беременности.

Ключевые слова. ЗВУР, СЗРП, пренатальный скрининг, большие акушерские синдромы, антенатальная гибель плода, прогнозирование.

Objective. To determine the relationship between the indicators of prenatal screening of the 1st trimester and the intrauterine growth retardation (IUGR).

Materials and methods. A prospective cohort study was carried out. Group 1 included 75 patients with fetal intrauterine growth retardation, group 2 – 414 women who gave birth to a live, full-term healthy baby with normal weight and height parameters. In all patients, the anamnestic parameters, indicators of PAPP-A, β -hCG, PIGF, thickness of the collar space and the pulsation index of the uterine arteries (PI UA) were compared.

Results. A number of significant differences in the anamnestic parameters were found between the groups. In group 1, multiparous women were met more often (16 % compared with 2.9% in group 2, $p < 0.001$), women after cesarean section (13.3% and 5.6%, respectively, $p = 0.013$), women with a history of spontaneous and artificial abortions (46.7% and 34.1 %, $p = 0.036$). In addition, in group 1, patients were more likely to have uterine myoma – in 9.3 % versus 3.4% in group 2 ($p = 0.019$). In group 1, during the first trimester screening, PAPP-A values were lower – 1.238 (0.68–2.05) IU/ml versus 2.25 (1.28–3.9) IU/ml in group 2 ($p < 0.001$), and PIGF – 13.73 (10.22–19.09) IU/ml versus 17.19 (12.1–25.38) in group 2 ($p = 0.002$). There were no significant differences in the level of β -hCG. The average pulsation index of the uterine arteries, on the contrary, in group 1 in the first trimester was higher than in group 2 – 1.73 (1.42–2.11) and 1.55 (1.32–1.85), respectively ($p = 0.024$).

Conclusions. Thus, a number of anamnestic data and screening indicators for the first trimester have a statistically significant relationship with the presence of IUGR of the fetus; therefore, these indicators can be used to assess the risk of this pregnancy complication.

Keywords. Small-for-gestational-age fetuses, IUGR, prenatal screening, great obstetric syndromes, antenatal fetal death, prediction and projection.

ВВЕДЕНИЕ

Задержка внутриутробного роста (ЗВУР) плода, или *intrauterine growth retardation* (FGR), по данным различных авторов, является осложнением беременности в 5–10 % случаев [1]. В мире ежегодно рождается более 13 млн младенцев с низким весом [2]. Задержка роста плода увеличивает показатели пренатальной и перинатальной смертности и заболеваемости [2–6]. Почти половина случаев мертворождения связана со ЗВУР [1, 3]. При предполагаемой массе плода менее 10-го перцентиля риск его антенаталь-

ной гибели (АГП) составляет около 1,5 %, а если имеется более выраженная задержка роста (менее 5-го перцентиля), то 2,5 % [7]. Новорожденные со ЗВУР подвержены респираторным заболеваниям, гипогликемии, повышенному риску желудочных кровотечений и гипотермии [8, 9]. Перинатальные заболевания, ассоциированные со ЗВУР, – это некротизирующий энтероколит, респираторный дистресс-синдром, бронхопульмонарная дисплазия, внутрижелудочковые кровотечения [10]. ЗВУР – вторая после недоношенности причина рождения детей с низкой массой тела. При этом риск ретинопатии

недоношенных при наличии ЗВУР увеличивается в 4–5 раз [11].

Кроме того, в случае, если в период внутриутробного развития была задержка роста, в будущем у человека существенно повышается риск таких заболеваний, как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и метаболический синдром [6, 7]. Последствия ЗВУР могут сказываться в течение всей жизни [6].

В настоящее время активно проводится поиск ранних маркеров ЗВУР. При этом моделей скрининга ЗВУР с приемлемой эффективностью, разработанных и валидированных именно на российской популяции, на сегодняшний день нет.

Доплерометрия (ДМ) в современном акушерстве является неотъемлемым компонентом при обследовании беременных. Еще в 80-е гг. прошлого века было показано, что эта процедура весьма многообещающа в плане прогнозирования риска ЗВУР [12]. Однако данный маркер в первом триместре изучен более в контексте взаимосвязи с преэклампсией, чем со ЗВУР [12].

Некоторые авторы пытались оценивать и другие ультразвуковые характеристики плаценты (хориона) в первом триместре беременности, например эхогенность [1]. Получены статистически значимые различия по уровню эхогенности плаценты между женщинами с физиологическим течением беременности и пациентками со ЗВУР. Однако сами авторы признают, что эхогенность – это субъективный параметр, который может меняться, например, в зависимости от технических характеристик аппарата для УЗИ [1].

Материнские сывороточные маркеры изначально изучались в аспекте скрининга хромосомных аномалий (ХА) плода. Однако в настоящее время они все больше используются и в качестве маркеров нарушения плацентации [12–14]. Идея оценивать при проведении комплекса пренатальной

диагностики не только риск ХА, но и риск акушерских осложнений, очень интересна. При этом с экономической позиции желательно использовать одни и те же маркеры либо минимальное их количество. Проводить скрининг осложнений беременности параллельно со скринингом на ХА удобно также и с организационных позиций.

Несколько маркеров сыворотки были изучены в надежде найти параметр, ассоциированный с риском ЗВУР, но ни один из них не оказался достаточно точным для использования в рутинной клинической практике в качестве единственного прогностического маркера [12]. Только комбинированный подход с использованием клинических данных, сывороточных маркеров, биофизических параметров (параметры ультразвука, артериальное давление) может повысить прогностическую значимость.

Цель исследования – определить взаимосвязь показателей комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности со ЗВУР плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ и ГАУЗ СО КДЦ ОЗМР. Проведено проспективное контролируемое открытое сплошное исследование. В исследование включались жительницы Свердловской области, которым в 2018–2020 гг. в сроке от 11 до 13 недель 6 дней был проведен комплекс комбинированной пренатальной диагностики первого триместра, включающий сбор анамнеза, УЗИ с измерением толщины воротникового пространства (ТВП) плода и оценкой визуализации носовой кости, анализ биохимических показателей: ассоциированный с беременностью протеин А (РАРР-А) и бета-субъединица

ХГЧ (β -ХГЧ). Помимо этого проводилась оценка пульсационного индекса маточных артерий (PI MA) и анализ плацентарного фактора роста (PIGF).

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета УГМУ (протокол № 2 от 19.02.2019). От всех пациенток получено согласие на участие в исследовании. Исходы беременности оценивались с помощью системы Регионального акушерского мониторинга Свердловской области [15].

Критерии включения в исследование: согласие пациентки на участие в исследовании; отсутствие ВПР плода по данным УЗИ в первом триместре.

Критерии невключения: наличие тяжелой соматической и/или психической патологии, являющейся противопоказанием для вынашивания беременности (в соответствии с приказом МЗ РФ от 3 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности (с изменениями и дополнениями)»).

Критерии исключения:

- отказ пациентки от участия в исследовании;
- отсутствие информации об исходе беременности;
- тяжелая преэклампсия, явившаяся показанием для досрочного родоразрешения;
- самопроизвольный выкидыш либо неразвивающаяся беременность;
- самопроизвольные преждевременные роды;
- выявление хромосомных аномалий (ХА) плода;
- антенатальная гибель плода, не имеющего ЗВУР;
- плод – малый для гестационного срока, не соответствующий критериям ЗВУР.

Изначально в исследование была включена 791 женщина, но 302 пациентки были по разным причинам исключены из исследо-

вания. В итоге по исходам беременности оставшихся пациенток разделили на две группы – основную (группа 1), включавшую пациенток со ЗВУР плода ($n = 75$), и контрольную (группа 2) – пациентки, беременность у которых завершилась рождением живого доношенного здорового ребенка с нормальными массо-ростовыми показателями ($n = 414$). Диагноз «ЗВУР» в основной группе устанавливался в соответствии с международными критериями консенсуса Delphie, одобренными ISUOG [16, 17].

Статистическая обработка. Для оценки принадлежности распределения к нормальному использовался критерий Колмогорова – Смирнова. В большинстве случаев распределение не соответствовало нормальному, поэтому значения показателей указывались в виде медианы с интерквартильным размахом ($Me (Q1-Q3)$), для оценки статистической значимости различий использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. В случае, если распределение соответствовало нормальному, для показателей указывалось среднее значение и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$), для оценки статистической значимости различий использовался критерий Стьюдента. Для корреляционного анализа применялся коэффициент корреляции Пирсона, с целью оценки значимости различий по качественным признакам – критерий хи-квадрат (χ^2). При значениях $p < 0,05$ различия трактовались как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально мы провели сравнение по ряду анамнестических показателей. Средний возраст пациенток группы 1 составил 34,5 (29–38,5) г., в группе 2 – 34 (30,8–37,2) г. Различия между группами статистически не значимы. По социальному статусу и профессиональной принад-

лежности значимых различий также не получено. Мы оценили наличие привычных интоксикаций у пациенток исследуемых групп. Значимых различий между исследуемыми группами не выявлено (хотя в ряде публикаций есть указание на то, что курение – это фактор риска ЗВУР [3, 12]) – в обеих группах большинство пациенток не имели патологических зависимостей.

Далее были оценены массо-ростовые показатели пациенток. В группе 1 средняя масса тела составила 59,7 (55–66,3) кг, средний рост – 164 (161–170) см, средний индекс массы тела (ИМТ) – 22,2 (20,5–24,8) кг/м², в группе 2 61,3 (55,3–68) кг, 165,3 (160–170) см и 22,3 (20,2–25,1) кг/м². Пациентки группы 1 в среднем имели меньший вес, но различия статистически не значимы.

Следующим шагом была оценка акушерского анамнеза. Средний порядковый номер беременности в группах 1 и 2 соответственно был $2,69 \pm 2,09$ и $2,68 \pm 1,57$, среднее количество родов в анамнезе – $0,8 \pm 0,83$ и $0,87 \pm 0,77$. В группе 1 было больше первородящих – 29 (38,7 %) по сравнению со 122 (29,5 %) в группе 2, но статистически значимых различий получено не было. Но, что интересно, хотя повторнородящих в группе 1 в целом было меньше, многорожавших было достоверно больше – 12 (16 %), по сравнению с 12 (2,9 %) – в группе 2 ($p < 0,001$). Кроме того, в группе 1 было существенно

больше пациенток с рубцом на матке – 10 (13,3 %) против 23 (5,6 %) ($p = 0,013$) и пациенток с самопроизвольными и/или искусственными абортми в анамнезе – 35 (46,7 %) против 141 (34,1 %) ($p = 0,036$).

Принимали во внимание, что может иметь значение также и способ наступления беременности: в группе 1 беременность наступила в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ЭКО+ИКСИ) у 2 (2,7 %) женщин, в группе 2 – у 31 (7,5 %) ($p > 0,05$).

По частоте встречаемости соматической патологии значимых различий нам получить не удалось. А при анализе гинекологической заболеваемости установлено, что у пациенток в группе 1 значительно чаще выявлялась миома матки – у 7 (9,3 %) по сравнению с 14 (3,4 %) в группе 2 ($p = 0,019$).

Далее были проанализированы биохимические показатели. Результаты представлены в табл. 1.

В группе пациенток, у которых во время беременности развилась ЗВУР плода, показатели PAPP-A и PIGF в первом триместре оказались сниженными, по сравнению с теми, у которых беременность протекала без осложнений и завершилась рождением здорового доношенного ребенка, чьи массо-ростовые показатели соответствовали норме. По уровню β -ХГЧ при этом различия не существенны.

Таблица 1

Биохимические показатели скрининга первого триместра в исследуемых группах, Me (Q1–Q3)

Показатель	Группа 1, n = 75	Группа 2, n = 414	p
β -ХГЧ, МЕ/мл	59,93 (33,22–85,74)	55,47 (35,18–86,08)	0,959
β -ХГЧ, МоМ	1,04 (0,74–2,11)	1,4 (0,9–2,18)	0,713
PAPP-A, МЕ/мл	1,238 (0,68–2,05)	2,25 (1,28–3,9)	< 0,001
PAPP-A, МоМ	0,486 (0,33–0,8)	0,8 (0,51–1,26)	< 0,001
PIGF, МЕ/мл	13,73 (10,22–19,09)	17,19 (12,1–25,38)	0,002
PIGF, МоМ	0,476 (0,29–0,6)	0,53 (0,36–0,75)	0,005

Таблица 2

Корреляции между наличием ЗВУР плода и биохимическими показателями

Показатель	<i>r</i>	<i>p</i>	Характер связи
β-ХГЧ, МЕ/мл	-0,038	0,448	Очень слабая обратная
β-ХГЧ, МоМ	-0,058	0,247	Очень слабая обратная
PAPP-A, МЕ/мл	-0,091	0,069	Очень слабая обратная
PAPP-A, МоМ	-0,171	< 0,001	Слабая обратная
PIGF, МЕ/мл	-0,037	0,46	Очень слабая обратная
PIGF, МоМ	-0,197	< 0,001	Слабая обратная

Таблица 3

Показатели УЗИ и ДМ в исследуемых группах, Ме (Q1–Q3)

Показатель,	Группа 1, <i>n</i> = 75	Группа 2, <i>n</i> = 414	<i>p</i>
ТВП, мм	1,74 (1,5–2,23)	1,86 (1,56–2,34)	0,229
Средний PI MA	1,73 (1,42–2,11)	1,55 (1,32–1,85)	0,024
PI MA, МоМ	1,06 (0,87–1,33)	0,98 (0,82–1,19)	0,047

Таблица 4

Корреляции между наличием ЗВУР плода и показателями ТВП и PI MA

Показатель	<i>r</i>	<i>p</i>	Характер связи
ТВП, мм	0,109	0,03	Слабая прямая
Средний PI MA	0,18	< 0,001	Слабая прямая
PI MA, МоМ	0,159	0,001	Слабая прямая

Для оценки взаимосвязи биохимических показателей с риском ЗВУР проведен также корреляционный анализ и получена статистически значимая слабая обратная связь между наличием ЗВУР и уровнем PAPP-A (МоМ) и PIGF (МоМ) (табл. 2).

Далее в исследуемых группах сравнивали толщину воротникового пространства и уровень PI MA, измеренные в первом триместре (табл. 3).

В ряде публикаций упоминается, что уменьшение ТВП плода может быть предиктором ЗВУР [18,19]. В группе 1 показатель ТВП действительно был ниже, чем в группе 2, но различия статистически не значимы.

По уровню PI MA получены статистически значимые различия. При беременностях, впоследствии осложнившихся ЗВУР, тенден-

ция к затруднению маточно-плацентарного кровотока имеется уже в первом триместре.

Далее осуществлен корреляционный анализ (табл. 4). Выявлено практически полное отсутствие взаимосвязь между риском ЗВУР плода и ТВП. Связь с PI MA тоже оказалась очень слабой, тем не менее она статистически значима.

Говоря о причинах ЗВУР, традиционно выделяют материнские, плацентарные и плодовые факторы риска [2, 7, 10, 12]. Плодовые факторы риска (врожденные пороки развития, моногенные заболевания, хромосомные аномалии) в нашем исследовании были критериями исключения. Плацентарные факторы риска можно определить в основном достаточно поздно – со второго триместра беременности. Поэтому акцент

был сделан на материнских факторах риска, наиболее важными из которых оказались показатели акушерского анамнеза. В группу риска по наличию ЗВУР плода с наибольшей вероятностью попадут женщины, имеющие искусственные и самопроизвольные аборты в анамнезе, пациентки с рубцом на матке и многорожавшие.

Выявлены статистически значимые различия по уровню PAPP-A и PlGF. Связанный с беременностью плазменный протеин А (PAPP-A) – это протеиназа, связывающая инсулиноподобный фактор роста (ИФР), уровни которой зависят от объема и функции плаценты. Некоторые авторы продемонстрировали, что сниженный уровень PAPP-A ассоциируется с неблагоприятными исходами беременности, в том числе ЗВУР [12, 20]. Мы подтвердили данные закономерности. Однако если использовать PAPP-A как изолированный маркер, чувствительность этого метода будет низкой (по данным научной литературы – 8–33 %), что недостаточно для проведения скрининга [12].

В некоторых работах отмечено снижение уровня β -ХГЧ в 11–14 недель при беременностях, осложнившихся впоследствии ЗВУР, но другие авторы, напротив, отмечают повышенный уровень данного маркера [12]. В нашем исследовании уровни ХГЧ в обеих группах оказались сопоставимыми.

Одним из ранних маркеров плацентарной недостаточности является PlGF. В некоторых публикациях показано, что при беременности, осложненной ЗВУР, уровни PlGF были ниже [6]. Однако систематических обзоров, подтверждающих прогностическую эффективность PlGF, нет. В нашей работе выявлено, что уровень PlGF у пациенток группы 1 в первом триместре был значительно ниже, следовательно, данный маркер может включаться в прогностические модели для оценки риска ЗВУР плода.

В отношении ТВП выявлено практическое отсутствие взаимосвязи с риском ЗВУР. При простом сравнении исследуемых групп по уровню этого показателя различия не достигли уровня статистической значимости, при проведении корреляционного анализа была выявлена очень незначительная взаимосвязь.

Увеличить эффективность прогнозирования ЗВУР помогает доплерометрия маточных артерий. ДМ маточных артерий (МА) – это полезный, при этом неинвазивный метод оценки между гемодинамическим компартментом плода и матери. Еще в 80-е гг. прошлого века было показано, что эта процедура весьма многообещающа в плане прогнозирования риска ЗВУР [12]. PI MA в основной группе был значительно выше, чем в контрольной, получены значимые прямые корреляционные связи между этим показателем и риском ЗВУР. Это вполне объяснимо, поскольку повышение пульсационного индекса маточных артерий ассоциировано с нарушением маточно-плацентарной перфузии, что может привести к плацентарной недостаточности.

Выводы

Таким образом, ряд анамнестических данных и показателей скрининга первого триместра имеет статистически значимую взаимосвязь с наличием ЗВУР плода, следовательно, данные показатели могут быть использованы для оценки риска данного осложнения беременности. Кроме этого, установленные нами статистические закономерности создают клинко-патогенетическую основу для разработки прогностических моделей, с высокой эффективностью предсказывающих формирование данной патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Walter A., Böckenhoff P., Geipel A., Gembruch U., Engels A.C.* Early sonographic evaluation of the placenta in cases with IUGR: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 302: 337–343.
2. *Smith G.C.S.* Universal screening for foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 49: 16–28.
3. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Беломестнов С.Р., Миляева Н.М., Безукладнова А.А., Черевко И.В. Факторы риска антенатальной гибели плода. *Уральский медицинский журнал* 2019; 15: 13–17.
4. *Kesavan K., Devaskar S.U.* Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66: 403–423.
5. *Hansen D.N., Odgaard H.S., Ulbjerg N., Sinding M., Sørensen A.* Screening for small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 503–509.
6. *Hendrix M., Bons J., van Haren A., van Kuijk S., van Doorn W., Kimenai D.M., Bekers O., Spaanderman M., Al-Nasiri S.* Role of sFlt-1 and PlGF in the screening of small-for-gestational age neonates during pregnancy: A systematic review. *Ann Clin Biochem* 2020; 57: 44–58.
7. ACOG. Practice Bulletin No 204: Fetal growth restriction. *Am Coll Obstet Gynecol* 2019; 133: 1–25.
8. *Wardinger J.E., Ambati S.* Placental Insufficiency. *Treasure Island StatPearls Publishing* 2021; PMID: 33085318.
9. *Bolebovská P., Sebnal B., Driák D., Halašková M., Magner M., Novotný J., Svandona I.* Changes in placental angiogenesis and their correlation with foetal intrauterine restriction. *Ces Gynkol* 2015; 80: 144–150.
10. *Aditya I., Tat V., Sawana A., Mohamed A., Tuffner R., Mondal T.* Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. *J Neonatal Perinatal Med* 2016; 9: 117–126.
11. *Chu A., Dhindsa Y., Sim M.S., Altendahl M., Tsui I.* Prenatal intrauterine growth restriction and risk of retinopathy of prematurity. *Sci Rep* 2020; 10: 17591.
12. *Albu A.R., Anca A.F., Horhoianu V.V., Horhoianu I.A.* Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life* 2014; 7: 165–171.
13. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баранов И.И., Вишивцев К.С., Аребьев Э.В., Баязитова Н.Н. Взаимосвязь показателей I триместра с риском осложнений беременности. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение* 2020; 1 (27): 38–46.
14. *Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Васильева В.В.* Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2018; 24 (3): 67–73.
15. *Ситников А.Ф., Зильбер Н.А., Абабков С.Г., Анкудинов Н.О., Трофимова Н.Л., Каримов Р.Н.* Региональный акушерский мониторинг. Версия 1.2: автоматизированная система. RU 2017619189 2017.
16. *Lees C.C., Stampalija T., Baschat A., da Silva Costa F., Ferrazzi E., Figueras F., Hecher K., Kingdom J., Poon L.C., Salomon L.J., Unterscheider J.* ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312.
17. *Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., Papageorgiou A., Baschat A.A., Baker P.N., Silver R.M., Wynia K., Ganzevoort W.* Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 333–339.
18. *Bilagi A., Burke D.L., Riley R.D., Mills I., Kilby M.D., Katie Morris R.* Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospec-

tive cohort study. *Prenat Diagn* 2017; 37: 705–711.

19. *Morris R.K., Bilagi A., Devani P., Kilby M.D.* Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 2017; 37: 253–265.

20. *Самчук П.М., Азоева Е.Л., Ищенко А.И., Розалиева Ю.Ю.* Пренатальный скрининг как предиктор гестационных осложнений. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2020; 19: 5–11.

REFERENCES

1. *Walter A., Böckenhoff P., Geipel A., Gembruch U., Engels A.C.* Early sonographic evaluation of the placenta in cases with IUGR: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 302: 337–343.

2. *Smith G.C.S.* Universal screening for foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 49: 16–28.

3. *Kovalev V.V., Kudryavtseva V.V., Belomestnov S.R., Milyaeva N.M., Bezukladnova A.A., Cherevko I.V.* The risk factors of the antenatal fetal death. *Uralskiy Meditsinskiy Journal* 2019; 15: 13–17 (in Russian).

4. *Kesavan K., Devaskar S.U.* Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66: 403–423.

5. *Hansen D.N., Odgaard H.S., Ulbjerg N., Sinding M., Sørensen A.* Screening for small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 503–509.

6. *Hendrix M., Bons J., van Haren A., van Kuijk S., van Doorn W., Kimenai D.M., Bekers O., Spaanderman M., Al-Nasiri S.* Role of sFlt-1 and PlGF in the screening of small-for-gestational age neonates during pregnancy: A systematic review. *Ann Clin Biochem* 2020; 57: 44–58.

7. ACOG. Practice Bulletin No 204: Fetal growth restriction. *Am Coll Obstet Gynecol* 2019; 133: 1–25.

8. *Wardinger J.E., Ambati S.* Placental Insufficiency. *Treasure Island StatPearls Publishing* 2021; PMID: 33085318.

9. *Bolebovská P., Sebnal B., Driák D., Halaška M., Magner M., Novotný J., Svandona I.* Changes in placental angiogenesis and their correlation with foetal intrauterine restriction. *Ces Gynecol* 2015; 80: 144–150.

10. *Aditya I., Tat V., Sawana A., Mohamed A., Tuffner R., Mondal T.* Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. *J Neonatal Perinatal Med* 2016; 9: 117–126.

11. *Chu A., Dbindsa Y., Sim M.S., Alendabl M., Tsui I.* Prenatal intrauterine growth restriction and risk of retinopathy of prematurity. *Sci Rep* 2020; 10: 17591.

12. *Albu A.R., Anca A.F., Horboianu V.V., Horboianu I.A.* Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life* 2014; 7: 165–171.

13. *Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Baranov I.I., Vshivtsev K.S., Arebyev E.V., Bayazitova N.N.* Correlation of prenatal screening indicators of the 1 trimester with the risk of pregnancy complication. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniai. Obucheniiye* 2020; 1 (27): 38–46 (in Russian).

14. *Dubrovina S.O., Muzalchanova Yu.S., Vasil'eva V.V.* Early prediction of preeclampsia (literature review). *Problemi reproductsii* 2018; 24 (3): 67–73 (in Russian).

15. *Sitnikov A.F., Zilber N.A., Ababkov S.G., Ankudinov N.O., Trofimova N.L., Karimov R.N.* Regional obstetric monitoring. Version 1.2: automated system. RU 2017619189 2017 (in Russian).

16. *Lees C.C., Stampalija T., Baschat A., da Silva Costa F., Ferrazzi E., Figueras F., Hecher K., Kingdom J., Poon L.C., Salomon L.J., Unterscheider J.* ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and

management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298-312.

17. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganthan B., Papageorgiou A., Baschat A.A., Baker P.N., Silver R.M., Wynia K., Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 333-339.

18. Bilagi A., Burke D.L., Riley R.D., Mills I., Kilby M.D., Katie Morris R. Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study. *Prenat Diagn* 2017; 37: 705-711.

19. Morris R.K., Bilagi A., Devani P., Kilby M.D. Association of serum PAPP-A levels in first

trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 2017; 37: 253-265.

20. Samchuk P.M., Azoeva E.L., Isbcenko A.I., Rozalieva U.U. Prenatal screening as a predictor of gestational complications. *Voprosi ginekologii, akusberstva i perinatologii* 2020; 19: 5-11 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.10.2021

Одобрена: 18.01.2022

Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Дектярев, А.А. Патогенетические ассоциации показателей пренатального скрининга первого триместра беременности с задержкой роста плода / А.А. Дектярев, Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 11–20. DOI: 10.17816/pmj39111–20

Please cite this article in English as: Dektyarev A.A., Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V. Pathogenetic associations of indicators of prenatal screening of the first trimester of pregnancy with fetal growth retardation. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 11-20. DOI: 10.17816/pmj39111–20