



Ганчар Е.П.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Молекулярные предикторы задержки роста плода

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 05.06.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: lena-ganchar@rambler.ru

Резюме

Цель. На основании изучения метаболического профиля свободных аминокислот у женщин в 1-м триместре беременности создать метод прогнозирования задержки роста плода.

Материалы и методы. На 1-м этапе произведен забор плазмы крови у 518 женщин в сроке беременности 11–13 недель. Плазма криоконсервирована в условиях умеренно низкой температуры (-80°C). Произведен анализ исходов беременности и родов. На 2-м этапе в исследование включено 50 пациенток: 1-я группа (основная) – 29 пациенток с подтвержденным диагнозом задержки роста плода; 2-я группа (контрольная) – 21 женщина с беременностью без осложнений. В плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определено содержание 40 свободных аминокислот, их производных и метаболитов.

Результаты. Методом логистической регрессии получена формула, включающая определение концентрации таурина и аспарагина в плазме крови женщин в 1-м триместре беременности, при расчете индекса $p > 0,55$ прогнозируют задержку роста плода, а при $p < 0,55$ делают заключение о низком риске развития данного осложнения.

Заключение. Предложен метод прогнозирования задержки роста плода с чувствительностью 93%, специфичностью 90%.

Ключевые слова: задержка роста плода, прогнозирование, аминокислоты

Elena P. Ganchar
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Molecular Predictors of Fetus Growth Delay

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 05.06.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: lena-ganchar@rambler.ru

Abstract

Purpose. Based on the study of the metabolic profile of free amino acids in women in the 1st trimester of pregnancy, create a method for predicting fetal growth retardation.

Materials and methods. At the 1st stage, blood plasma was taken from 518 women at 11–13 weeks of gestation. The plasma is cryopreserved at moderately low temperatures (-80°C). An analysis of the outcomes of pregnancy and childbirth was made. At stage 2, 50 patients were included in the study: group 1 (main) – 29 patients with a confirmed diagnosis of fetal growth retardation; group 2 (control) – 21 women with pregnancy without complications. In blood plasma, the content of 40 free amino acids, their derivatives and metabolites were determined by high-performance liquid chromatography.

Results. Using the method of logistic regression, a formula was obtained, including the determination of the concentration of taurine and asparagine in blood plasma in the 1st trimester of pregnancy, when calculating the prognostic index $p > 0.55$, fetal growth retardation is predicted, and at $p < 0.55$, a conclusion is made about the low risk of developing this complication.

Conclusion. A method for predicting fetal growth retardation with a sensitivity of 93% and a specificity of 90% has been proposed.

Keywords: fetal growth retardation, prediction, amino acids

■ ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) – актуальная проблема современного акушерства и перинатологии. Частота данного осложнения составляет от 5% до 23% [1, 2]. Проблема ЗРП вносит значительный вклад в структуру перинатальной заболеваемости и смертности [3, 4]. Постнатальные осложнения задержки внутриутробного роста включают респираторный дистресс-синдром, гипотермию, гипогликемию, легочные кровотечения, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит, сепсис. В последующем у детей, родившихся с гипотрофией, наблюдаются нарушения физического, умственного развития, эндокринные расстройства, аномалии развития костной системы [5–7]. Кроме того, согласно теории «экономного фенотипа» ЗРП может predispose к определенным заболеваниям в более позднем возрасте, включая метаболический синдром, ожирение, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, хронические заболевания легких и почек [8]. Поэтому стремление снизить перинатальную заболеваемость и смертность при ЗРП послужило поводом для поиска основных принципов своевременной

диагностики и прогнозирования данного осложнения беременности. Исследование ЗРП, как основного проявления плацентарной недостаточности, является актуальным в акушерской практике и имеет важное социальное значение для рождения будущих здоровых поколений. Патогенез ЗРП сложен и затрагивает основные этапы развития беременности: имплантацию, инвазию цитотрофобласта и гестационную перестройку спиральных артерий, становление маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, функционирование плаценты [9, 10].

В настоящий момент большой интерес представляет изучение механизмов развития ЗРП, связанных с состоянием метаболома матери, исследование метаболических изменений плода, которые носят компенсаторный характер и возникают в ответ на неблагоприятные внутриутробные факторы. Анализ литературы указывает на трудности выделения определенного метаболита, связанного с ЗРП, который можно было бы предложить в качестве потенциального биомаркера. Как известно, для полноценного роста плода необходим активный и пассивный плацентарный транспорт питательных веществ и баланс между анаболическими и катаболическими процессами, обеспечивающими клеточный метаболизм и нормальную усвояемость питательных веществ. Во время беременности аминокислоты имеют решающее значение для роста плода, и их дефицит может приводить к различным осложнениям. Необходимо принимать во внимание то, что рост плода зависит как от количественного, так и от качественного состава аминокислот. Несомненно, основную роль в обеспечении транспорта аминокислот к плоду играет плацента. Ведущей причиной ЗРП является нарушение функции плаценты, что объясняется повышением концентрации ряда аминокислот в плазме крови беременных с ЗРП [11, 12].

Основным методом медицинской помощи при ЗРП является родоразрешение. Однако при ранней ЗРП досрочное родоразрешение не приводит к существенному улучшению перинатальных исходов [13]. После того как в результате ультразвукового исследования выставляется диагноз ЗРП, дополнительные исследования связаны только с двумя целями – оценить жизнеспособность плода и оценить возможность пролонгирования беременности с точки зрения безопасности для матери. Поскольку эффективных медикаментозных методов лечения ЗРП не существует, крайне актуальными являются прогнозирование и профилактика этого осложнения беременности [14].

Изучение метаболического профиля беременных в 1-м триместре представляет большой интерес в связи с перспективностью выявления потенциальных прогностических маркеров ЗРП.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании изучения метаболического профиля свободных аминокислот у женщин в 1-м триместре беременности создать метод прогнозирования ЗРП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью создания метода прогнозирования ЗРП на 1-м этапе был произведен забор плазмы крови у 518 женщин в сроке беременности 11–13 недель. Плазма криоконсервирована в условиях умеренно низкой температуры (–80 °C). Произведен анализ исходов беременности и родов у данных пациенток. На 2-м этапе в исследование было включено 50 пациенток: 1-ю группу (основную) составили 29 пациенток

с подтвержденным диагнозом ЗРП, 2-ю группу (контрольную) – 21 соматически здоровая женщина с беременностью без осложнений. Диагноз ЗРП был подтвержден постнатально, согласно центильным таблицам ВОЗ для детей.

В плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографической системе Agilent 1100 с детектированием флуоресценции определяли содержание 40 свободных аминокислот, их производных и метаболитов в плазме крови. Определялась концентрация цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), цистеинсульфината (CSA), аспартата (Asp), глутатиона (GSH), гомоцистеата (HCA), глутамата (Glu), аспарагина (Asn), серина (Ser), α -аминоадипиновой кислоты (α AAA), глутамина (Gln), гистидина (His), треонина (Thr), 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis), глицина (Gly), фосфоэтанолamina (PEA), цитруллина (Ctr), аргинина (Arg), ансерина (Ans), аланина (Ala), β -аланина (β Ala), карнозина (Car), таурина (Tau), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA), α -аминомасляной кислоты (α ABA), β -аминомасляной кислоты (β ABA), γ -аминомасляной кислоты (GABA), тирозина (Tyr), этаноламина (EA), валина (Val), метионина (Met), цистатионина (Ctn), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), орнитина (Orn).

Статистические расчеты сделаны с помощью программы STATISTICA 10.0 (SN-AXAR207F394425FA-Q). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. В случае распределения признака, отличного от нормального, результаты представляли как Me (25%; 75%), где Me – медиана, а (25%; 75%) – 25-й и 75-й процентиля. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку, не подчиняющемуся нормальному распределению, использовали U-критерий Манна – Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием доверительного интервала. При оценке долей доверительный интервал принят как 95%.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки, включенные в исследование, не имели значимых различий по возрасту, соматической заболеваемости ($p > 0,05$). Гестационный срок при родоразрешении в группах составил 38,4 (37,5–39,2) недели ($p > 0,05$).

Содержание аминокислот, их производных и метаболитов в плазме крови обследованных пациенток представлено в табл. 1.

При анализе полученных данных было выявлено, что концентрация 16 параметров в сравниваемых группах статистически значимо различается: концентрация цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), цистеинсульфината (CSA), аспарагина (Asn), серина (Ser), глутамина (Gln), треонина (Thr), 1-метилгистидина (1MHis), аргинина (Arg), таурина (Tau), симметричного диметиларгинина (SDMA), β -аминомасляной кислоты (β ABA), α -аминомасляной кислоты (α ABA), метионина (Met), триптофана (Trp), лейцина (Leu).

С целью выявления признаков, ассоциированных с ЗРП, была выполнена множественная логистическая регрессия исследуемых показателей. Снижение количества переменных модели, без существенного снижения ее прогностической значимости, являлось важной задачей данного этапа. Для этого с помощью процедуры Борута провели предварительный отбор переменных.

Значимости переменных в порядке убывания представлены в табл. 2.

Таблица 1

Содержание свободных аминокислот, их производных и метаболитов в сравниваемых группах, мкмоль/л

Table 1

The content of free amino acids, their derivatives and metabolites in the compared groups, $\mu\text{mol/l}$

Показатель	Основная группа, n=29	Контрольная группа, n=21	p-уровень
CA	0,613* [0,485–0,744]	0,445 [0,413–0,559]	<0,05
PSer	0,917* [0,726–1,286]	0,736 [0,656–0,897]	<0,05
CSA	0,637* [0,456–0,788]	0,461 [0,359–0,559]	<0,05
Asp	68,637 [42,524–119,831]	49,564 [34,651–76,26]	>0,05
HCA	0,07 [0,045–0,11]	0,08 [0,04–0,108]	>0,05
Glu	203,18 [144,915–247,677]	192,406 [165,955–201,834]	>0,05
Asn	82,65* [73,963–91,987]	66,103 [59,542–68,345]	<0,001
Ser	102,896* [90,084–136,69]	84,681 [68,536–104,125]	<0,01
αAAA	0,393 [0,335–0,459]	0,397 [0,294–0,5]	>0,05
Gln	726,047* [622,322–819,942]	644,315 [606,894–720,388]	<0,05
His	140,08 [131,215–151,231]	133,759 [115,431–143,624]	>0,05
3MHis	2,986 [2,061–4,375]	2,541 [1,279–3,368]	>0,05
Hse	0,519 [0,401–0,851]	0,434 [0,358–0,666]	>0,05
Gly	52,395 [44,835–71,294]	54,407 [43,045–59,346]	>0,05
PEA	5,684 [4,518–6,698]	5,163 [4,078–6,999]	>0,05
Thr	523,313* [424,255–568,866]	408,158 [379,414–456,159]	<0,01
1MHis	3,423* [2,763–4,035]	2,952 [2,658–3,199]	<0,05
Ctr	20,777 [18,016–24,157]	20,0 [17,812–23,239]	>0,05
Arg	106,128* [81,636–117,901]	80,559 [72,186–93,943]	<0,01
Ans	0,164 [0,116–0,238]	0,208 [0,156–0,265]	>0,05
βAla	1,15 [0,988–1,443]	1,11 [0,945–1,472]	>0,05
Car	0,189 [0,167–0,305]	0,183 [0,148–0,264]	>0,05
Ala	586,865 [532,184–695,569]	540,835 [494,021–648,382]	>0,05



Окончание таблицы 1

Tau	24,437* [20,938–29,936]	31,236 [27,484–38,709]	<0,01
ADMA	7,596 [6,092–9,216]	6,97 [6,404–7,593]	>0,05
SDMA	0,495* [0,435–0,722]	0,436 [0,373–0,497]	<0,05
βABA	0,924* [0,672–1,052]	0,577 [0,469–0,809]	<0,001
GABA	0,196 [0,154–0,329]	0,17 [0,127–0,255]	>0,05
Tyr	71,866 [62,348–80,234]	67,205 [62,822–75,121]	>0,05
αABA	21,747* [15,584–29,249]	15,347 [12,521–18,533]	<0,01
EA	4,743 [3,932–5,739]	4,636 [3,596–5,419]	>0,05
Val	355,827 [296,216–382,478]	304,837 [283,69–332,582]	>0,05
Met	33,654* [29,75–35,248]	28,67947 [25,80584–32,20678]	<0,05
Ctn	1,437 [0,945–1,897]	1,366 [0,74–2,057]	>0,05
Trp	138,111* [125,88–154,271]	127,923 [106,981–140,816]	<0,05
Phe	97,256 [80,257–126,84]	88,681 [77,795–99,963]	>0,05
Ile	108,796 [97,881–125,85]	96,812 [93,028–115,52]	>0,05
Leu	176,696* [154,18–190,237]	150,13 [137,387–168,149]	<0,05
Orn	83,098 [72,223–122,953]	78,499 [67,318–91,007]	>0,05
Lys	16,857 [14,496–18,636]	14,662 [12,968–18,352]	>0,05

Примечания: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; * статистически значимые различия (по критерию Манна – Уитни).

Таблица 2
Средняя значимость переменных в порядке убывания, мкмоль/л
Table 2
Average significance of variables in descending order, μmol/l

Показатель	Средняя значимость
Asn	20,27795
Tau	8,681478
αABA	5,091307
Ser	4,830325
Arg	3,886833
Met	3,440457
Thr	3,392921
3MHis	2,296206

Окончание таблицы 2

Gly	1,874995
Gln	1,223842
Leu	1,073807
Trp	0,703418
Asp	0,754329
HpTau	0,207151
Orn	0,306633
Lys	0,303806
Val	0,266257
Tyr	0,103992
Phe	0,351719
Ctr	-0,35746
Glu	-0,06365
Ile	0,102037
1MHis	-0,09925
His	-0,10231
EA	-0,1787
GSH	-0,45883
Car	-0,65846
Hse	-0,58316
Ala	-0,45536
αAAA	-0,62373
Ctn	-0,91425
GABA	-0,98901
βAla	-1,50211

Для дальнейшего анализа были отобраны показатели со значимостью >3,0. Сравнение многофакторных регрессионных моделей, построенных с использованием переменных из этого списка, по минимальной величине AIC (информационного критерия Акаике) и имеющих достоверные коэффициенты регрессии позволило выбрать только одну, наиболее оптимальную модель – табл. 3.

Таблица 3
Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа
Table 3
Results of multivariate logistic regression analysis

Неза- висимый параметр	Параметр регрессион- ного урав- нения (В)	Стандартная ошибка	Тест Вальда	р	Отно- шение шансов (ОШ)	Границы 95% доверительного интервала ОШ	
						Нижняя	Верхняя
	-20,2004	9,0042	-2,243	0,0249			
Asn	0,3786	0,1431	2,646	0,00815	1,43	1,14	1,78
Tau	-0,2438	0,1182	-2,064	0,039	0,89	0,82	0,96



Значимость полученной регрессионной модели подтверждается высокой достоверностью коэффициентов регрессии и величиной R^2 Макфаддена (аналог коэффициента детерминации для логистической регрессии), значение которой составило 71,8%, а также низкой (относительно других моделей) величиной AIC – 25,178.

Оценку риска ЗРП можно вычислить по формуле, полученной на основании построенной регрессионной модели:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где p – вероятность задержки роста плода;

$z = b_0 + b_1 \times [\text{Tau}] + b_2 \times [\text{Asn}]$;

$b_0 = -20,2$, $b_1 = -0,2438$, $b_2 = 0,3786$;

$[\text{Tau}]$ = концентрация таурина (мкмоль/л);

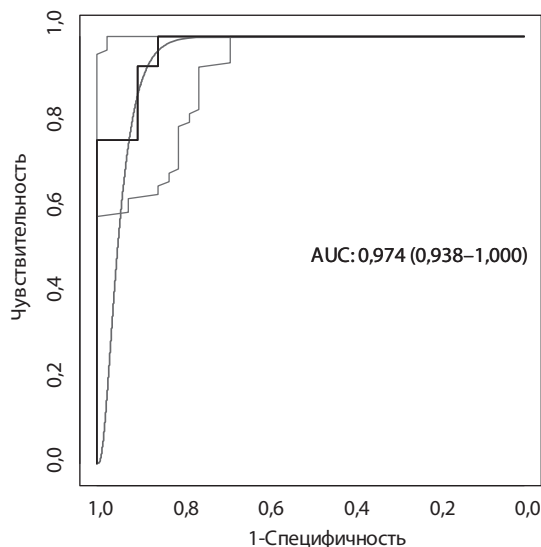
$[\text{Asn}]$ = концентрация аспарагина (мкмоль/л);

e – основание натурального логарифма ($e = 2,718$).

Прогностическая эффективность полученной модели была оценена при помощи ROC-анализа. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,974 [95% ДИ 0,838; 1,0] – см. рисунок.

Точка разделения вычислялась методом минимакса. При расчетном значении $p > 0,55$ (что соответствует $z = 0,2026$) прогнозируется высокая вероятность ЗРП.

Работоспособность заявленного метода подтверждается следующими клиническими примерами.



ROC-анализ – прогностическая эффективность полученной модели
ROC-analysis – predictive efficiency of the obtained model

Пример 1. Пациентка Н., 27 лет. В сроке 11–13 недель определили в плазме крови концентрацию таурина – 13,81 мкмоль/л, аспарагина – 152,1 мкмоль/л, произвели расчет по предложенной формуле, получили результат $r=0,99$. При проведении ультразвукового исследования в сроке 33–34 недели беременности выявлена ЗРП. Женщина была госпитализирована в стационар, наблюдалась и получала терапию в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи. Беременность завершилась срочными родами в сроке 38 недель и рождением доношенного ребенка с массой тела 2500 г, ростом 50 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Диагноз новорожденного: задержка внутриутробного роста.

Пример 2. Пациентка К., 30 лет. В сроке 11–13 недель определили в плазме крови концентрацию таурина – 32,8 мкмоль/л и аспарагина – 40,3 мкмоль/л, произвели расчет по предложенной формуле, получили результат $r=0,01$. Беременность завершилась срочными родами в сроке 39–40 недель и рождением живого доношенного ребенка с массой тела 3400 г, ростом 51 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Диагноз при рождении: здоров.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди известных в научно-медицинской и патентной литературе методов прогнозирования ЗРП можно отметить методы, включающие сбор анамнестических данных, определение многочисленных клинических показателей. Анализируя прогностические клиничко-анамнестические материнские факторы риска, большинство авторов выделяют экстрагенитальные факторы, к которым относятся артериальная гипертензия, перенесенная во время беременности, острая респираторная инфекция [15], наличие хронических заболеваний носоглотки, таких как ринит, фарингит, тонзиллит, хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, трахеобронхит, пневмония [16], а также факторы, связанные с образом жизни: никотиновая интоксикация, алкоголизм, нарко- и токсикомания [17, 18]. Акушерско-гинекологическими факторами риска ЗРП считают первую беременность, беременность плодом женского пола, воспалительные заболевания органов малого таза, шейки матки, привычное невынашивание, двурогую матку, преждевременные роды и мертворождение в анамнезе, диагностированную плацентарную недостаточность, маловодие, преэклампсию, хроническую гипоксию плода [15]. Недостатками данных прогностических факторов являются чрезвычайная многочисленность параметров и низкая чувствительность.

Для оценки функционального состояния фетоплацентарной системы применяют ультразвуковое исследование и доплерометрию сосудов фетоплацентарного комплекса. Для прогнозирования и диагностики ЗРП используется доплерометрическое картирование сосудов матки и определение состояния их кровоснабжения на основании индекса пульсации. Известно также определение объемного кровотока в аорте плода, пупочной вене или внутренней сонной артерии с последующим анализом кривых скоростей кровотока (систолиадиастолическое отношение и индекс резистентности). Прогностически неблагоприятными признаками при ультразвуковом исследовании считаются: предлежание плаценты и низкая плацентация, гипер- или гипоплазия плаценты, преждевременное ее созревание, расширение межворсинчатого пространства, инфаркты, множественные кальцинаты, маловодие или многоводие [19]. Однако эти показатели не специфичны и могут в одинаковой

степени изменяться при разных патологических состояниях, в частности при преэклампсии. Причем предикторная ценность этих способов прогнозирования ЗРП во второй половине беременности является низкой, так как остается мало времени для профилактики развития данной патологии.

В последние годы внедрена программа пренатального скрининга 1-го триместра с целью выявления групп риска генетической патологии плода. Данное обследование включает ультразвуковое исследование с определением толщины воротничкового пространства, пульсационного индекса маточных артерий (ПИ-МА), а также определение содержания ассоциированного с беременностью плацентарного протеина-А плазмы (РАРР-А) и свободной фракции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на сроках гестации 11–14 недель. Активно проводятся исследования по использованию данных первого скрининга не только для раннего выявления генетической патологии плода, но и для прогнозирования акушерских осложнений, таких как хроническая плацентарная недостаточность, преждевременные роды, ЗРП [20]. Считается, что ПИ-МА, где пульсационный индекс является отношением разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к средней скорости кровотока, отражает степень инвазии трофобласта в спиральные артерии [21]. Н.А. Черепановой и соавт. (2016) проведены комплексный анализ значений РАРР-А, ХГЧ и ПИ-МА в рамках скрининга 1-го триместра, а также определение сывороточного содержания регуляторных аутоантител класса IgG, связывающихся с двуспиральной ДНК, β 2-гликопротеином, суммарными фосфолипидами, ХГЧ, маркером васкулопатий, коллагеном, РАРР-А и инсулином в 1-м триместре беременности у женщин группы риска по возникновению задержки роста плода. При изучении специфичности и чувствительности двух показателей (снижение уровня РАРР-А и повышение ПИ-МА) чувствительность составила 68%, специфичность – 61% [22].

Ряд исследователей показали, что в патогенезе ЗРП важную роль играют иммуноопосредованные механизмы, связанные с иммунитетом матери [23, 24]. Анализируя показатели врожденного и адаптивного иммунитета беременных, авторы отметили увеличение экспрессии Fas-рецептора на Т-хелперах и цитотоксических Т-лимфоцитах в 1,6 и 6,3 раза соответственно, а также снижение абсолютного содержания клеток CD3+CD4+ и CD3+CD8+, повышение содержания клеток CD3+CD95+ по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Как полагают авторы, данные показатели могут служить лабораторным критерием развития задержки роста плода [23].

Информативным для диагностики ЗРП, по мнению исследователей, является метод определения плацентарных белков, представляющий большую ценность в диагностике нарушений состояний плода. Известно, что такие белки, как плацентарный лактоген и трофобластический β 1-гликопротеин, синтезируются в плаценте и изменение их уровня является прямым показателем состояния плаценты [25, 26]. Известно, что снижение уровня плацентарного лактогена может свидетельствовать о дисфункции и дистрофическом изменении плаценты и быть предиктором задержки роста плода [26]. Однако данные изменения не специфичны и не могут однозначно трактоваться как предиктор ЗРП.

Ряд исследований был посвящен изучению изменений в продукции и функционировании факторов роста и их рецепторов. Факторы роста являются биологически активными соединениями, оказывающими влияние на рост и развитие плаценты

[27–29]. Известен способ раннего прогнозирования ЗРП путем определения концентрации васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в периферической венозной крови беременной женщины в 6–12 недель гестации. Недостатком данного способа является то, что изменение показателя фактора роста, коррелирующего с дисфункцией эндотелия, в 1-м триместре гестации имеет место и при других осложнениях беременности, в том числе при угрозе прерывания беременности, преэклампсии, для которых также характерна эндотелиальная дисфункция. В связи с этим специфичность способа прогноза, основанного на определении только этого фактора, невелика [30].

Таким образом, анализ литературы показал, что поиск доступных, экономически эффективных, специфичных методов прогнозирования ЗРП продолжается.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изучения метаболомического профиля аминокислотного обмена в 1-м триместре беременности создан новый высокоточный метод прогнозирования ЗРП с чувствительностью 93%, специфичностью 90%; прогностическая ценность положительного результата – 93,1%, прогностическая ценность отрицательного результата – 90,4%. Данный метод можно применять в клинической практике при рутинном выполнении биохимического скрининга в 1-м триместре беременности, что позволит своевременно назначить эффективную профилактическую терапию.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ganichkina M.B., Mantrova D.A., Kan N.E. Management of pregnancy with fetal growth retardation. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;10:5–11. Available at: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.10.5-11>. (in Russian)
2. Priante E., Verlato G., Giordano G. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach. *Metabolites*. 2019;9(11):267. doi: 10.3390/metabo9110267
3. Gardosi J., Madurasinghe V., Williams M. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ: British medical journal*. 2013;346:f108. doi: 10.1136/bmj.f108
4. Malacova E., Regan A., Nassar N. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2018;125(2):183–192. doi: 10.1111/1471-0528.14906
5. Kesavan K., Devaskar S.U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatric clinics of North America*. 2019;66(2):403–423. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.009
6. Natarajan G., Shankaran S. Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants. *Natarajan. American journal of perinatology*. 2016;33(3):305–317. doi: 10.1055/s-0035-1571150
7. Patel R.M. Short- and Long-term outcomes for extremely preterm infants. *American journal of perinatology*. 2016;33(3):318–328. doi: 10.1055/s-0035-1571202
8. Hales C.N., Barker D.J. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 2001;60:5–20. doi: 10.1093/bmb/60.1.5
9. Soares M.J., Varberg K.M., Iqbal K. Hemochorial placentation: development, function, and adaptations. *Biology of reproduction*. 2018;99(1):196–211. doi: 10.1093/biolre/boy049
10. Sato Y. Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling. *Molecular and cellular endocrinology*. 2020;503:110699. doi: 10.1016/j.mce.2019.110699
11. Kan N.E., Hachaturyan Z.V., Amirasanov E.Yu. Metabolic profile of pregnant women with fetal growth retardation *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;12:57–63. Available at: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.59-65>. (in Russian)
12. Dessi A., Atzori L., Noto A. Metabolomics in newborns with intrauterine growth retardation (IUGR): urine reveals markers of metabolic syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(Suppl 2):35–99. doi: 10.3109/14767058.2011.605868
13. Lausman A., Kingdom J. Maternal Fetal Medicine Committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(8):741–748. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30865-3](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30865-3)
14. Salomon L.J., Malan V. Managing and identifying the causes of IUGR. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013;42(8):929–940. doi: 10.1016/j.jgyn.2013.09.016
15. Kovalyov E.V., Zan'ko Yu.V., Trubkina T.Yu. Pregnant women's health- and lifestyle-related risk factors of fetal growth retardation. *Original'nye stat'i. Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2014;4(59):24–28. (in Russian)
16. Harita N., Kariya M., Hayashi T., Sato K.K., Nakamura K., Endo G., Narimoto K. Increment of absolute neutrophil count in the third trimester and increased risk of small-for-gestational-age birth: Hirakata Risk Associated with Pregnancy Assessment Research (HIRAPAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;164(1):30–34. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.05.039

17. Rode Weight L., Kj rgaard H., Damm P., Ottesen B., Hegaard H. Effect of Smoking Cessation on Gestational and Postpartum Weight Gain and Neonatal Birth. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3):618–625. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a10836
18. Figueras F., Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):288–300. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.055
19. March M.I., Warsof S.L., Chauhan S.P. Fetal Biometry: Relevance in Obstetrical Practice. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012;55(1):281–287. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182446e9b
20. Ignatko I.V., Miryushhenko M.M. Predictive factors for intrauterine fetal growth restriction. *Zhurnal nauchnykh statej: Zdorov'e i obrazovanie.* 2016;18(1):1–4. (in Russian)
21. Dall'Asta A., Brunelli V., Prefumo F., Frusca T., Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Maternal Health Neonatal Perinatol.* 2017;3(2):1–12. doi: 10.1186/s40748-016-0041-x
22. Cherepanova N.A., Zamaleeva R.S., Mal'tseva L.I., Frizina A.V., Lazareva V.K., Zefirova T.P., Zhelezova M.E. New forecasting capabilities the fetal growth retardation in women. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016;1(93):63–67. (in Russian)
23. Kazantseva E.V., Dolgushina N.V., Tereshkov P.P. FAS-receptor expression in peripheral blood lymphocytes and monocytes in pregnant women with fetal growth restriction. *Kazanskij meditsinskij zhurnal.* 2014;95(4):511–515. (in Russian)
24. Frolova M.V., Sotnikova N.Yu. Peculiarities of functional activity of peripheric b-lymphocytes in women in pregnancy complicated by fetus growth inhibition. *Vestnik Ivanovskoj meditsinskoj akademii.* 2016;21(4):15–19. (in Russian)
25. Kazantseva E.V. The contents of the placental proteins (placental lactogen, pamg-1, tbg, hcg) in pregnant women with growth retardation depending on the exposure to anthropogenic chemicals. *Zabajkal'skij meditsinskij vestnik.* 2016;4:89–93. (in Russian)
26. Couloures K., Vasan R. Prenatal lead poisoning due to maternal exposure results in developmental delay. *Pediatr Inter.* 2011;53(2):242–244. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03236.x
27. Rogova E.V., Barinov S.V., Dolgikh T.I. Significance of placental growth factor in the genesis of complications in multiple pregnancy. *Ros vestn akushera-ginekologa.* 2012;6:7–9. (in Russian)
28. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Davydov A.I., Timokhina E.V., Kardanova M.A., Miryushhenko M.M. The modern approach to the prognosis and early detection of the intrauterine growth retardation. *Vopr ginekoli, akush i perinatal.* 2014;13(4):5–11. (in Russian)
29. Kan N.E., Amirasanov E.Y., Tyutyunnik V.L., Donnikov A.E., Tyutyunnik N.V. Prediction of fetal growth retardation in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014;10:22–26. (in Russian)
30. Orlov V.A., Kruker I.I., Markar'yan I.V., Drukker N.A., Pogorelova T.N., Melkonov E.Yu. *A method for predicting intrauterine growth retardation. Russian patent.* № 2246733; 2005; 5. (in Russian)