

# Факторы риска и профилактика плацента-ассоциированных заболеваний

Е.А. Минаева<sup>✉</sup>, Р.Г. Шмаков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В обзоре представлены современные данные о профилактическом действии антиагрегантной и антикоагулянтной терапии плацента-ассоциированных заболеваний. Включена информация из зарубежных и отечественных статей, опубликованных за последние 15 лет в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, Pubmed. В последние годы появились сообщения об эффективности низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в профилактике плацента-ассоциированных осложнений (ПАО). М. Rodger и соавт. в своем исследовании (2016 г.) рассматривают влияние НМГ на развитие ПАО. Пациентки, предыдущая беременность которых осложнилась преэклампсией или задержкой роста плода, были рандомизированы на 2 группы. 1-я группа беременных начала получать инъекции НМГ на раннем сроке беременности (до 12 нед), 2-я группа – не принимала. Таким образом, только у 19% женщин, получающих терапию НМГ, и у 43% женщин, не принимающих препарат, развились ПАО, что может свидетельствовать об эффективности НМГ. Представленные данные подтверждают актуальность проблемы ПАО, а разработка эффективных методов своевременно начатой профилактики этих заболеваний позволяет улучшить исходы беременности.

**Ключевые слова:** преэклампсия, задержка роста плода, беременность, материнская смертность, неонатальная смертность, роды, низкомолекулярные гепарины, ацетилсалициловая кислота, антиагреганты, антикоагулянты, пренатальная диагностика

**Для цитирования:** Минаева Е.А., Шмаков Р.Г. Факторы риска и профилактика плацента-ассоциированных заболеваний. Гинекология. 2021; 23 (3): 236–240. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200960

## REVIEW

## Risk factors and prevention of placenta-associated diseases

Ekaterina A. Minaeva<sup>✉</sup>, Roman G. Shmakov

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

## Abstract

The review presents modern data on the preventive effect of antiplatelet and anticoagulant therapy of placenta-associated diseases. The review includes data from foreign and Russian articles published over the past 15 years on the Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, Pubmed databases. In recent years, there have been reports of the effectiveness of low molecular weight heparins in the prevention of placenta-associated complications. M. Rodger et al. In their study (2016), report on the effect of low molecular weight heparins on the development of placenta-associated complications. Patients whose previous pregnancy was complicated by preeclampsia or fetal growth restriction were randomized into 2 groups. The first group of pregnant women began to receive injections of low molecular weight heparins at an early stage of pregnancy (before 12 weeks), the second group did not receive low molecular weight heparins. Thus, only 19% of women receiving low molecular weight heparin therapy and 43% of women not receiving it developed placenta-associated complications, which may indicate the effectiveness of low molecular weight heparins. This data shows the urgency of the problem of placenta-associated complications, and the development of effective methods of early prevention of these diseases can improve the outcomes of the pregnancy.

**Keywords:** preeclampsia, fetal growth restriction, pregnancy, maternal mortality, neonatal mortality, childbirth, low molecular weight heparins, acetylsalicylic acid, antiplatelet agents, anticoagulants, prenatal diagnosis

**For citation:** Minaeva EA, Shmakov RG. Risk factors and prevention of placenta-associated diseases. Gynecology. 2021; 23 (3): 236–240. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200960

**А**нализ данных научной литературы за последние 15 лет показал, что проблема профилактики и прогнозирования плацента-ассоциированных заболеваний является чрезвычайно актуальной. Установлено, что факторами риска развития этих заболеваний являются: возраст матери старше 35 лет [1], первые роды (риск преэклампсии у первородящих женщин увеличивается в 3 раза по сравнению с повторнородящими), короткие и длинные интервалы между беременностями [2].

Доказано, что использование вспомогательных репродуктивных технологий, применение эстрогенов, которые во время имплантации приводят к нарушению плацентации и снижению маточно-плацентарного кровообращения, могут способствовать развитию преэклампсии и как следствие этого – к задержке роста плода (ЗРП) [3]. Возникновение преэклампсии и/или эклампсии, HELLP-синдрома во время предыдущей беременности стимулирует повторное развитие данных заболеваний при последующей. В частности,

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Минаева Екатерина Алексеевна – аспирант 1-го отд-ния патологии беременных ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: minaevakaty93@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8555-6670

Шмаков Роман Георгиевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. Института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», гл. внештатный специалист по акушерству Минздрава России. E-mail: r\_shmakov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2206-1002

<sup>✉</sup>Ekaterina A. Minaeva – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: minaevakaty93@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8555-6670

Roman G. Shmakov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: r\_shmakov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2206-1002

у дочерей или сестер женщин с преэклампсией этот риск повышается в 3–4 раза по сравнению с таковыми без отягощенного семейного анамнеза. Доказано, что хронические заболевания почек, индекс массы тела выше 30 увеличивают риск развития плацента-ассоциированных заболеваний в 2–4 раза [4]. Инфекционные заболевания во время беременности, наличие сосудистой и эндокринной патологий, заболевания сердца, желудочно-кишечного тракта, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром), афроамериканское и южноазиатское происхождение увеличивают риск возникновения преэклампсии и ЗРП. Кроме этого, наличие заболевания в анамнезе удваивает риск развития как ранней, так и поздней преэклампсии.

Несмотря на профилактику и применение различной терапии, к сожалению, до сих пор не удалось добиться снижения частоты развития преэклампсии и ЗРП. Это объясняет стремление исследователей к эффективному прогнозированию плацента-ассоциированных заболеваний, начиная с I триместра беременности, и выделению группы женщин высокого риска с целью раннего принятия необходимых мер для улучшения плацентации и предотвращения частоты развития плацента-ассоциированных заболеваний.

Известно, что ежегодно от последствий преэклампсии умирают 76 тыс. женщин и 500 тыс. младенцев. При этом установлено, что женщины в странах с низким уровнем жизни подвергаются большему риску развития заболевания по сравнению с женщинами из стран с высоким уровнем жизни [5, 6].

До настоящего времени патогенез развития преэклампсии остается до конца неясным. Предполагается 2-этапный процесс ее развития. Первая стадия вызвана неглубокой инвазией трофобласта, что приводит к неполному ремоделированию спиральных артерий. На втором этапе возникает дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, что в целом и определяет клинические симптомы заболевания.

В последние годы выделяют 2 патогенетических варианта преэклампсии и ЗРП. Ранний тип развивается в 33–34-ю неделю беременности, поздний – после этого срока.

При этом известно, что ранний тип заболевания является наиболее тяжелым вариантом ее течения, развитие которого связано с дезадаптацией иммунной системы, нарушением плацентации. Он обусловлен ранней активацией симпатоадреналовой системы, повышением маркеров эндотелиальной дисфункции, недостаточной инвазией трофобласта и незавершенной трансформацией маточных артерий. Это приводит к ЗРП, развитию патологических плодово-маточных кровотоков, малому размеру плаценты. В этой связи у беременных высока частота преждевременных родов, неонатальной заболеваемости и смертности.

Для позднего типа преэклампсии характерно ее сочетание с экстрагенитальной патологией: хронической артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), ожирением и т.д. Женщины, перенесшие заболевание, могут столкнуться с дополнительными проблемами, связанными со здоровьем в более старшем возрасте. Существует повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонической болезни, инсульта, почечной недостаточности, метаболического синдрома и диабета. При этом доказано, что продолжительность жизни женщин, испытавших преэклампсию, снижается примерно на 10 лет. В долгосрочной перспективе нередко сказывается значительное влияние перенесенного заболевания на здоровье детей. У них может повышаться риск развития инсулиноре-

зистентности, СД, ишемической болезни сердца и АГ. Безусловно, родоразрешение – это единственное эффективное средство лечения преэклампсии. Вместе с тем преждевременные роды связаны с большой частотой возникновения младенческой смертности и повышенной заболеваемости (некротический энтероколит, ретинопатия недоношенных, внутрижелудочковое кровоизлияние, бронхолегочная дисплазия, церебральный паралич и др.). Доказан повышенный риск развития различных хронических заболеваний у этих детей во взрослой жизни, особенно СД 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения [6].

Установлено, что ЗРП встречается в 6–10% всех беременностей. Плоды с этим диагнозом имеют в 5–10 раз больший риск антенатальной смерти и перинатальных заболеваний [7]. ЗРП так же, как и преэклампсия, имеет 2 патогенетических механизма. Ранний тип ЗРП (30% от всех беременностей) диагностируется до 33–34-й недели беременности и характеризуется уменьшением окружности живота плода или веса плода менее 3-го перцентиля, нарушением кровотока в артериях пуповины.

Доказано, что раннее начало ЗРП связано с редукцией площади ворсинчатой поверхности плаценты и нарушением инвазии трофобласта наряду с повышением сопротивления в пупочной артерии, развитием гипоксии. Чаще всего это сочетается с ранней преэклампсией. Изменения доплерометрии в артериях маточной, средней мозговой пуповины – маркеры раннего типа ЗРП и могут диагностироваться в течение многих недель [8, 9]. Поздний тип заболевания ЗРП наблюдается после 33–34-й недели беременности, в основе его патогенеза лежит нарушение созревания ворсин хориона, при этом кровоток в пупочной артерии не нарушен. У плода происходит нарушение обмена питательных веществ и газообмена, развивается гипоксия. Вследствие этого происходят нарушение адаптации новорожденных в неонатальном периоде, задержка психомоторного развития детей, формирование ментальных и когнитивных дисфункций [10].

Выделяют 3 основные группы причин ЗРП: материнские, фетальные и плацентарные.

Под фетальным фактором подразумевают хромосомные аномалии плода (7–19% из общего числа новорожденных с ЗРП). Наиболее частые хромосомные аномалии – трисомии 13 (синдром Патау), 18 (синдром Эдвардса) и 21 (синдром Дауна). R. Snijders и соавт. определили, что наиболее распространенным хромосомным дефектом в группе женщин до 26 нед беременности является триплоидия, в более поздние сроки – трисомия 18 [11–13].

Врожденные пороки развития составляют примерно 1–2% среди причин ЗРП. Ряд исследований показывает, что частота ЗРП среди новорожденных с пороками развития составляет 22,3% [14].

Следует отметить, что внутриутробным инфекциям принадлежит 5–10% случаев от общего числа случаев ЗРП. К ним относятся токсоплазмоз и цитомегаловирус [15]. В развивающихся странах распространенными инфекциями являются малярия, врожденная ВИЧ-инфекция, сифилис. Малярия, как одна из главных причин, встречается в Африке, Юго-Восточной Азии. На фоне иммуноопосредованного воспалительного процесса активируются тромбоциты, что приводит к тромбозу сосудов и нарушению питания плода и задержке его роста [16].

Примерно 3% случаев ЗРП обусловлено многоплодной беременностью. Чаще всего это наблюдается у монохориальных двоен. Дискордантность роста плодов на 15% или больше встречается примерно в 30% случаев беременностей двойней [17].

Доказано, что плацентарные биомаркеры могут играть потенциальную роль в скрининге, диагностике плацента-ассоциированных заболеваний, связанных с гипертензивными расстройствами при беременности и/или ЗРП [18]. В этой связи исследовано несколько плацентарных факторов, включая плацентарные белки и микро-РНК. Некоторые плацентарные белки, такие как ассоциированный с беременностью плазменный белок А, являются биомаркерами плацентарной функции в I триместре беременности [19, 20]. Так, отношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) к фактору роста плаценты (PlGF) было предложено в качестве предиктора для исключения преэклампсии у женщин с подозрением на это заболевание [21–23].

Согласно данным международных исследований, еще одним биомаркером ЗРП можно считать мелатонин. Он широко известен как антиоксидант и уменьшает повреждение тканей, вызванное гипоксией. Мелатонин (5-метокси-N-ацетилтриптамин) вырабатывается эпифизом, по химическому составу относится к классу индолов и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Он участвует в успешной имплантации оплодотворенной яйцеклетки, влияет на процесс родов, снижает окислительный стресс при беременности, особенно при преэклампсии. В более раннем исследовании А. Verbets и соавт. (2019 г.) установили, что мелатонин снижается в крови беременных женщин при задержке внутриутробного развития плода [24]. Взаимодействие шишковидной железы и трофобласта плаценты между продуцентами мелатонина до сих пор неясно. Но было признано, что мелатонин можно рассматривать как один из биохимических маркеров, который отражает состояние ткани плаценты. В статье 2020 г. А. Verbets и соавт. показали, что при исследовании пуповинной крови, взятой в III периоде родов у пациенток с ЗРП (n=14), уровень мелатонина был ниже по сравнению с пуповинной кровью, полученной у здоровых беременных (n=13) [25].

Таким образом, основываясь на упомянутых фактах, можно сделать основной вывод, что изменения уровня мелатонина в плазме и пуповинной крови беременных женщин может иметь значение для диагностики ЗРП.

На развитие роста плода также влияют такие гормоны, как инсулин, гормоны щитовидной железы, надпочечников и гипофиза, способствуя росту и развитию плода в утробе матери, изменяя его метаболизм и экспрессию генов в тканях.

Следует отметить, что инсулин оказывает прямое действие на развитие клеток и таким образом контролирует их количество, способствуя усвоению глюкозы, в частности в мышцах, ограничивая распад белка. Инсулин действует как сигнал о доступности питательных веществ, а его дефицит приводит к замедлению роста плода [26]. При агенезии поджелудочной железы эмбриона возникает его гипергликемия, которая приводит к вторичному снижению градиента концентрации глюкозы у матери и плода. Снижается транспорт глюкозы к эмбриону, приводя к задержке его роста [27]. Концентрация инсулина в венозной пуповинной крови значительно ниже у новорожденных с ЗРП. Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) положительно регулируется путем поступления глюкозы в организм эмбриона. IGF-1 индуцирует рост и пролиферацию соматических клеток и влияет на транспорт глюкозы и аминокислот через плаценту. Снижение его экспрессии приводит к значительному уменьшению скорости роста плода. IGF-1 стимулирует увеличение олигодендроцитов и числа нейронов (с усилением ветвления дендритов и концевых полей аксонов) [28]. Дефицит гормона щитовидной железы плода является

причиной аномалии развития в определенных тканях. Как правило, гипотиреоз плода снижает усвоение кислорода и окисление глюкозы и таким образом сокращает его снабжение энергией для роста. Глюкокортикоиды важны для развития и созревания органов эмбриона до рождения, хотя они и не оказывают должного влияния на скорость роста плода [29].

К материнским факторам риска ЗРП относятся: возраст женщин старше 35 лет, социально-экономический статус, расово-этнические, конституциональные, генетические особенности, рост и масса тела при рождении. Кроме того, имеют значение и заболевания матери: АГ, аутоиммунные болезни, анемия, хронические сердечно-легочные и заболевания почек, диабет с сосудистыми осложнениями, тромбофилические и аутоиммунные нарушения у матери, в частности антифосфолипидный синдром. Неадекватное питание, употребление тератогенных лекарственных препаратов, психоактивных веществ, курение, прием алкоголя, наркотических веществ – отягощают факторы риска.

Множество исследований посвящено роли материнского питания во время беременности, в частности крайне низкое потребление белка и ограничение калорийности пищи менее 600–900 ккал в день способствует умеренному снижению массы тела новорожденного.

Однако нет достаточных доказательств, позволяющих предположить, что дополнительный прием питательных веществ увеличивает вес плода или улучшает исходы беременности в отношении задержки его роста.

К 3-й группе факторов риска ЗРП относятся нарушения развития плаценты и аномалии пуповины. Аномальная плацентация приводит к плохой перфузии плаценты и, следовательно, к плацентарной недостаточности.

В настоящее время актуальна проблема возможной профилактики плацента-ассоциированных осложнений (ПАО) у женщин, перенесших преэклампсию с ЗРП во время предыдущих беременностей. В таких случаях риск возникновения ПАО при последующих беременностях очень велик. В этой связи необходимо раннее выявление беременных, входящих в группу риска по преэклампсии и ЗРП, несмотря на то что до сих пор эффективных стратегий для предотвращения риска этих осложнений не разработано.

Вместе с тем ретроспективный анализ показал, что назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 150 мг/сут при сроке беременности 11–14 нед значительно снижает риск рождения маловесного плода. Средняя масса новорожденных при рождении в группе женщин, принимающих АСК, составила 3252,2 г, а в контрольной группе – менее 2335 г. Данные о возможной профилактике других ПАО достаточно противоречивы. Так, метаанализ, оценивающий эффективность низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактики и снижения риска ПАО, не показал значимой разницы по сравнению с группой контроля [30, 31].

Однако в последние годы в ряде исследований появились сообщения о возможной эффективности НМГ в профилактике ПАО. А. Rodger и соавт. в своем исследовании (2016 г.) сообщают о влиянии НМГ на развитие ПАО. Пациентки, предыдущая беременность которых осложнилась преэклампсией или ЗРП, были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа беременных начала получать инъекции НМГ на раннем сроке беременности (до 12 нед); 2-я группа – их не принимала. Таким образом, только у 19% женщин, получающих терапию НМГ, и у 43% женщин, не принимавших препарат, развились ПАО, что может свидетельствовать об эффективности НМГ.

Своевременно начатая профилактика антикоагулянтами, такими как НМГ, может дополнительно улучшить профилактический эффект [32].

G. Mello и соавт. (2005 г.) в своем исследовании анализируют влияние низкомолекулярных гепаринов на развитие ранней преэклампсии. В исследование была включена 81 беременная женщина с преэклампсией в анамнезе. Женщины были рандомизированы на 2 группы: 1-я (41) – получала инъекции НМГ в профилактической дозе и 2-я (39) – их не получала (контрольная группа). Женщины подвергались 24-часовому автоматическому мониторингу артериального давления в период до зачатия и каждые 2 нед с 8-й по 36-ю, также им проводили доплерометрию на 16, 20 и 24-й неделях. Отмечено снижение случаев развития преэклампсии на 74,1% и ЗРП на 77,5% [33]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение НМГ в профилактической дозе не только снижает риск развития преэклампсии и ЗРП, но и влияет на тяжесть течения данных заболеваний.

V. Haddad и соавт. (2016 г.) в рандомизированном контролируемом исследовании при сравнении 2 групп пациентов с плацента-ассоциированными заболеваниями в анамнезе получили противоречивые результаты. Не было выявлено существенной разницы между группами по первичному результату применения эноксапарина совместно с АСК. Таким образом, симптоматика преэклампсии развилась у 42 (34,4%) беременных женщин из 122, тогда как при применении одной АСК – у 50 (41%). Частота осложнений не различалась между 2 группами женщин, получающих АСК в низких дозах (в анамнезе тяжелая преэклампсия, развившаяся до 34-й недели беременности), введение ежедневной профилактической дозы эноксапарина не приводит к значительному снижению осложнений, опосредованных плацентой [34].

Считается, что использование НМГ совместно с АСК для профилактики преэклампсии представляет большую потенциальную опасность, чем использование только одной АСК. Однако риски кровотечения и гепарининдуцированной тромбоцитопении были минимальными [30, 35].

Помимо АСК и НМГ изучены другие методы профилактики и лечения преэклампсии. К ним относятся антиоксиданты (витамины С и Е), препараты кальция, рыбий жир, оксид азота, фолиевая кислота, снижение массы тела, гипотензивные средства и физическая активность. К сожалению, ни один из этих методов не подтвердил ожидаемых результатов. Вместе с тем недавние исследования показали, что терапия статинами может быть потенциально полезной [36].

Известно, что низкий уровень витамина D в сыворотке крови связан с развитием преэклампсии, но достоверных сведений о влиянии витамина D на профилактику данного заболевания нет. В своей статье С. Yu и соавт. (2009 г.) доказали, что применение витамина D во время беременности повышало его уровень в сыворотке, но не влияло на риск развития преэклампсии [37].

Поскольку микронутриенты играют ключевую роль в обеспечении функции эндотелия плаценты, для снижения риска преэклампсии было предложено пероральное введение микронутриентов в периконцепционный период. Однако недавние исследования показали, что прием кальция (>1 г/сут) может снизить риск заболевания у женщин с низким содержанием кальция. Данные Кокрановских обзоров не подтвердили эффективность приема витаминов С, Е или D для профилактики или лечения преэклампсии. Недостаточно доказательств и эффекта от приема препаратов цинка или фолиевой кислоты для предупреждения заболевания [38].

Полагают, что благодаря антиоксидантным, противовоспалительным или вазоактивным свойствам микронутриенты являются хорошими кандидатами для профилактики преэклампсии. Добавки кальция рекомендуются для предотвращения заболевания у женщин с низким его содержанием. Несмотря на положительные клинические результаты и данные *in vitro*, убедительных доказательств пользы приема других микроэлементов для снижения риска преэклампсии не получено. Необходимы дальнейшие исследования по оценке пользы пищевых добавок, например, таких как шоколад и длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты [39].

Во многих руководствах и исследованиях в качестве профилактики развития преэклампсии рекомендуют сульфат магния для нейрозащиты плодов с задержкой роста. Однако в настоящее время также нет убедительных доказательств относительно оптимального гестационного возраста для приема этого вещества [40, 41].

### Заключение

Следует подчеркнуть, что ранняя диагностика, тщательное наблюдение и своевременное родоразрешение беременных с преэклампсией и ЗРП имеют решающее значение для перинатального исхода, а разработка эффективных методов профилактики этих заболеваний во время беременности является крайне актуальной и требующей решения проблемой.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: A multivariate approach. *J Hum Hypertens.* 2010;24(2):104-10.
2. Rouso D, Panidis D, Gkoutzioulis F, et al. Effect of the interval between pregnancies on the health of mother and child. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;105(1):4-6.
3. Martin AS, Monsour M, Kawwass JF, et al. Risk of Preeclampsia in Pregnancies After Assisted Reproductive Technology and Ovarian Stimulation. *Matern Child Health J.* 2016;20(10):2050-6.
4. Ncattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy Weight and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 1998;338(3):147-52.
5. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, et al. Aspirin in the prevention of preeclampsia in high-risk women: A randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2013;120(1):64-74.
6. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl. 1(Suppl. 1):1-33.
7. Miranda J, Simões RV, Paules C, et al. Metabolic profiling and targeted lipidomics reveals a disturbed lipid profile in mothers and fetuses with intrauterine growth restriction. *Sci Rep.* 2018;8(1):13614.
8. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(2):140-6.
9. Baschat AA, Kush M, Berg C, et al. Hematologic profile of neonates with growth restriction is associated with rate and degree of prenatal Doppler deterioration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):66-72.
10. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):655-9.

11. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):547-55.
12. Anandakumar C, Chew S, Wong YC, et al. Early asymmetric IUGR and aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996;22(4):365-70.
13. Soong YK, Wang TH, Lee YS, Chen CP. Genome-Wide Detection of Uniparental Disomy in a Fetus with Intrauterine Growth Restriction Using Genotyping Microarrays. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48(2):152-8.
14. ACOG Practice Bulletin No 204: Fetal growth restriction. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e97-e109.
15. Khan NA, Kazzi J. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. *Am J Perinatol.* 2000;17(3):131-5.
16. Walker PG, ter Kuile FO, Garske T, et al. Estimated risk of placental infection and low birthweight attributable to Plasmodium falciparum malaria in Africa in 2010: A modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014;2(8):e460-7.
17. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):511.e1-7.
18. Whigham CA, MacDonald TM, Walker SP, et al. The untapped potential of placenta-enriched molecules for diagnostic and therapeutic development. *Placenta.* 2019;84:28-31.
19. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:191.
20. Proctor LK, Toal M, Keating S, et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):274-82.
21. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, et al. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(8):569-81.
22. Method for predicting the risk of development of pre-eclampsia in women of different somatotypes 2018;19:1-16.
23. Наволоцкая В.К., Ляшко Е.С., Шифман Е.М., и др. Возможности прогнозирования осложнений преэклампсии (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2019;25(1):87-96 [Navolotskaia VK, Liashko ES, Shifman EM, et al. Vozmozhnosti prognozirovaniia oslozhnenii preeklampsii (obzor literatury). *Problemy reproduksii.* 2019;25(1):87-96 (in Russian)].
24. Berbets A, Koval H, Barbe A, et al. Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency. *J Matern Neonatal Med.* 2021;34(3):373-8.
25. Berbets A, Barbe AM, Andriets OA, et al. Melatonin Levels Decrease in the Umbilical Cord in Case of Intrauterine Growth Restriction. *Med Life.* 2020;13(4):548-53.
26. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction.* 2004;127(5):515-26.
27. Carver TD, Anderson SM, Aldoretta PW, et al. Glucose suppression of insulin secretion in chronically hyperglycemic fetal sheep. *Pediatr Res.* 1995;38(5):754-62.
28. Hill JM, Agoston DV, Gressens P, McCune SK. Distribution of VIP mRNA and two distinct VIP binding sites in the developing rat brain: Relation to ontogenic events. *J Comp Neurol.* 1994;342(2):186-205.
29. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: The role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.* 2006;27(2):141-69.
30. Wat JM, Audette MC, Kingdom JC. Molecular actions of heparin and their implications in preventing pre-eclampsia. *J Thromb Haemost.* 2018;16(8):1510-22.
31. Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Possibilities of preeclampsia prevention. Modern problems of science and education. 2017;2.
32. Rodger MA, Gris JC, de Vries JJP, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2016;388(10060):2629-41.
33. Mello G, Parretti E, Fatini C, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005;45(1):86-91.
34. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, et al. Enoxaparin and Aspirin Compared with Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1053-63.
35. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):296.e1-296.e14.
36. Costantine MM, Cleary K. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2013;121(2 Pt 1):349-53.
37. Yu CKH, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):685-90.
38. Owens NJ. Vitamin D supplementation for women during pregnancy: Summary of a Cochrane review. *Explore (NY).* 2020;16(1):73-4.
39. Achamrah N, Ditisheim A. Nutritional approach to preeclampsia prevention. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(3):168-73.
40. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, Diagnosis, and Management of Intrauterine Growth Restriction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(1):17-28.
41. Stockley EL, Ting JY, Kingdom JC, et al. Intrapartum magnesium sulfate is associated with neuroprotection in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(6):606.e1-606.e8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021



OMNIDOCTOR.RU