

Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение

Н. И. Тапильская, д.м.н. проф., в.н.с. отделения вспомогательных репродуктивных технологий¹, проф. кафедры акушерства и гинекологии²

К. Н. Мельников, к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии³

И. А. Кузнецова, к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии³

Р. И. Глушаков, к.м.н., докторант⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

Placental insufficiency and fetal growth restriction: etiology, prevention, and treatment

N. I. Tapilskaya, K. N. Mel'nikov, I. A. Kuznetsova, R. I. Glushakov

Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology n.a. D. O. Ott, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В обзоре представлены современные аспекты этиологии плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода и преэклампсии, которые являются следствием недостаточного ремоделирования спиральных артерий матки. Рассмотрены эмбриональные, материнские и плацентарные факторы возникновения плацентарной недостаточности. Рассмотрены вопросы профилактики и лечения плацентарной недостаточности с учетом общности патогенеза данного патологического состояния.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, преэклампсия, антикоагулянт прямого действия, сулодексид, Вессел® Дуэ Ф.

Summary

The review presents modern aspects of the etiology of placental insufficiency (uteroplacental vascular insufficiency), fetal growth restriction and preeclampsia, which arises primarily due to deficient remodeling of the uterine spiral arteries supplying the placenta during early pregnancy. The embryonic, maternal and placental factors of the occurrence of placental insufficiency and placental-related pathology considered. The issues of prevention and treatment of placental insufficiency are considered taking into account the common pathogenesis of this pathological condition.

Key words: placental insufficiency, fetal growth restriction, preeclampsia, direct oral anticoagulants, sulodexide, Vessel Due F.

Плацентарная недостаточность (ПН) – клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и нарушениями компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальный рост и развитие плода, а также адаптацию организма женщины к беременности. Плацентарная недостаточность представляет собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма и проявляется в комплексе нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного. В зарубежной литературе преэклампсию (ПЭ), синдром задержки роста плода (СЗРП) и преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты объединяют термином «ишемическая болезнь плаценты» [1].

Этиология СЗРП имеет многофакторную природу и подразделяется на две основные категории – материнские или эмбриональные (со стороны плода), причем сочетание этиологических факторов встречается крайне редко. Клинико-морфологическим субстратом патологии, возникающей в результате воздействия данных факторов, является плацентарная недостаточность [2].

Эмбриональные факторы (со стороны плода)

1. Хромосомные нарушения – прежде всего, трисомия по 13-й, 18-й и 21-й хромосомам. Эти нарушения являются причиной от 5 до 20% СЗРП, особенно когда имеется раннее начало дебюта заболевания. Также описаны редкие формы хромосомной патологии: однородительские дисомии, хромосомная нестабильность [3].

2. Генетические синдромы – большей частью некоторые генные мутации, такие как мутация гена, который определяет производство инсулиноподобного фактора роста (соматомедин, IGF-1). Имеются экспериментальные данные о мутациях в гене *IGF-1*, ограничивающие внутриутробный и постнатальный рост [4];

3. Внутриутробные инфекции – в основном вирусные с исходом в виде плацентита, вирусемии плода в случае проникновения через плацентарный барьер, что морфологически проявляется поражением сосудистого эндотелия, непосредственным ингибированием клеточного деления, облитерирующей ангиопатией, хромосомными разрывами и цитолизом. По данным эпидемиологических исследований, инфекционные заболевания плода присутствуют в 5–10% случаев СЗРП, особенно в случае инфицирования вирусом краснухи,

ЦМВ, вирусом гриппа, ветряной оспой и токсоплазмозом [5]. Многие вирусные инфекции, особенно ЦМВ, вирус краснухи и вирус гриппа, способны поражать плаценту, в результате чего возможно формирование нарушения маточно-плацентарного кровотока, также данные инфекции обладают прямым тератогенным действием на плод [6]. В ответ на вирусную инфекцию опосредованно через систему врожденного иммунитета (рецепторы врожденного звена иммунитета, так называемые толл-подобные рецепторы 3-го и 4-го типов и NOD-рецепторы 1-го и 2-го типов) происходит генерация цитокинового каскада клетками трофобласта в основном за счет экспрессии провоспалительных цитокинов [7]. Однако ответ на инфекцию сильно различается в зависимости от триместра беременности – в первом триместре наблюдается усиление провоспалительного ответа, сверхэкспрессия интерферонов инициирует апоптоз в клетках трофобласта. Поэтому на ранних сроках беременности вирусная инфекция за счет прямого (гибель инфицированных клеток) и косвенного (за счет гиперпродукции медиаторов воспаления) проапоптотического действия вирусов на трофобласт выступает в качестве триггера формирующего первичную ПН и (или) гибели эмбриона [8].

4. Многоплодная беременность – значимая причина СЗРП. Течение многоплодной беременности в 15–30% осложняется плацентарной недостаточностью и задержкой развития плода, что наиболее часто встречается при монохориальной двойне. Как правило, развитие плодов при многоплодной беременности до 28–30 недель не отличается от одноплодной, однако после данного срока гестации темпы роста замедляются на 15–20% [9]. В 2010 году опубликован мета-анализ исследований, посвященных исходам многоплодных беременностей, включивший 4385 беременных двойнями, беременность которых наступила в результате ВРТ. В результате был сделан вывод о повышении риска СЗРП (ОШ = 1,06; 95% ДИ: 0,72–1,55) и рождения маловесного новорожденного (менее 2500 г) (ОШ = 1,14; 95% ДИ: 1,06–1,22) [10].

5. Врожденные нарушения метаболизма – например, функциональная недостаточность генов фолатного цикла

(МТНFR) плода, генов системы глутатион-S-редуктаз, рецептора инсулиноподобного фактора роста также могут быть вовлечены в этиологию СЗРП [11].

Материнские факторы

1. Соматические заболевания. Гипертензия при беременности, вне зависимости от тяжести заболевания, в 2–3 раза увеличивает вероятность формирования СЗРП за счет уменьшения маточно-плацентарной перфузии. Существует стойкая корреляционная зависимость между артериальной гипертензией и развитием ПЭ и ПН [12].

Другие заболевания, такие как инсулинозависимый сахарный диабет, проявляющийся васкулопатией, атеросклеротическая болезнь сердца и сосудов, бронхолегочные заболевания, сопровождающиеся снижением парциального напряжения кислорода в крови, почечная недостаточность, аутоиммунные заболевания (коллагенозы, системные васкулиты, антифосфолипидный синдром), наследственная или приобретенная тромбофилия, гипергомоцистеинемия и тяжелая анемия [13]. По данным многих исследований, любые заболевания или состояния, патогенетически связанные с оксидативным стрессом, также могут способствовать возникновению и (или) усугублению СЗРП. Основными мишенями патологических эффектов при гипергомоцистеинемии в эндотелии являются эндотелиальный гиперполярирующий фактор (EDHF) и оксид азота. В серии экспериментальных работ продемонстрировано, что введение гомоцистеина в культуру эндотелиальных клеток ведет к значительному снижению продукции EDHF и донатора оксида азота нитрооксида [14]. При гипергомоцистеинемии имеет место разобщение реакции формирования оксида азота, что уменьшает продукцию этого важнейшего вазодилатора и антиагреганта. При увеличении концентрации гомоцистеина происходит нарушение вазомоторной, гемостатической и адгезионной функций эндотелия, поэтому гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии в любом сроке беременности и, как следствие этой дисфункции, во второй половине беременности может проявляться в виде ПН и ПЭ [15].

2. Алиментарные факторы. Дефицит массы тела и хроническое недоедание до и во время беременности связаны в 40% случаев рождения новорожденных с низкой массой тела в результате как СЗРП, так и недоношенности, причем уровень смертности в течение первого года жизни таких детей повышен в четыре раза [16]. Дефицит витаминов Е, С и фолиевой кислоты также ассоциирован с риском развития СЗРП. С другой стороны, ожирение матери также представляет определенный риск развития СЗРП и повышает риск перинатальной смертности [17]. По данным J. M. Crane с соавт., существует прямая зависимость между патологической прибавкой веса во время беременности (свыше 11,2 кг) и развитием СЗРП, и риском развития гестационной гипертензии [18]. По данным мета-анализа, включающего 96 популяционно-эпидемиологических исследований, избыточная масса тела (индекс массы тела более 28 кг/м²), а также возраст матери (более 35 лет) являются основными факторами риска неблагоприятного исхода родов [19].

3. Курение, наркомания и прием лекарственных средств. Существует прямая связь между числом выкуренных сигарет и степенью задержки роста. Воздействие окиси углерода снижает кислородно-транспортную способность фетального гемоглобина, а никотин стимулирует синтез катехоламинов матери, которые снижают интенсивность плацентарного кровотока. Отраднее, что курение табака представляет собой предотвратимую причину СЗРП. Пассивное курение, применение наркотиков во время беременности (например, кокаина, героина и др.), алкоголя, непреднамеренное употребление тератогенных веществ (противосудорожных средств, варфарина, противоопухолевых средств, антагонистов фолиевой кислоты), воздействие радиации и пребывание в высокогорной местности также относят к этиологическим факторам СЗРП [20].

4. Эндокринные факторы. При гипотиреозе снижается экспрессия факторов ангиогенеза в эндометрии и плаценте, что может приводить к неполноценной инвазии трофобласта в эндометрий [21].

5. *Асептическое воспаление.* Триггеры воспаления неинфекционной природы – экзогенные (диоксид кремния, асбест, мочевая кислота, галогенированные ароматические углеводороды и др.) и эндогенные (внеклеточный АТФ, глюкоза, холестерин, гиалуроновая кислота, фибриллярный амилоид-β, мочевая кислота и др.) вызывают эпигенетические модификации генома, что сопровождается гиперпродукцией факторов, активирующих инфламмосомы, – DAMP's. Данные изменения приводят к дисфункции плаценты, что увеличивает риск возникновения ПН и СЗРП [22].

6. *Другие факторы.* Конституциональные, стресс, депрессия [23].

Плацентарные факторы

1. *Нарушение процессов инвазии плаценты.* ПН диагностируется в 40–60% от всех случаев мертворождения [24]. Плацента является временным органом с коротким периодом биологического существования, на границе которой происходит существование клеток двух генетически разных организмов. Плацента является органом, осуществляющим передачу питательных веществ и газов от матери к плоду, а также реализующим ликвидацию продуктов метаболизма плода. Она также обладает барьерной функцией, защищая плод в отношении инфекционных агентов, а также эндокринной функцией, активно синтезируя и секретируя гормоны, факторы роста и цитокины. Адекватное взаимодействие между кровотоком матери и плода в плаценте является основополагающим для нормального обмена питательных веществ и кислорода. Считается, что адаптация в системе «мать – плацента – плод» достигается в результате непрерывного физиологического процесса, обозначаемого как волны инвазии трофобласта. Маточная плацентация характеризуется прикреплением ворсин хориона в материнской базальной децидуальной оболочке и установлением функционального кровотока. Ворсинчатый трофобласт, с одной стороны, прилегает к плоду, а с другой – контактирует с децидуальной оболочкой. Ворсины трофобласта состоят из нескольких слоев клеток: наружного – синцитиотрофобласта,

внутреннего – цитотрофобласта, а также мезинхимального слоя [25]. В сроке от 6 до 12 недель беременности происходит инвазия цитотрофобласта в строму децидуальных тканей, достигая эндометриальных сегментов спиральных артерий. Вторая волна происходит между 16-й и 18-й неделями беременности, когда эндovasкулярное проникновение расширяется до миометриальных сегментов спиральных артерий матки, где полностью ликвидируются мышечные клетки в артериальных сосудах субплацентарной зоны матки, в связи с чем сосудистая стенка становится ареактивной к действию вазопрессорных нервных и гуморальных регуляторов [26]. Данный период ознаменован дальнейшим приростом материнского кровотока. К 23-й неделе происходит окончательное закрывание ворсин, что обеспечивает дальнейший прирост материнского кровотока. Недостаточная плацентация обусловлена неполноценностью инвазивных процессов трофобласта и соответствующей гестационной перестройкой спиральных артерий матки, исходом которой является формирование недостаточности плацентарного ложа матки и высокой резистентности к кровотоку в маточных артериях [25]. Таким образом, в результате недостаточной плацентации снижаются обменные процессы в межворсинчатом пространстве. Генерирование данного состояния коррелирует с большей частотой ПЭ и СЗРП. Самой распространенной причиной задержки развития плода, не связанной с аномалией плодного яйца, является плацентарная недостаточность. К тому же около 25–30% причиной СЗРП является нарушение маточно-плацентарной перфузии, ассоциированной с сосудистыми заболеваниями беременной женщины [27].

2. *Ограниченный плацентарный мозаицизм.* Хромосомный мозаицизм может возникать на различных этапах онтогенеза, затрагивая или все ткани организма, или ограниченное их число. Одним из таких типов мозаицизма является ограниченный плацентарный мозаицизм, при котором хромосомные аномалии обнаруживаются только в провизорных тканях зародыша – хорионе и плаценте, в то время

как кариотип самого эмбриона является нормальным. Частота плацентарного мозаицизма, обнаруживаемого при проведении биопсии ворсин хориона в случаях пренатальной диагностики хромосомных аномалий у плода, не превышает 2%. Клетки трофобласта – предшественника плаценты – обособляются на 2–3-й день после оплодотворения и представлены наружным слоем клеток бластоцисты. На стадии обособления трофобласта и внутренней клеточной массы (5–6-й день) начинается процесс имплантации бластоцисты в эндометрий матки. Именно на этих этапах эмбриогенеза происходят нарушения расхождения хромосом и формирование ограниченного плацентарного мозаицизма, что нарушает естественное развитие временного органа – лимитирует процессы инвазии трофобласта в эндометрий с формированием ПН и СЗРП [28].

Лечение и профилактика

Профилактика и лечение ПН являются сложной задачей, направленной на пролонгирование и улучшение исхода беременности и требующей коррекции имеющихся метаболических нарушений плода, таких как ацидемия и гипоксемия, которые могут привести к поражению органов и систем при внутриутробном развитии и к декомпенсации адаптационных механизмов особенно у недоношенных и (или) маловесных новорожденных [29]. Решение о целесообразности терапевтического лечения в настоящее время производится на основании гестационного возраста (зрелости и жизнеспособности плода), этиологии задержки роста, оценки степени жизнеспособности плода, а также имеющегося опыта и технологического оснащения лечебного учреждения, причем предпочтение в лечении должно отдаваться родильным домам третьего уровня и перинатальным центрам. Необходимо исключить возможные предотвратимые факторы риска, участвующие в этиологии СЗРП, главным образом – курение, а также чрезмерное употребление кофе и кофеинсодержащих продуктов (более 300 мг кофеина в сутки) [30], алкоголя и лекарственных средств, прием которых можно временно ограничить. В случаях раннего дебюта СЗРП, структурной или

хромосомной аномалии, внутриутробной инфекции рекомендуется провести исследование маточно-плацентарного кровообращения, при этом в первых двух ситуациях специфического лечения нет [3, 29].

Среди профилактических мероприятий следует указать на:

- лечение экстрагенитальных заболеваний до наступления беременности [13, 18, 24, 25, 29];
- коррекцию метаболических нарушений и артериального давления с ранних сроков гестации [12, 13, 18];
- соблюдение рационального режима питания и режима дня беременной [16, 17];
- назначение антикоагулянтов [2, 5, 13];
- использование гестагенов (микронизированный прогестерон) у беременных с привычной потерей беременности при использовании ВРТ и отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе с ранних сроков гестации непрерывно длительно и во II триместре беременности [31, 32];
- профилактика гипергомоцистемии во время беременности [11–15].

Накапливается все больше данных о применении антикоагулянтов, в частности низких доз аспирина и низкомолекулярных гепаринов в профилактике и лечении СЗРП [33]. В 2013 году опубликован систематический обзор, касающийся профилактики СЗРП и перинатальной смертности, обобщающий данные 834 рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством 668672 беременных и включающий данные о 45 различных методах и фармакологических группах лекарственных средств. Самым эффективным средством для профилактики СЗРП, по данным исследования, названы антикоагулянты, назначенные до 16 недель беременности у женщин с риском ПЭ (ОШ = 0,47; ДИ: 0,30–0,74). Применение антикоагулянтов способствовало снижению перинатальной смертности на 30% (ОШ = 0,69; ДИ: 0,53–0,90) [34].

Опираясь на научные доказательства, можно с уверенностью сказать,

что эффективность лекарственной терапии ПН крайне низка [24, 25, 29]. Не следует приписывать себе победы, опираясь на собственный клинический опыт, а понимать, что ситуацию спасли от поражения скрытые компенсаторные возможности плода. Однако бездействие в случае развития ПН является невозможным, и в данном случае антикоагулянты являются единственной группой лекарственных средств, лечение которыми может нивелировать дисфункцию плаценты и пролонгировать беременность.

Гепарин предотвращает потерю беременности путем ингибирования активации системы комплемента в тканях трофобласта в дополнение к антикоагулянтному эффекту. Нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярный гепарин (НМГ) могут быть использованы в любом сроке беременности, однако следует помнить, что основным побочным эффектом терапии нефракционированным гепарином во время беременности является остеопороз, поскольку его использование во время беременности несколько усиливает деминерализацию костей. Адекватное потребление кальция и витамина D₃ и умеренные физические нагрузки способны предотвратить снижение минеральной плотности костной ткани. НМГ имеют высокий профиль безопасности по сравнению с обычным гепарином и поэтому более часто используются во время беременности. НМГ обладает антитромботическим действием за счет ингибирования фактора Ха, в то время как обычный гепарин имеет антикоагулянтный эффект через его действие на антитромбин III и фактор Па. При режиме дозирования раз в сутки отмечается более низкий риск развития тромбоцитопении и остеопороза. Нефракционированный гепарин и НМГ не проникают через гематоплацентарный барьер [2, 5, 23].

В 2013 году опубликован Кокрейновский обзор о влиянии антитромботической терапии на течение и исходы беременности. Показано, что прием гепарина (нефракционированного или низкомолекулярного, отдельно или в сочетании с другими антикоагулянтами) во время беременности более чем в два раза снижает риск перина-

тальной смерти (ОШ = 0,40; 95% ДИ: 0,20–0,78), преждевременных родов до 34 недель беременности (ОШ = 0,46; 95% ДИ: 0,29–0,73), развития ПЭ (ОШ = 0,43; 95% ДИ: 0,28–0,65), рождения ребенка менее 10-го перцентиля кривой веса для соответствующего гестационного возраста (ОШ = 0,41; 95% ДИ: 0,27–0,61), а также рождения ребенка с оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте с момента рождения (ОШ = 0,42; 95% ДИ: 0,29–0,60) [33].

Однако длительное использование НФГ и НМГ ограничено особенностями введения (подкожные инъекции) препаратов [2, 5, 23]. Имеется лекарственное средство натурального происхождения, которое отличается от гепаринов более выраженным действием – сулодексид (глюкуронил-гликозаминогликана сульфат), представляющий собой смесь, состоящую из 80% идурунил-гликозаминогликана сульфата (быстродействующий гепариноид) и 20% дерматана сульфата. Сулодексид назначается перорально и в сравнении с гепарином имеет более длительный период полувыведения, меньше влияет на параметры гемостаза и характеризуется низким риском кровотечения [35, 36]. В настоящее время установлены и хорошо изучены антиромботический, профибринолитический, антикоагулянтный и эндотелиопротективный эффекты сулодексида [37].

Антиромботическая активность сулодексида связана с его взаимодействием с ингибиторами плазменных протеаз, включая антиромбин III и II кофактора гепарина [38]. Сулодексид также способствует выбросу тканевого фактора плазминогена и уменьшает активность ингибитора активации плазминогена, а также стимулирует синтез и секрецию простагландина I₂ (простациклина), который снижает агрегацию тромбоцитов и вызывает вазодилатацию, усиливая антикоагулянтное действие гепарина [39]. Эффекты сулодексида включают также повышение отрицательного заряда и антиагрегационной активности эндотелиальных клеток, что увеличивает резистентность к воздействию гомоцистеина, цитокинов и лейкоцитарных протеаз, ингибированию адгезии тромбоцитов и лейкоцитов

в случае повреждения эндотелия. При использовании Вессел® Дуэ Ф были зарегистрированы противовоспалительные эффекты, которые проявлялись в снижении интерлейкинов -1b, -6 и -8, матриксных металлопротеиназ -2 и -9, циркулирующих эндотелиоцитов [38].

Накапливается опыт применения сулодексида для профилактики осложнений со стороны плода. Так, включение сулодексида (Вессел® Дуэ Ф) в дозе 250 ЛЕ (единицы высвобождения липопротеинлипазы – липосемические единицы, ЛЕ) дважды в сутки внутрь на протяжении 25–30 дней в комплекс традиционного антигипертензивного лечения у женщин с гестационной артериальной гипертензией уменьшало относительный риск развития фетоплацентарной недостаточностью на 63% [40].

У беременных с аутоиммунным гипертиреозом, осложненным гипергомоцистеинемией, применение сулодексида приводило к существенному изменению показателей всех звеньев гемостаза, в частности нормализации показателей общего коагуляционного потенциала и фибринолитической системы, снижению активности внутрисосудистого свертывания крови и агрегации тромбоцитов, а также уровня гомоцистеина. Клиническая эффективность терапии выражалась в устранении симптомов угрозы прерывания беременности [41].

Высокий профиль безопасности, дополнительные положительные свойства препарата, удобство применения и изученные клинические эффекты делают сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) препаратом выбора для профилактики и длительного лечения ПН. Отсутствие прямых показаний в области гинекологии компенсируется возможностью использования препарата при наличии заболеваний, ассоциированных с ангиопатией, или при высоком риске их развития (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и др.), аутоиммунной патологии, тромбофилии и связанных с ними осложнений.

Вессел® Дуэ Ф (Сулодексид) для профилактики и лечения ПН назначается внутрь по 1–2 капсулы (250 ЛЕ) два раза в день до приема пищи длительно.

Список литературы

1. Parks W.T., Catov J.M. The Placenta as a window to maternal vascular health. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020; 47 (1): 17–28. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.001.
2. Резник В., Тапильская Н., Гайдуков С. и др. Терапевтические стратегии профилактики и лечения преэклампсии. *Врач.* 2017; 3: 9–14.
3. Garcia-de Teresa B, Hernández-Gómez M, Frías S. DNA Damage as a Driver for Growth Delay: Chromosome Instability Syndromes with Intrauterine Growth Retardation. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 8193892. DOI: 10.1155/2017/8193892.
4. Kawashima Y., Higaki K., Fukushima T. et al. Novel missense mutation in the IGF-1 receptor L2 domain results in intrauterine and postnatal growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77 (2): 246–54. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04357.x.
5. Weckman A. M., Ngai M., Wright J. et al. The impact of infection in pregnancy on placental vascular development and adverse birth outcomes. *Front Microbiol.* 2019; 10: 2924. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01924.
6. Rasmussen SA, Erickson JD, Reef SE, Ross DS. Teratology: from science to birth defects prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 82–92. DOI: 10.1002/bdra.20506.
7. Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. и др. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2011; 6 (1): 91–97.
8. Kovacs I. J., Hegedus K., Pal A., Pusztai R. Production of proinflammatory cytokines by syncytiotrophoblasts infected with human cytomegalovirus isolates. *Placenta* 2007; 28: 620–623. DOI: 10.1016/j.placenta.2006.09.008.
9. Townsend R., Khalil A. Fetal growth restriction in twins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 49: 79–88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.004.
10. McDonald S.D., Han Z., Mulla S. et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 148 (2): 105–13. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.09.019.
11. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины. *Эффективная фармакотерапия.* 2013; 36: 12–23.
12. Veerbeek J. H., Nikkels P. G., Torrance H. L. et al. Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension // *Placenta.* 2014; 35 (9): 696–701. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.06.375.
13. Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quérel I, Dauzat M, Marès P. Prophylaxis and treatment of thrombophilia in pregnancy. *Curr Opin Hematol.* 2006 Sep; 13 (5): 376–81. DOI: 10.1097/01.moh.0000239711.55544.9b
14. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции. *Гинекология.* 2013; 15 (3): 70–74.
15. Vollset S. E., Refsum H., Irgens L. M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71 (4): 962–8. DOI: 10.1093/ajcn/71.4.962.
16. Galjaard S., Devlieger R., Van Assche F. A. Fetal growth and developmental programming. *J Perinat Med.* 2013; 41 (1): 101–5. DOI: 10.1515/jpm-2012-0020.
17. Stephansson O., Dickman P. W., Johansson A., Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184 (3): 463–469. DOI: 10.1067/mob.2001.109591.
18. Crane J. M., White J., Murphy P., et al. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31 (1): 28–35. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)34050-6.
19. Flenady V., Koopmans L., Middleton P. et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011; 377 (9774): 1331–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62233-7.
20. Iñiguez C., Ballester F., Costa O. et al. Maternal smoking during pregnancy and fetal biometry: the INMA Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2013; 178 (7): 1067–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62233-7.
21. Глушаков Р.И., Козырко Е.В., Соболев И.В. и др. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетероидной патологии. *Казанский медицинский журнал.* 2017; 98 (1): 77–84.
22. Gomez-Lopez N., Motomura K., Miller D. et al. Inflammation: their role in normal and complicated pregnancies. *J Immunol.* 2019; 203 (11): 2757–2769. DOI: 10.4049/jimmunol.1900901.
23. Nardoza L. M., Araujo Júnior E., Barbosa M. M. et al. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obst/Gyn. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286 (1): 1–13 DOI: 10.1007/s00404-012-2330-6.
24. da Cunha Castro E. C., Popok E. Abnormalities of placenta implantation. *APMIS.* 2018; 126 (7): 613–620. DOI: 10.1111/apm.12831.
25. Burton G. J., Redman C. W., Roberts J. M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019; 366: i2381. DOI: 10.1136/bmj.i2381.
26. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. *Предпосылки для фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2002. Т. 1. № 2. С. 15–26.
27. Knöfler M., Haider S., Saleh L. et al. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76 (18): 3479–3496. DOI: 10.1007/s00108-019-03104-6.
28. Mallia T., Grech A., Hill A. et al. Genetic determinants of low birth weight. *Minerva Ginecol.* 2017; 69 (6): 631–643. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04050-3.
29. Zur R. L., Kingdom J. C., Parks W. T., Hobson S. R. The placental basis of fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020; 47 (1): 81–98. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.
30. Brent R. L., Christian M. S., Diener R. M. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine // *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2011; 92 (2): 152–87. DOI: 10.1002/bdrb.20288.
31. Miller N. R., Dolinsky B. M., Napolitano P. G. Micronized progesterone reduces vasoconstriction in the placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28 (13): 1581–4. DOI: 10.3109/14767058.2014.961008.
32. Корхов В.В., Тапильская Н.И. Гестагены в акушерско-гинекологической практике: рук. для врачей / СПб.: СпецЛит, 2005 (ГУП Тип. Наука). – 139 с.
33. Dodd J. M., McLeod A., Windrim R. C., Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7: CD006780. DOI: 10.1002/14651858.CD006780.pub3.
34. Morris RK, Oliver EA, Malin G, Khan KS, Meads C. Effectiveness of interventions for the prevention of small-for-gestational age fetuses and perinatal mortality: a review of systematic reviews. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92 (2): 143–51. DOI: 10.1111/aogs.12029.
35. Elmi G., Di Pasquale G., Pesavento R. The optimal duration of anticoagulant therapy after unprovoked venous thromboembolism – still a challenging issue. *Vasa.* 2017; 46 (2): 87–95. DOI: 10.1024/0301-1526/a000597.
36. Попова Т.А., Перфилова В.Н., Жакупова Г.А. и др. Влияние сулодексида на функциональное состояние митохондриальной плаценты самок крыс с экспериментальной преэклампсией. *Биомедицинская химия.* 2016; 62 (5): 572–576.
37. Gavornik P, Dukát A, Gašpar I, Gavorniková E. [Present and future in the management of venous vascular diseases]. *Vnitř Lek.* 2015; 61 (2): 151–6.
38. Кузнецова И.В. Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы. *Медицинский алфавит.* 2019; 4 (33): 6–14.
39. Ширинбек О. Фармакотерапия хронических заболеваний вен: возможности сулодексида. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.* 2015; (1–2): 26–30.
40. Федоренко А.В., Дикке Г.Б. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике. *Фарматека* 2015; 3.
41. Шербак А.Ю., Меликова Т.А. Мониторинг эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистеинемии. *Патология.* 2017; 14 (39): 57–56.

