

УДК 618.2-008.6(048.8)(093.3-87)

Сучасний погляд на великі акушерські синдроми (Огляд іноземної літератури)

Т.Г. Романенко¹, Р.М. Міцода², Ю.Ю. Бобик², Н.Ю. Леміш²¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ²ФПО ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

У статті представлено огляд літератури з питань етіології, патогенезу і можливих методів профілактики великих акушерських синдромів. Показано, що у їхній основі лежить дефективна глибока плацентажія внаслідок відсутності, часткової трансформації, а також обструкції спіральних артерій децидуально-міометріального інтерфейсу, зумовлена гормональними причинами. Перспективним напрямком профілактики розвитку великих акушерських синдромів є застосування препаратів, що можуть справляти модулювальний ефект на зазначені фактори.

Ключові слова: великі акушерські синдроми, дефективна глибока плацентажія, децидуально-міометріальний інтерфейс, спіральні артерії, оксидативний стрес, децидуальні імунні клітини, преімплантаційний фактор, прогестерон-індукований блокувальний фактор, прогестерон, дидрогестерон.

Перинатальний період є вирішальним для формування подальшого здоров'я індивіда. Внутрішньоутробний плід пристосовується до обмеженого постачання нутрієнтів, що, у свою чергу, призводить до його структурних функціональних та метаболічних змін. Ці «запрограмовані» зміни можуть бути причиною низки захворювань у майбутньому, таких, як гіпертензія, інсульт, цукровий діабет та серцево-судинні захворювання [1–4].

Припущення, що внутрішньоутробний період розвитку впливає на здоров'я у дорослому віці, існує вже понад 150 років. Одним із перших досліджень у цьому напрямку було вивчення поєднання дитячого церебрального паралічу (ДЦП) та внутрішньоутробної гіпооксії, що сприяло впровадженню у практику електричних кардіомоніторів під час вагітності і пологів з метою зниження частоти ДЦП. Однак неможливість прогнозування даного захворювання, що підтвердилося рандомізованими клінічними та епідеміологічними дослідженнями, стала визначальною для встановлення акушерського діагнозу «перинатальні стани» або, як їх тепер називають, «великі акушерські синдроми», характерною особливістю яких є мультиетіологічність [5].

Сучасна таксономія захворювань в акушерстві базується на клінічних симптомах у матері, а не на патофізіологічних механізмах, що є причиною клінічної маніфестації. Наприклад, термін «передчасні пологи» не визначає, що є причиною – інфекція, порушення кровотоку у плаценті, перерозтягнення матки, порушення алогоного розпізнавання, стрес або інші патологічні процеси. Те саме стосується прееклампсії, затримки росту плода (ЗРП), внутрішньоутробної загибелі плода, нудоти та блювання вагітних, порушень скоротливої діяльності матки, тобто тих випадків, коли діагноз просто описує клінічні прояви без уточнення специфічної етіології.

Недостатнє розуміння цих станів зумовлює надання допомоги посимптомно, без лікування механізмів виникнення захворювання, а це, у свою чергу, призводить до очікування, що один діагностичний тест або лікування може визначити і вилікувати інші з перерахованих станів. Медичний словник Оксфорда визначає, що синдром – це сукупність симптомів або проявів, що створюють чітку клінічну картину і свідчать

про певне порушення. Основним у цьому визначенні є те, що синдром може бути зумовлений більш ніж одним механізмом, захворюванням або етіологією.

Акушерські ускладнення, що спричинюють перинатальну захворюваність і смертність, – це синдроми, отже вони можуть називатися «Великі акушерські синдроми» (ВАС). Даний термін широко увійшов у клінічну практику після 2009 р. завдяки роботам G.C. Di Renzo та R. Romero.

ВАС – це назва декількох ускладнень гестації, що спостерігаються під час близько 15% вагітностей. Вони можуть спричинити тяжкі ускладнення гестаційного періоду та призвести до фетальної та материнської смертності, тому ці синдроми потребують надзвичайної уваги, постійного моніторингу та лікування.

Основними характеристиками цих синдромів є [6–7]:

1. Мультиетіологічність
 2. Тривала доклінічна стадія
 3. Висока частота порушення стану плода (frequent fetal involvement)
 4. Адаптивний характер клінічних проявів.
- Розвиток даних синдромів є результатом складних взаємозв'язків між материнським і фетальним геномами та навколишнім середовищем [7–12].
- До ВАС належать наступні стани [6–7]:
1. Передчасні пологи [13–14]
 2. Передчасний розрив плодних оболонок [15–19]
 3. Прееклампсія [20–39]
 4. Затримка росту плода [40–41]
 5. Макросомія [42–52]
 6. Завмерла вагітність [53–62]
 7. Мертвородження [6]
 8. Мимовільні аборти [63–64]
 9. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [13–14].

Нещодавно з'явилися публікації про гестаційний діабет (ГД) як одного із ВАС [65]. Установлено, що вплив на плід та ускладнення неонатального періоду – це наслідок метаболізму, що протікає через плацентарний інтерфейс. Отже, ГД може вважатися одним із ВАС.

ВАС характеризуються системним запаленням, дисфункцією ендотелію, підвищеним виробленням тромбіну, переважанням ангіогенних факторів і часто призводить до пошкодження багатьох органів і систем [66].

За даними, опублікованими у 2011 р. I. Brosens та співавторами, в основі ВАС лежить патологія так званої глибокої плацентажії [67].

При нормальній вагітності під час імплантації у blastocyst є два ряди клітин – смбріобласт та трофобласт. За рахунок злиття одноядерних клітин цитотрофобласта формується багатоядерний синцитіотрофобласт. Лакуни у синцитіотрофобласті – це попередники міжворсинчастого простору, який на цій стадії не має безпосереднього з'єднання із судинами матково-плацентарної системи [68].

У подальшому цитотрофобласт проникає у синцитіотрофобласт, формуючи первинні ворсинки, далі трофобласт про-

ліферує і диференціюється у ворсинчасту та позаворсинчасту частину. Низькі рівні кисню призводять до активації гіпоксії індукованого фактора (HIF)-1 α , стимулюють продукцію трансформівного фактора росту. Під кінець I триместра, коли починається циркуляція материнської крові, всередині міжворсинчастого простору відбувається супресія активності F β_3 [69].

Ремоделювання спіральних артерій із трансформацією дистального сегмента від вузької високорезистентної судини у невагітному ендометрії до розширеної низькорезистентної спіральної артерії є важливою ознакою фізіологічної вагітності. Після ранньої імплантації спіральні артерії закупорені проникаючим цитотрофобластом. Розкупорка починається близько 8-го тижня, коли ворсинки хоріона достатньо дозріли для того, щоб витримати оксидативний стрес, спричинений прямим контактом із оксигенованою материнською кров'ю [70].

Термінальна частина спіральної артерії має діаметр 2–3 мм, що принаймні у 4 рази ширше, ніж міометріальні та ендометріальні сегменти (0,4–0,5 мм). При фізіологічній вагітності тунелюподібне розширення термінальної частини спіральної артерії сповільнює матково-плацентарний кровотік з 1–2 м/с до 10 см/с. Орієнтовний час, за який материнська кров досягає венозного відтоку, становить 25–30 с, що є достатнім для адекватної дифузії кисню від материнських еритроцитів до трофобласта [71–72].

При порушенні ремоделювання кровотік низького тиску матково-плацентарної перфузії змінюється на більш пульсаційний вищого тиску зі швидкістю 1–2 м/с [73]. Порушення кровотоку материнської крові призводить до оксидативного стресу ворсин трофобласта із підвищеною продукцією різних факторів, включаючи антиангіогенні фактори, такі, як розчинний судинний ендотеліальний фактор росту чи fms-подібна тирозинкіназа-1 (також називається sFlt-1 чи sVEGFR-1), що разом призводять до розвитку патологічних синдромів у матері [74].

Порушення глибокої плацентації характеризуються ступенем обмеження фізіологічної трансформації спіральних артерій та наявністю артеріальних уражень зони з'єднання плацентарної площадки міометрія. Дефективна глибока плацентація характеризується значним підвищенням числа спіральних артерій міометрія зони з'єднання із відсутньою чи частковою трансформацією. Об'єктивне оцінювання ступеня змін можна провести шляхом обчислення пропорції трансформованих артерій. При прееклампсії лише невелика частина спіральних артерій у центрі плацентарної площадки можуть мати ознаки повної трансформації зони з'єднання міометрального сегмента. Додатково обструкція артерій (до прикладу, тромбоз, гострий атероз) може призводити чи визначати ступінь тяжкості дефективної плацентації [67].

Порушення плацентації («дефективна плацентация») із ранньою закупоркою разом із обмеженою інвазією спіральних артерій позаворсинчастим трофобластом призводить до порушення ремоделювання і може спричинити ранній розвиток прееклампсії, яка часто поєднується із ЗРП, або ЗРП без прееклампсії. Клінічний синдром раннього приєднання прееклампсії, спричинений викидом нефункціонуючих фрагментів мембрани синцитіотрофобласта у кров'яне русло матері через міжворсинчастий простір, призводить до системної ендотеліальної активації, яка разом із запальною відповіддю спричиняє активацію комплементу, лейкоцитів та порушень коагуляції [75].

Дендуальна оболонка багата на особливий вид лімфоцитів – маткові натуральні кілери (uNK). Імуноглобуліноподібні рецептори кілерів (KIR) на поверхні цих клітин дозволяють їм розпізнавати і відповідати на HLA-C-молекули позаворсинчастого хоріона фетального походження. Специ-

фічні комбінації материнських KIR та фетальних HLA-C-генотипів виникають під час кожної вагітності і деякі комбінації справляють сильний інгібуючий ефект на інвазію спіральних артерій позаворсинчастим трофобластом, що супроводжується підвищеним ризиком розвитку прееклампсії [76].

Під час аналізу системи коагуляції та гемостазу вагітної слід розглянути декілька аспектів: материнську циркуляцію, матково-фетальний інтерфейс (до якого входять плацента і оболонки) та навколоплідні оболонки і плід, кожен із яких володіє своїми специфічними властивостями під час вагітності. Зміни коагуляційної системи протягом гестації – це адаптивні механізми, які спрямовані на попередження кровотечі під час імплантації трофобласта аж до моменту народження плода, для забезпечення ламінарного кровотоку у міжворсинчастому просторі і для попередження розриву навколоплідних оболонок та зменшення крововтрати під час пологів.

Очевидно, що система гемостазу є однією із патофізіологічних ланок у розвитку ВАС. За даними низки вчених (Chaiworapongsa та співавт., 2002; Hayashi та Ohkura, 2002; Erez та співавт., 2009; Baron та Phillippe, 2001) доведено, що у жінок із прееклампсією, ЗРП, завмерлою вагітністю, передчасними пологами та передчасним розривом навколоплідних оболонок спостерігається підвищена продукція тромбіну.

Є декілька можливих пояснень причини підвищеної продукції тромбіну у цих пацієнток: підвищена активація каскаду коагуляційної системи внаслідок патологічних процесів, включаючи кровотечу, запалення або виснаження антикоагуляційних білків, що спричиняє підвищену продукцію тромбіну. Загалом це свідчить про те, що необхідно фокусувати увагу на коагуляційних протеїнах та їхніх інгібіторах, оскільки такий дисбаланс може призвести до підвищення продукції тромбіну, а відтак – до розвитку ВАС.

До факторів ризику розвитку ВАС належать:

- анемія,
- ендометріоз,
- синдром полікістозних яєчників (СПКЯ),
- ранній підлітковий вік,
- хронічна артеріальна гіпертензія,
- ускладнення попередніх вагітностей прееклампсією,
- передчасними пологами.

Анемія вагітних є поширеним ускладненням гестаційного процесу у країнах, що розвиваються [77–79]. Вона призводить до порушення надходження нутрієнтів та кисню до фетоплацентарного комплексу, що спричиняє розвиток ВАС [77].

Аналіз 82 793 одноплідних вагітностей у Данії виявив, що у жінок із ендометріозом відзначається підвищений ризик передчасних пологів та прееклампсії. Аденоміоз виникає внаслідок гіперплазії гладком'язових тканин і дезорганізації у внутрішньому шарі міометрія, що також називається зоною з'єднання. Важливо, що ця зона формує плацентарну площадку під час вагітності і порушення ремоделювання спіральних артерій зони з'єднання, медійоване трофобластом, зумовлює спектр акушерських синдромів, починаючи з передчасних пологів до плода з низькою масою та прееклампсії [80].

Популяційне когортне дослідження ризиків ускладнень вагітності у жінок зі СПКЯ встановило, що при одноплідних вагітностях СПКЯ сильно корелював із підвищеною частотою прееклампсії (ВШ 1,45; 95% ДІ: 1,24–1,69) і передчасними пологами (ВШ 2,21; 95% ДІ: 1,69–2,90). Систематичний огляд, що включав 2544 пацієнтки із принаймні 2 ознаками СПКЯ відповідно до Роттердамських критеріїв 2003 р. і 89 848 пацієнток без СПКЯ, підтвердив, що жінки із СПКЯ мають значно вищу частоту ГД, гестаційної гіпертензії, прееклампсії, передчасних пологів і народження плодів з низькою масою тіла. Також у цих пацієнток був у 4 рази вищий ризик розвитку гестаційної гіпертензії, що пов'язано із жорсткістю стінок артерій [81].

Ризик розвитку основних акушерських синдромів, таких, як преєклампсія, затримка росту плода (ЗРП) та передчасні пологи, у першовагітних жінок обернено пропорційний їхньому віку. У низці досліджень встановлено, що біологічна незрілість матки може бути пов'язана із вищим ризиком акушерських ускладнень у юних матерів, що може бути віднесено на рахунок соціодемографічних факторів. Ендометрій новонароджених резистентний до дії прогестерону, і ступінь перетворення до повністю чутливої тканини, можливо, визначає перебіг вагітності у дорослому віці. Крім онтогенетичної резистентності до прогестерону, інші фактори також відіграють важливу роль у перетворенні незрілої матки у функціонуючий орган, включаючи естрогензалежний ріст та визначення тканинної специфічності маткових натуральних кілерів, що має одне з вирішальних значень в адаптації судин протягом вагітності. У цавколосудинному просторі, що оточує спіральні артерії, є велика кількість ендометріальних мезенхімальних стовбуровоподібних клітин, і динамічні зміни у цій ніші є необхідними для забезпечення ендovasкулярної інвазії трофобласта та глибокої плаценталії [82].

Особлива увага приділяється розвитку преєклампсії та інших ВАС у здорових першороділей. Дослідження, проведене A. Boutin та співавторами, встановило, що серед 4739 обстежених жінок у 232 (4,9%) вагітність ускладнилася преєклампсією, із них у 30 (0,6%) – розвитком ранньої преєклампсії. Проведений аналіз даних цієї групи жінок свідчить про те, що тільки підвищення ІМТ статистично значуще збільшувало ризик розвитку преєклампсії (ВШ 0,60; 95% ДІ: 0,55–0,65) та передчасної преєклампсії (ВШ 0,64; 95% ДІ: 0,54–0,73) [83].

Триває пошук ефективних методик прогнозування ВАС з метою ранньої корекції порушень та зниження негативних наслідків для матері і плода. Широко вивчаються методи прогнозування преєклампсії у вагітних. Нещодавні рекомендації національного інституту удосконалення здоров'я та клінічної практики (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)) містять рутинний скринінг специфічних факторів ризику розвитку преєклампсії (першороділля, старший вік, підвищення індексу маси тіла (ІМТ), преєклампсія у сімейному анамнезі, хронічна хвороба нирок або хронічна гіпертензія, багатоплідна вагітність, перерва більше ніж 10 років між вагітностями та преєклампсія під час попередніх вагітностей) [84]. Прогнозована частота преєклампсії коливається від 3% за наявності одного фактора ризику до 30% при поєднанні декількох з перерахованих вище факторів [85–88]. На сьогодні поки не визначено найкращої комбінації ранніх маркерів для прогнозування розвитку преєклампсії. Дослідження із залученням великої кількості вагітних встановили, що такі прості маркери, як материнський вік, артеріальний тиск, ІМТ можуть бути використані із високою специфічністю та чутливістю [89–90].

Канадські вчені встановили, що у першовагітних аналіз таких факторів, як вік матері, етнічна приналежність та анамнез, дозволяє визначити 55% жінок із ризиком розвитку ранньої преєклампсії зі специфічністю 90%. При додатковому використанні біомаркерів сироватки крові рівень виявлення підвищувався до 75%. Зважаючи на те, що низка медичних центрів уже пропонує визначення PAPP-A у сироватці крові у I триместрі вагітності (маркера, що є незалежним предиктором преєклампсії), можна прогнозувати принаймні 50% усіх випадків преєклампсії і ймовірно більше, ніж дві третини її тяжких випадків із рівнем хибнопозитивних результатів менше ніж 10%. Значний інтерес представляє також з'ясування доцільності додаткового використання для оцінювання ризиків виникнення преєклампсії маркерів I чи раннього II триместрів, таких, як плацентарний фактор росту, активін, інгібіт, ендогліц, розчинна fmf-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1). Однак відповідь на це питання можна буде дати тільки після підтвердження дії та переваг використання цих маркерів у

великих когортних дослідженнях і відповідних дослідженнях співвідношення вартості та ефективності [91–95].

Першою спробою поєднати доплерометрію маткових артерій із визначенням перерахованих вище материнських факторів ризику для прогнозування ранньої преєклампсії було дослідження Yu та співавторів у 2005 р. [96]. Ультразвуковий скринінг у I триместрі з метою точного визначення судинних порушень плаценти може бути використаний для виявлення жінок із підвищеним ризиком розвитку небезпечних акушерських ускладнень. Дослідження встановили, що у пацієнок зі значним підвищенням судинного опору у маткових артеріях спостерігається майже у 5 разів вищий ризик розвитку преєклампсії, ЗРП або антенатальної загибелі порівняно з іншими вагітними. Припускають, що можливими факторами розвитку патологічної плаценталії є підвищена загибель клітин і зниження експресії інсуліноподібного фактора росту-2 [97].

У подальшому було встановлено, що доплерометрія маткових артерій під час вагітності у поєднанні із вимірюванням рівнів асоційованого з вагітністю протеїну А плазми (PAPP-A) пов'язана із порушенням розвитку трофобласта [98–99] і спостерігається за наявності плодів із низькою масою, ЗРП та антенатальною загибелю плода [100–102]. Результатами цих досліджень було підтвердження зв'язку доплерометрії маткових артерій та рівнів PAPP-A із низькою масою плода та зменшенням рухів плода при доношеній вагітності. Вагітності, що ускладнювалися зниженням частоти рухів плода і/або низькою масою плода, супроводжувалися зниженням рівнів PAPP-A та вищими індексами у маткових артеріях в 11–13 тиж вагітності порівняно із неускладненими вагітностями. Також порівняно із когортою частота плодів із низькою масою буда значно вища у жінок зі зниженою частотою рухів плода при доношеній вагітності. Навіть при поправці на такі змінні, як вік матері, ІМТ, етнічна приналежність, паління, логістичний регрес свідчив про незалежний зв'язок між рівнями PAPP-A, індексами доплерометрії маткових артерій та низькою масою плодів і зниженням частоти рухів плода при доношеній вагітності [103].

У літературі широко використовуються терміни ранньої та строкової преєклампсії. Рання преєклампсія розвивається у терміни до 37 тиж вагітності, строкова – після 37 тиж гестації. Доведено, що при ранній преєклампсії спостерігаються більш виражені негативні наслідки для матері та плода. Під час таких вагітностей спостерігається порушення плацентарної перфузії, що характеризується неадекватним ростом плода та маловоддям [104].

Рання преєклампсія становить третину випадків преєклампсії вагітних [105–106] і супроводжується високими показниками захворюваності та смертності новонароджених внаслідок розвитку синдрому затримки розвитку плода тяжкого ступеня та дистресу плода [107–108].

Одним із методів прогнозування ВАС є визначення середнього артеріального тиску (САТ) у I триместрі вагітності. У нещодавніх дослідженнях встановлено, що серед 4700 обстежених вагітних гестаційна гіпертензія спостерігалася у 250 (5,3%), а преєклампсія – у 241 (5,1%) випадку, у тому числі у 33 (0,7%) передчасна та у 10 (0,2%) жінок – раптя. Підвищення САТ у I триместрі асоціювалося із підвищенням частоти гестаційної гіпертензії (ВШ 0,77; 95%ДІ: 0,74–0,80), передчасної преєклампсії (0,80; 95%ДІ: 0,73–0,87), ранньої (0,79; 95%ДІ: 0,62–0,96) та строкової преєклампсії (0,73; 95%ДІ: 0,70–0,76). Рівень хибнопозитивних результатів внаслідок вимірювання САТ у I триместрі становив 10%, а рівень прогнозування – 39% для гестаційної гіпертензії, 34% – для строкової преєклампсії, 48% – для ранньої преєклампсії. При поєднанні із додатковими даними вагітної було відзначено покращення предикативних показників до 40%, 37%, 55% та 70% відповідно.

клітин ендометрія та адаптацію імунної системи матері, а в подальшому підтримує релаксацію м'язів матки протягом вагітності [125–127]. Під час вагітності спостерігається значне підвищення рівня прогестерону, і навіть незначна недостатність цього гормону може впливати на перебіг вагітності та призводити до підвищеного ризику невиношування [128] або зниження маси плода [129–130].

У низці досліджень, починаючи із 1960 р., вивчали вплив синтетичних прогестеронів для профілактики передчасних пологів, які підтвердили їхню ефективність. Доведено, що прогестерон стимулює секрецію Th2 та знижує секрецію Th1 цитокінів, що сприяє пролонгуванню вагітності. Підтримувальна терапія на ранніх строках вагітності сприяє значному покращанню прогнозу вагітності (pregnancy outcome). Профілактичне призначення гормональних препаратів може бути рекомендовано для всіх циклів допоміжних репродуктивних технологій. Також він може бути застосований з метою профілактики передчасних пологів. При цьому шлях введення відіграє важливу роль у безпеці препарату та у профілі ефективності у різних триместрах вагітності [131].

У ході дослідження патофізіології прееклампсії було виявлено наявність дисбалансу між циркулюючими простагландінами, простациклінами та тромбоксаном. Для коригування цього дисбалансу було запропоновано використовувати низькі дози ацетилсаліцилової кислоти у зв'язку із її здатністю інгібувати агрегацію тромбоцитів і розширення судин. Результати подальших досліджень виявили, що вагомою є також протизапальна дія даної кислоти. На сьогодні профілактичному лікуванню із використанням антитромбоцитарних засобів присвячено цілу низку досліджень [132–135].

Ю.В. Тезиков та співавтори рекомендують дидрогестерон як препарат вибору для профілактики ВАС, оскільки він справляє як гормонозамісний ефект, так і імуномодулювальний. Цей прогестаген ефективний при пероральному вживанні та чинить різну дію, аналогічну ендогенному прогестерону. Препарат зумовлює децидуальне перетворення ендометрія і готує його до імплантації, сприяє розвитку та росту міометрія і його васкуляризації, підтримує міометрій у нормотонусі шляхом нейтралізації дії окситоцину і зниження синтезу простагландинів. Дидрогестерон посилює проліферацію і секреторну активність залоз ендометрія, сприяючи підвищенню у секреті концентрації ліпідів і глікогену, які необхідні для розвитку ембріона. Також вони наголошують, що у дослідженнях *in vitro* доведено, що дидрогестерон справляє імуномодулювальний ефект – переключає продукцію цитокінів з ТМ-на ТН2-тип, який сприяє нормальному функціонуванню фетоплацентарного комплексу. Визначено, що під впливом дидрогестерону імунокомпетентні клітини синтезують прогестерон-індукований блокувальний фактор (PIBF). Згідно з висновком Управління Російської асоціації акушерів-гінекологів (2010), за гестагенною активністю дидрогестерон у 10–30 разів перевищує пероральний мікронізований прогестерон. Його просторові структурні відмінності зумовлюють підвищення його біодоступності порівняно із прогестероном при пероральному вживанні і відсутність метаболітів із андрогенною чи естрогенною активністю [136].

Однак останнім часом було проведено низку досліджень, що ставлять під сумнів доцільність призначення прогестерону для профілактики ВАС. За ініціатииви Королівського коледжу акушерів та гінекологів і даними Кокранівських оглядів було проведено конкурентний аналіз вартості–ефективності для з'ясування: чи терапія прогестероном у I триместрі знижує ризик невиношування у жінок із анамнезом звичного невиношування неясної етіології?

Дослідження під назвою PROMISE мало дати відповідь на це питання. Воно було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, міжнародним багаточентровим із

економічною оцінкою і проводилося у лікарнях Великої Британії та Нідерландів. Були залучені жінки, у яких в анамнезі було 2 або більше викиднів у I триместрі невстановленої етіології, віком 18–39 років, що завагітніли природно. Їм було призначено мікронізований прогестерон у дозі 400 мг (дві вагінальні капсули по 200 мг) або плацебовмісні капсули двічі на день, що призначалися одразу після підтвердження вагітності (позитивний тест сечі на вагітність) і не пізніше ніж 6 тиж вагітності до 12 повних акушерських тижнів гестації. Народження живих дітей у групі, що отримувала прогестерон, становило 65,8% (262/398), а у групі, що отримувала плацебо, – 63,3% (271/428) (ВШ 1,04; 95% ДІ: 0,94–1,15; $p=0,45$). Згідно з отриманими результатами було зроблено висновок про відсутність даних, що терапія прогестероном у I триместрі у жінок зі звичними викиднями невстановленої етіології покращує наслідки вагітності.

Кокранівський огляд 2011 р. включав 4 дослідження, до яких було залучено 1445 жінок. У трьох дослідженнях порівнювали дані жінок, які застосовували ін'єкції прогестерону та в 1 дослідженні використовували прогестеронвмісний гель. Не було виявлено чіткої різниці між двома групами щодо ризику:

- розвитку прееклампсії (у 3 дослідженнях, які включали 1277 жінок; ВШ 1,25; 95% ДІ: 0,95–1,63);
- перинатальної смертності (у 4 дослідженнях, які включали 2594 дітей; ВШ 1,34; 95% ДІ: 0,78–2,31);
- передчасних пологів (у 3 дослідженнях, які включали 1313 жінок, ВШ 1,01; 95% ДІ: 0,93–1,10);
- плодів з низькою масою (1 дослідження, яке включало 168 дітей; ВШ 0,82; 95% ДІ: 0,19–3,57);
- основних вроджених патологій (у 3 дослідженнях, які включали 2436 дітей; ВШ 1,19; 95% ДІ: 0,31–4,52);
- або будь-яких інших параметрів, що досліджувалися.

Не було зафіксовано випадків маскулізації дітей жіночої статі (в 1 дослідженні, яке включало 128 жінок). Автори зробили висновок, що існуючих даних недостатньо для підтвердження ефекту прогестерону з метою профілактики прееклампсії та її ускладнень і тому він не повинен використовуватися для цих цілей у сучасній практиці [137].

Лікування низькомолекулярними гепаринами (НМГ) рекомендовано для вагітних із тяжкими ускладненнями вагітності в анамнезі та у жінок із тромбофілією. Було вивчено вплив НМГ на перебіг вагітності у жінок без тромбофілії, у котрих виявлені тяжкі ускладнення вагітності та плацентарна васкулопатія в анамнезі попередніх вагітностей. Сімдесят дві жінки, у яких не було діагностовано тромбофілії із анамнезом прееклампсії, синдромом затримки росту плода (СЗРП), із народженням плода з масою нижче 5-го перцентилля, тяжким передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти і/або антенатальною загибеллю плода у терміні більше 20 тиж вагітності під час попередніх вагітностей, були залучені до цього дослідження. Плацентарною васкулопатією вважали інфаркти ворсинок хоріона, фібриноідні некрози судин децидуальної оболонки, тромбоз судин плода, докази передчасного відшарування нормально розташованої плаценти або преворсинчастого відкладення фібрину. Дослідження включало 32 вагітні, яким призначали ПМГ, та групу контролю – 40 вагітних, які спостерігалися у період 2003–2007 рр. Частота тяжкої прееклампсії та передчасного відшарування нормально розташованої плаценти у групі дослідження була значно нижчою, ніж у групі контролю (3,13% проти 20%; $p=0,03$, і 0% проти 15%; $p=0,03$, відповідно). Частота СЗРП становила 6,25% проти 22,5%, та загалом тяжкі ускладнення вагітності становили 9,4% проти 60% ($p=0,001$). Отримані дані свідчать про те, що лікування НМГ може знизити частоту повторних тяжких ускладнень вагітності і значної плацентарної васкулопатії у жінок без тромбофілії [138].

У 2013 р. було завершено мета-аналіз, що вивчав вплив НМГ на ризик розвитку повторних плацента-медіальних ускладнень. Було проаналізовано дані 963 жінок, які брали участь у 8 дослідженнях. В анамнезі цих жінок були вагітність, ускладнена прееклампсією, СЗРП, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, переривання вагітності після 16-го тижня гестації або двічі після 12-го. Під час аналізу даних груп було встановлено, що НМГ знижують ризик ускладнень у жінок із передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти в анамнезі ($p=0,006$) [139].

Сьогодні широко застосовують препарати кальцію з метою профілактики прееклампсії. У 2010 р. опубліковані результати Кокранівського огляду, що включав 3 дослідження (15 730 жінок). Середній ризик високого артеріального тиску був нижчий завдяки використанню препаратів кальцію порівняно із застосуванням плацебо (у 12 дослідженнях, які включали 15 470 жінок; ВШ 0,65; 95% ДІ: 0,53–0,81). Також спостерігалось зниження середнього ризику прееклампсії завдяки використанню кальцієвмісних препаратів (у 13 дослі-

дженнях, які включали 15 730 жінок; ВШ 0,45; 95% ДІ: 0,31–0,65). Ефект був кращий у жінок із низьким вихідним рівнем споживання кальцію (у 8 дослідженнях, які включали 10 678 жінок; ВШ 0,36; 95% ДІ: 0,20–0,65) та у тих, які були у групі ризику (5 досліджень, які включали 587 жінок; ВШ 0,22; 95% ДІ: 0,12–0,42). Середній ризик передчасних пологів був нижчий у групі, що використовувала кальцій (в 11 дослідженнях, які включали 15 275 жінок; ВШ 0,76; 95% ДІ: 0,60–0,97), та серед жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії, що були включені до 4 невеликих досліджень (568 жінок; ВШ 0,45; 95% ДІ: 0,24–0,83). Не спостерігалось впливу на ризик антенатальної загибелі чи смерті перед випискою з лікарні (11 досліджень, які включали 15 665 дітей; ВШ 0,90; 95% ДІ: 0,74–1,09).

Автори зробили висновки, що препарати кальцію можуть знизити приблизно на половину ризик розвитку прееклампсії, передчасних пологів, смерті або тяжкої захворюваності, особливо у жінок групи високого ризику із низьким попереднім рівнем споживання кальцію [140].

Современный взгляд на большие акушерские синдромы (Обзор иностранной литературы)
Т.Г. Романенко, Р.М. Мицода, Ю.Ю. Бобик, Н.Ю. Лемеш

В статье представлен обзор литературы по вопросам этиологии, патогенеза и возможных методов профилактики больших акушерских синдромов. Показано, что в их основе лежит дефективная глубокая плацентация вследствие отсутствия либо частичной трансформации, а также обструкции спиральных артерий децидуально-миометриального интерфейса, обусловленная гормональными причинами. Перспективным направлением профилактики развития больших акушерских синдромов является применение препаратов, способных оказывать модулирующий эффект на указанные факторы. **Ключевые слова:** большие акушерские синдромы, дефективная глубокая плацентация, децидуально-миометриальный интерфейс, спиральные артерии, оксидативный стресс, децидуальные иммунные клетки, преимплантационный фактор, прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, прогестерон, дидрогестерон.

Modern view on Great obstetrical syndromes (Foreign literature review)
T.H. Romanenko, R.M. Mitsoda, Y.Y. Bobik, N.Y. Lemish

The literature review summarizes the data about etiology, pathogenesis and possible methods of prophylaxis of great obstetrical syndromes. It is proven that these syndromes are caused by defective deep placentation due to obstruction, absent or partial transformation of spiral arteries of deciduo-myometrial interface, that is caused by hormonal imbalance. The perspective method of prophylaxis of great obstetrical syndromes is intake of medications, that might have a modulating effect of the factors mentioned above.

Key words: great obstetrical syndromes, defective deep placentation, deciduo-myometrial interface, spiral arteries, oxidative stress, decidual immune cells, preimplantational factor, progesterone-induced blocking factor, progesterone, dydrogesterone.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com.

Мицода Роман Миронович – Государственное высшее учебное учреждение «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3

Бобик Юрий Юрьевич – Государственное высшее учебное учреждение «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3

Лемеш Наталия Юрьевна – Государственное высшее учебное учреждение «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3

СПИСОК ЛІТЕРАТУРА

- Barker DJ. (1998). In utero programming of chronic disease. Clin Sci. 95:115–128.
- Lapidus AM. (1999). Effects of pre-eclampsia on the mother, fetus and child. Gynaecology Forum. 4(1). URL – http://www.obgyn.net/pregnancy-and-birth/ef-fects-preeclampsia-mother-fetus-and-child
- Crispi F, Miranda J, Grataco's E. (2018). Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 218 (25): 869–879.
- Eide MG. (2005). Norsk Epidemiologi Influences of perinatal conditions on adult body size and intellectual performance: a register-based cohort study. Norsk Epidemiologi. 15 (1): 29-40.
- The Great Obstetrical Syndromes: a paradigm shift. (2015). URL – https://www.kofinasperinatal.org/wpcontent/uploads/2015/03/GreatObstetricalSyndromes_Review.pdf
- Di Renzo GC. (2009). The Great Obstetrical Syndromes. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 22(8):633–635.
- Romero R. (2009). Prenatal medicine: The child is the father of the man. J Matern Fetal Neonatal Med. 22(8):636–639.
- Haig D. (1997). Maternal-fetal interactions and MHC polymorphism. J Reprod Immunol. 35(2):101–109.
- Goddard KA, Tromp G, Romero R et al. (2007). Candidate-gene association study of mothers with pre-eclampsia, and their infants, analyzing 775 SNPs in 190 genes. Hum Hered. 63(1):1–16.
- Parimi N, Tromp G, Kuivaniemi H et al. (2008). Analytical approaches to detect maternal/fetal genotype incompatibilities that increase risk of pre-eclampsia. BMC Med Genet. URL – http://www.biomed-central.com/1471-2350/9/60
- Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP et al. (2006). The preterm parturition syndrome. BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 113 (3): 17–42.
- Schug TT, Erlebacher Leibowitz S et al. (2012). Fetal programming and environmental exposures: implications for prenatal care and preterm birth. Ann N Y Acad Sci. 1276: 37–46.
- Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R et al. (2002). Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 187(5):1137–1142.
- Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T et al. (2003). Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 189(4):1063–1069.
- Romero R, Mazon M, Munoz H et al. (1994). The preterm labor syndrome. Ann N Y Acad Sci. 734:414–429.
- Romero R, Espinoza J, Mazon M, Chaiworapongsa T. (2004). The preterm parturition syndrome. In: Critchely H, Bennett P, Thornton S, editors. Preterm Birth. London: RCOG Press: 28–60.
- Romero R, Espinoza J, Gotsch F et al. (2006). The use of high-dimensional biology (genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) to understand the pre-

- term parturition syndrome. *BJOG*. 113(3): 118–135.
18. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP et al. (2008). Vistatin/Pre-B cell colony-enhancing factor in amniotic fluid in normal pregnancy, spontaneous labor at term, preterm labor and prelabor rupture of membranes: an association with subclinical intrauterine infection in preterm parturition. *J Perinat Med*. 36(6):485–496.
19. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 371(9606): 75–84.
20. Taylor RN, Casal DC, Jones LA et al. (1991). Selective effects of preeclamptic sera on human endothelial cell procoagulant protein expression. *Am J Obstet Gynecol*. 165(6 Pt 1):1705–1710.
21. Ness RB, Roberts JM. (1996). Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol*. 175(5):1365–1370.
22. Broughton Pipkin F, Roberts JM. (2000). Hypertension in pregnancy. *J Hum Hypertens*. 14(10–11):705–724.
23. Witlin AG, Sibai BM. (2001). Perinatal and maternal outcome following abruptio placentae. *Hypertens Pregnancy*. 20(2):195–203.
24. Rayman MP, Barlis J, Evans RW et al. (2002). Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 187(2):412–418.
25. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP et al. (2003). Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 59(2): 153–160.
26. Sibai BM. (2004). Preeclampsia: an inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 191(4):1061–1062.
27. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. (2005). Preeclampsia. *Lancet*. 365(9461):785–799.
28. Roberts JM, Gammill HS. (2005). Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 46(6):1243–1249.
29. Redman CW, Sargent IL. (2005). Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 308(5728):1592–1594.
30. Stella CL, Sibai BM. (2006). Preeclampsia: Diagnosis and management of the atypical presentation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 19(7):381–386.
31. Ness RB, Sibai BM. (2006). Shared and disparate components of the pathophysiology of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 195(1):40–49.
32. Espinoza J, Romero R, Nien JK et al. (2007). Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol*. 196(4):326.e1–e13.
33. Kusanovic JP, Romero R, Hassan SS et al. (2007). Maternal serum soluble CD30 is increased in normal pregnancy, but decreased in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 20(12): 867–878.
34. Romero R, Nien JK, Espinoza J et al. (2008). A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 21(1):9–23.
35. Chaiworapongsa T, Romero R, Gotsch F et al. (2008). Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 21(1):41–52.
36. Erez O, Romero R, Hoppensteadt D et al. (2008). Tissue factor and its natural inhibitor in preeclampsia and SGA. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 21(12):855–869.
37. Di Renzo GC. (2008). The role of an “anti-angiogenic state” in complications of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 21(1):3–7.
38. Than NG, Romero R, Hillermann R et al. (2008). Prediction of preeclampsia – a workshop report. *Placenta*. 29(Suppl A):83–85.
39. Reddy A, Suri S, Sargent IL et al. (2009). Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and pre-eclampsia. *PLoS One*. 4(2):e4453.
40. Galan HL, Ferrazzi E, Hobbins JC. (2002). Intrauterine growth restriction (IUGR): biometric and Doppler assessment. *Prenat Diagn*. 22(4):331–337.
41. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S et al. (2002). Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 19(2):140–146.
42. Hoegsberg B, Gruppou PA, Coustan DR. (1993). Hyperinsulinemia in macrosomic infants of nondiabetic mothers. *Diabetes Care*. 16(1):32–36.
43. Langer O. (2000). Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol*. 43(2):283–297.
44. HAPO Study Cooperative Research Group. (2002). The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet*. 78(1):69–77.
45. Lepercq J, Hauguel-De Mouzon S, Timisit J et al. (2002). Fetal macrosomia and maternal weight gain during pregnancy. *Diabetes Metab*. 28(4 Pt 1):323–328.
46. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. (2004). The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 191(3):964–968.
47. Yogev Y, Langer O, Xenakis EM, Rosenn B. (2005). The association between glucose challenge test, obesity and pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 17(1):29–34.
48. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. (2007). Phenotype of infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care*. 30(Suppl 2):156–160.
49. Yogev Y, Langer O. (2008). Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 137(1):21–26.
50. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 358(19):1991–2002.
51. HAPO Study Cooperative Research Group. (2009). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. 58(2): 453–459.
52. Neri G, Moscarda M. (2009). Overgrowth syndromes: a classification. *Endocr Dev*. 14:53–60.
53. Wigglesworth JS. (1980). Monitoring perinatal mortality. A pathophysiological approach. *Lancet*. 2(8196):684–686.
54. Horn LC, Langner A, Stiehl P et al. (2004). Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 113(2):134–138.
55. Gardosi J, Kady SM, McGeown P et al. (2005). Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ*. 331(7525):1113–1117.
56. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A et al. (2006). The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multi-disciplinary inter-rater agreement. *BJOG*. 113(4):393–401.
57. Espinoza J, Chaiworapongsa T, Romero R et al. (2007). Unexplained fetal death: another anti-angiogenic state. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 20(7): 495–507.
58. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A et al. (2008). A placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system used. *Placenta*. 29(1):71–80.
59. Gordon A, Jeffery HE. (2008). Classification and description of stillbirths in New South Wales, 2002–2004. *Med J Aust*. 188(11):645–648.
60. Varii IH, Petersson K, Bottinga R et al. (2008). The Stockholm classification of stillbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 87(11):1202–1212.
61. Flenady V, Froen JF, Pinar H et al. (2009). An evaluation of classification systems for stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 9(1):24.
62. Froen JF, Pinar H, Flenady V et al. (2009). Causes of death and associated conditions (CODAC) – a utilitarian approach to the classification of perinatal deaths. *BMC Pregnancy Childbirth*. URL – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515228>
63. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. (1986). Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational-age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 93:1049–1059.
64. Ball E, Bulmer JN, Ayis S et al. (2006). Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *J. Pathol*. 208:535–542.
65. Gabbay-Benziv R, Baschat A. (2015). Gestational diabetes as one of the “great obstetrical syndromes” – the maternal, placental, and fetal dialog. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 28(2):150–155.
66. Soto E, Romero R, Kusanovic JP et al. (2012). Late-Onset Preeclampsia Is Associated with an Imbalance of Angiogenic and Anti-Angiogenic Factors in Patients with and without Placental Lesions Consistent with Maternal Underperfusion. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 25: 498-507. URL – <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.591461>
67. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. (2011). The “Great obstetrical syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 204(3): 193–201. URL – [doi:10.1016/j.ajog.2010.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009).
68. Cetin I, Huppertz B, Burton G et al. (2011). Pregenesis pre-eclampsia markers consensus meeting: What do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies? *Placenta*. 32 (Suppl 1):4–16.
69. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. (2000). Oxygen and placental development during the first trimester: Implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*. 21 (Suppl A): 25–30.
70. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. (2003). Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol*. 162:115–125.
71. Harris JWS, Ramsey EM. (1996). The morphology of human uteroplacental vasculature. *Contrib Embryol*. 38:43–58.
72. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. (2009). Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 30:473–482.
73. Schneider H. (2017). Placental dysfunction as a key element in the pathogenesis of preeclampsia. *Developmental Period Medicine*. 20(4): 309–316.
74. Redman CWG, Staff AC. (2015). Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol*. 213 (Suppl to Issue 4): S9.e1-S9.e4.
75. Redman CWG, Sargent IL. (2009). Placental stress and pre-eclampsia: A revised view. *Placenta*. 30 (Suppl A):38–42.
76. Chazara O, Xiong S, Moffett A. (2011). Maternal KIR and fetal HLA-C: a fine balance. *J Leukoc Biol*. 90:703–716.
77. Milman N. (2011). Anemia – still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol*. 90:369–377.
78. Kayode O, Osungbade and Adeolu O. Oladunjoye (2012). Anaemia in Developing Countries: Burden and Prospects of Prevention and Control, Anemia, Dr. Donald Silverberg (Ed.), URL – <http://www.intechopen.com/books/anemia/anaemia-in-developing-countries-burden-and-prospects-of-prevention-and-control>
79. Kalenga MK, Nyembo MK, Nshimba JM, Foidart M. (2003). Anemia associated with malaria and intestinal helminthiasis at Lubumbashi. *Sante Publique*. 15:413–421.
80. Brosens I, Benagiano G, Brosens J. (2017). Endometriosis and obstetric syndromes: early diagnosis must become a priority. *Fertility and Sterility*. 107(1): 66–67.
81. Brosens I, Benagiano G. (2015). Menstrual preconditioning for the prevention of major obstetrical syndromes in polycystic ovary syndrome. 213(4): 488–493.
82. Brosens I, Joanne Muter J, Gargett CE et al. (2017). The impact of uterine immaturity on obstetrical syndromes during adolescence. *American Journal of Obstetrics and gynecology*. 217 (5): 546–555.
83. Boutin A, Gasse C, Demers S et al. (2018). Maternal Characteristics for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndromes (GOS). *Journal of obstetrics and gynaecology MSc*. 40(5):572–578.
84. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2008). NICE clinical guideline 62. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. URL – <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/evidence/evidence-tables-from-the-2003-version-pdf-196748322>

85. Duckitt K, Harrington D. (2005). Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 330:565–567.
86. Chappell LC, Enye S, Seed P et al. (2008). Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 51:1002–1009.
87. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. (2009). Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. URL – <https://www.bmj.com/content/338/bmj.b2255>
88. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J et al. (1998). Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 339:662–671.
89. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S et al. (2010). Predicting the risk of preeclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free beta-hCG. *Prenat Diagn*. 30:1138–1142.
90. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T et al. (2010). Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens*. 24:104–110.
91. Audibert F, Boucoiran I, An N et al. (2010). Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 203:383. e1–e8.
92. Poon LC, Maiz N, Valencia C et al. (2009). First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 33:23–33.
93. Poon LC, Stratiava V, Piras S et al. (2010). Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11–13 weeks. *Prenat Diagn*. 30:216–223.
94. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F et al. (2008). Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 30:918–934.
95. Poon LC, Akolekar R, Lachmann R et al. (2010). Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 35:662–670.
96. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT et al. (2005). The Maternal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk woman. *Am J Obstet Gynecol*. 193:429–436.
97. Leslie K, Whitley G, Herse F et al. (2015). Increased Apoptosis, Altered Oxygen Signaling, and Antioxidant Defenses in First-Trimester Pregnancies with High-Resistance Uterine Artery Blood Flow. *American Journal of Pathology*. 185(10). URL – <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.06.020>
98. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. (2004). Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod*. 19(1):206–209.
99. Fournier T, Handshuh K, Tsatsaris V et al. (2008). Role of nuclear receptors and their ligands in human trophoblast invasion. *J Reprod Immunol*. 77(2):161–170.
100. Nicolaidis KH. (2011). A model for an ewpyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn*. 31(1):3–6.
101. Herraiz I, Arbus J, Camano I et al. (2009). Application of a first-trimester prediction model for pre-eclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn*. 29(12):1123–1129.
102. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F et al. (2009). First trimester uterine artery Doppler indices in the prediction if small for gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 33:524–529.
103. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A et al. (2014). Association between reduced fetal movements at term and first trimester markers of impaired placental development. *Placenta*. 35:606–610.
104. Johnson A, Federico C, MagaMartinez M et al. (2015). [192–POS]. Term and pre-term preeclampsia: Are there two distinct phenotypes? *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 5(1): 97.
105. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG et al. (2013). The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens*. 3: 44–47.
106. Hidaka A, Nakamoto O, Eguchi K et al. (1998). Classification of onset period of severe toxemia of pregnancy and duration from mild preeclampsia to severe preeclampsia: Survey for severe toxemia of pregnancy using case card, No. 1. *Journal of Japan Society for study of toxemia of pregnancy*. 6:155–165.
107. Hidaka A, Nakamoto O, Eguchi K et al. (1998). Maternal complications in severe toxemia of pregnancy: Survey for severe toxemia of pregnancy using case card, No.3. *Journal of Japan Society for the study of Toxemia of Pregnancy*. 6: 174–182.
108. von Daddelszen P, Magee LA, Roberts JM. (2003). Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 22: 143–148.
109. Gassea C, Boutinb A, Cotéc M. (2018). First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy Hypertension*. 12:178–182.
110. Boutin A, Demers S, Gasse C et al. (2018). First Trimester Screening for Fetal Aneuploidies Using Placental Growth Factor: The Great Obstetrical Syndrome (GOS) Study. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 40(8):1044–1049.
111. Pillar N, Yoffe L, Hod M, Shomron N. (2014). The possible involvement of microRNAs in preeclampsia and gestational diabetes mellitus. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 29(2):176–182. URL – <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.021>
112. Kusanovic JP, Romero R, Hassan SS et al. (2007). Maternal serum soluble CD30 is increased in normal pregnancy, but decreased in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 20 (12):867–878.
113. Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001;292:1115–8.
114. Hattori M, Taylor TD. (2009). The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res*. 16:1–12.
115. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J et al. (2010). QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods*. 7(5):335–336.
116. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. (2000). Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 342:1500–1507.
117. Zhou X, Brotman RM, Gajer P et al. (2010). Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of premature birth. *Infect Dis Obstet Gynecol*. URL – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21197076>
118. Than NG, Romero R, Laurentiu Tarca L et al. (2018). Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Frontiers in Immunology*. URL – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092567/>
119. Rosenfeld CR, Rivera R. (1978). Circulatory responses to systemic infusions of estrone and estradiol-17alpha in nonpregnant, oophorectomized ewes. *Am J Obstet Gynecol*. 132(4):442–448.
120. Caulin-Glaser T, Garcia-Cardeña G, Sarrel P et al. (1997). 7 beta-estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca²⁺ mobilization. *Circ Res*. 81(5):885–892.
121. Hisamoto K, Ohmichi M, Kurachi H et al. (2001). Estrogen induces the Akt-dependent activation of endothelial nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 276(5):3459–3467.
122. Simoncini T, Genazzani AR, Liao JK. (2002). Nongenomic mechanisms of endothelial nitric oxide synthase activation by the selective estrogen receptor modulator raloxifene. *Circulation*. 105(11):1368–1373.
123. Shanker G, Sorci-Thomas M, Adams MR. (1994). Estrogen modulates the expression of tumor necrosis factor alpha mRNA in phorbol ester-stimulated human monocytic THP-1 cells. *Lymphokine Cytokine Res*. 13(6):377–382.
124. Jobe SO, Tyler CT, Magness RR. (2013). Aberrant synthesis, metabolism, and plasma accumulation of circulating estrogens and estrogen metabolites in preeclampsia implications for vascula dysfunction. *Hypertension*. 61(2):480–487.
125. Mulac-Jericovic B, Mullinax RA, DeMayo FJ et al. (2000). Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science*. 289(5485):1751–1754.
126. Norwitz ER, Lye SJ. (2009). Biology of parturition. In: Creasy RK, Resnick R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore T, eds. *Creasy and Resnick's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Elsevier, Inc. 69–85.
127. Blois SM, Ibarraqui JM, Tometten M et al. (2007). A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance. *Nat Med*. 13(12):1450–1457.
128. Arck PC, Ruke M, Rose M et al. (2008). Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online*. 17(1):101–113. URL – [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)60300-8/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60300-8/pdf)
129. Mucci LA, Lagiou P, Tamimi RM et al. (2003). Pregnancy estriol, estradiol, progesterone and prolactin in relation to birth weight and other birth size variables (United States). *Cancer Causes Control*. 14(4):311–318.
130. Hartwig IR, Pincus MK, Diemert A et al. (2013). Sex-specific effect of first-trimester maternal progesterone on birth-weight. *Hum Reprod*. 28(1):77–86. URL – <https://academic.oup.com/humrep/article/28/1/77/596201>
131. Kumar P, Magon N. Hormones in pregnancy. (2012). *Niger Med J*. 53(4): 179–183. doi: 10.4103/0300-1652.107549.
132. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ et al. (2007). Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 369(9575):1791–1798.
133. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. (2010). Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 116(2 Pt 1):402–414.
134. Roberge S, Giguere Y, Villa P et al. (2012). Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Perinatology*. 29(7):551–556.
135. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. (2007). Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications.: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. URL – <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004659.pub2/full>
136. Тезиков ИС, Липатов НА, Фролова ОА, Кутузова АВ. (2016). Методология профилактики больших акушерских синдромов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 15(2): 33–43.
137. Meher S, Duley L. (2011). Progesterone for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. URL – <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006175/full2011>
138. Kupfermink M, Rimon E, Many A et al. (2011). Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 22(2):123–126. URL – <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=21192252>
139. Meher S, Duley L. (2007). Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 18(2). URL – <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006490/full>
140. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN et al. (2014). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. URL – <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001059.pub4/full>

Статья поступила в редакцию 05.03.2019