

Поздние преждевременные спонтанные роды: версии и контраверсии

С.В. Апресян^{1,2} ✉, З.В. Зюкина¹

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Изучить современные представления о поздних преждевременных спонтанных родах, выявить нерешенные вопросы и обозначить задачи для дальнейшего исследования по указанной теме.

Основные положения. Проблема поздних преждевременных родов занимает лидирующую позицию в современном акушерстве и перинатологии. Отсутствие однозначного мнения и одинаковых подходов в прогнозировании поздних преждевременных спонтанных родов препятствует созданию единого алгоритма действий по их предупреждению. В статье представлена актуальная информация о маркерных сывороточных белках и транскриптомном анализе плаценты, а также освещены некоторые аспекты патогенеза преждевременных родов на модели нарушения фетоплацентарного гомеостаза.

Заключение. Для снижения риска неблагоприятных исходов поздних преждевременных спонтанных родов необходимо создание четких критериев их прогнозирования и ранней диагностики, а также своевременное выполнение организационных и лечебных мероприятий данного акушерского осложнения.

Ключевые слова: поздние преждевременные спонтанные роды, маркерные сывороточные белки, ассоциированный с беременностью протеин А, плацентарный фактор роста, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, экспрессия генов.

Для цитирования: Апресян С.В., Зюкина З.В. Поздние преждевременные спонтанные роды: версии и контраверсии. Доктор.Ру. 2024;23(2):44–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-44-48

Late Premature Spontaneous Delivery: Versions and Contraversions

S.V. Apresyan^{1,2} ✉, Z.V. Zyukina¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russian Federation 117198

² City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev; 15 Lenskaya Str., Moscow, Russian Federation 129327

ABSTRACT

Aim. To study modern ideas about late premature spontaneous labor, identify unresolved issues and identify tasks for further research on this theme.

Key points. The problem of late premature labor occupies a leading position in modern obstetrics and perinatology. Currently, there is no single opinion and no identical approaches in predicting late premature spontaneous labor. This prevents the creation of a single algorithm of actions to prevent them. The article presents up-to-date information on the marker serum proteins and transcriptomic analysis of the placenta, as well as highlights some aspects of the pathogenesis of premature labor on the model of fetoplacental homeostasis disorders.

Conclusion. To reduce the risk of adverse outcomes of late premature spontaneous labor, it is necessary to create clear criteria for their prediction and early diagnosis, as well as timely implementation of organizational and therapeutic measures for this obstetric complication.

Keywords: late premature spontaneous labor, marker serum proteins, pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, gene expression.

For citation: Apresyan S.V., Zyukina Z.V. Late premature spontaneous delivery: versions and contraversions. Doctor.Ru. 2024;23(2):44–48. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-44-48

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения и пристального внимания к проблеме преждевременных родов (ПР) определяется отсутствием тенденции к снижению их частоты. Обзор литературы показал, что прогноз, этиология, патогенез и диагностика данного акушерского осложнения являются недостаточно изученными и противоречивыми. Проблема поздних ПР (ППР) занимает лидирующую позицию в современном акушерстве и перинатологии. В настоящее время не существует однозначного

мнения и идентичных подходов в прогнозировании самопроизвольных ППР (ППСР). Это препятствует созданию единого алгоритма действий по их предотвращению.

По данным Всемирной организации здравоохранения¹, ежегодно в мире преждевременно рождается около 15 млн детей, что составляет более 10% всех рожденных, и почти 1 млн из них умирает в результате осложнений при ПР. Распространенность ПР варьирует от 5 до 18% в 184 странах, при этом в России она остается относительно стабильной

✉ Апресян Сергей Владиславович / Apresyan, S.V. — E-mail: sapresyan@mail.ru

¹ World Health Organization, Geneva. WHO recommendations for care of the preterm or low birth weight infant. 2022. URL: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/11/17/default-calendar/launch-of-the-who-recommendations-for-care-of-the-preterm-or-low-birth-weight-infant>

в течение последних 10 лет (не превышает 5%) и в 2020 г. составила 59,9 тыс. новорожденных от общего количества родов (1220,8 тыс. новорожденных) [1, 2]. Это свидетельствует, вероятно, не о достижениях в борьбе с ПР, а об особенностях учета — игнорировании и недоучете новорожденных, появившихся на свет раньше срока, особенно родившихся мертвыми или погибших в первые часы жизни [3].

ППР относятся к одной из нерешенных мировых проблем современного акушерства и перинатологии. На долю ППР (34⁰–36⁶ нед) приходится в среднем 70–75% ПР [4]. При этом большинство ППР в соответствии с причиной их возникновения являются спонтанными (60%), возникающими либо в результате развития регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре (35%), либо в результате излития околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности (25%) [5]. Остальные 40% приходятся на индуцированные ППР по показаниям со стороны плода и/или матери.

Несмотря на то что рожденные на сроке 34⁰–36⁶ нед дети по своим антропометрическим и клиническим данным сходны с доношенными новорожденными, они имеют более высокие показатели заболеваемости как в раннем неонатальном периоде, так и в долгосрочной перспективе [6]. У новорожденных позднего недоношенного гестационного возраста наиболее часто встречаются респираторные и инфекционно-воспалительные заболевания, гипербилирубинемия, гипогликемия, неврологические и метаболические нарушения, проблемы питания и вскармливания [7]. Наблюдение за поздними недоношенными новорожденными сопряжено с недооценкой их клинического состояния со стороны медицинского персонала². Согласно последним рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2015)³ и протоколам Американской ассоциации гинекологов (ACOG, 2021) [8], основной вектор внимания направлен на улучшение качества оказания помощи беременным при угрожающем преждевременном родоразрешении до срока 34⁰ нед. Видимо, это обусловлено тем, что выживаемость детей, родившихся в срок, отличается не более чем на 1% от таковой у поздних недоношенных новорожденных. Таким образом, увеличение числа поздних недоношенных новорожденных тесно связано с пролонгированием беременности по акушерским показаниям до 34⁰ нед.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОЗДНИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ РОДОВ

Множество разноплановых исследований направлены на расширение знаний об этиологии и патогенезе ПР, стратификацию риска их развития, создание новых высокочувствительных и высокоспецифичных методов диагностики данного осложнения и пролонгирования беременности, однако существенного снижения частоты ПР за последние 50 лет добиться не удалось [9]. Остаются высокими затраты на выхаживание недоношенных детей [10]. Разработку профилактических мероприятий ПР усложняет многокомпонентность проблемы и выход ее за медицинские рамки [3]. Несмотря на активное изучение ПР как проблемы мирового масштаба, не существует единой концепции прогнозирования ППР [1, 11]. Следовательно, не до конца ясен алгоритм действий по их предупреждению.

В настоящий момент выделяют основные причинные факторы ППР [12]: наличие инфекции; истмико-цервикальная недостаточность; тромбофилические нарушения, приводящие к отслойке нормально или низко расположенной плаценты и тромбозам в ней; аномалии развития и травмы матки; стресс беременной и/или плода, который обусловлен наличием как осложненной текущей беременности, в том числе плацентарной недостаточности, так и экстрагенитальных заболеваний; факторы, ведущие к перерастяжению матки. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения вызывает неоспоримый интерес у исследователей в области прикладной и фундаментальной медицины, поскольку увеличивает риск ПР, негативно сказывается на росте плода и приводит к задержке его развития [13].

Комбинированный скрининг I триместра осуществляется в установленные сроки (11⁰–13⁶ нед гестации) [14] и необходим для выявления женщин высокой группы риска по преэклампсии, а также плодов с хромосомными аномалиями и пороками развития [15]. К первому пренатальному скринингу относятся ультразвуковое исследование и анализ крови на определение биохимических материнских сывороточных маркеров — связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ)⁴.

Результаты материнских сывороточных маркеров биохимического скрининга I триместра выражают в МоМ (от англ. multiples of median — значение, показывающее то, насколько от медианы отклоняется индивидуальный результат теста). Для медиан референсными значениями являются показатели от 0,5 до 2,0 МоМ [16].

РАРР-А относится к классу металлопротеиназ и содержит в своей структуре цинк [17]. РАРР-А вырабатывается при беременности в наружном слое плаценты и в децидуальной оболочке за счет клеток соединительной ткани; в сыворотке крови женщины обнаруживается в виде высокомолекулярной белковой фракции. Фермент РАРР-А имеет способность отщеплять от инсулиноподобного фактора роста (ИФР) белковые фрагменты, а также повышать биологическую активность ИФР, опосредуя инвазию трофобласта в децидуальную оболочку [18]. Благодаря регулировке транспорта глюкозы и аминокислот в ворсинах хориона РАРР-А обеспечивает полноценный рост и развитие плаценты [18]. В первые дни после имплантации РАРР-А начинает определяться в сыворотке крови беременной. В норме его уровень повышается в соответствии с гестационным возрастом, удваиваясь каждые 3–4 дня на протяжении первых 12 нед беременности. Максимального уровня концентрация РАРР-А достигает к концу III триместра беременности [19].

Опубликовано множество статей, касающихся изучения материнских маркерных сывороточных белков при ППР. Известно, что изменение их концентрации в крови при проведении биохимического скрининга в I триместре (11⁰–13⁶ нед гестации) у морфологически и хромосомно нормальных плодов приводит к акушерским осложнениям: преэклампсии, выкидышу, ПР, задержке роста плода и маловесности к сроку гестации. Интересно, что при физиологическом течении беременности высокому уровню β-ХГЧ соответствуют высокие концентрации РАРР-А и наоборот [20]. Таким образом,

² ВОЗ. Преждевременные роды. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

³ World Health Organization, WHO Library Cataloguing-in-Publication. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. 2015. P. 98. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf?sequence=1

⁴ Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология"».

в норме наблюдаются однонаправленные изменения концентраций материнских сывороточных маркеров. Осложненное течение беременности позволяют прогнозировать разнонаправленные изменения этих данных. Поэтому имеющиеся знания могут представлять прогностическую ценность для выявления высоких групп риска беременных женщин по развитию вышеуказанных акушерских осложнений на основании результатов комбинированного первого скрининга с оценкой материнских маркерных сывороточных белков [20].

Исследования А.Н. Маркеловой и соавт. показали, что у пациенток со сниженной концентрацией PAPP-A и пониженным уровнем β -ХГЧ выявлялись нарушения маточно-плацентарного кровотока по данным доплерометрии на 28–32 нед беременности [17]. Наиболее важное значение имеет сочетание снижения концентрации PAPP-A с пониженным пульсационным индексом маточных артерий в сроки проведения комбинированного скрининга I триместра, что повышает диагностическую значимость прогнозирования развития ППСР, преэклампсии и задержки роста плода в 3–4 раза [20, 21].

Не может остаться незамеченной распространенность диагноза «угроза ПР», который обычно определяется по субъективным признакам и является частой причиной необоснованной госпитализации беременных [22]. Имеются убедительные данные о том, что новорожденные, родившиеся доношенными после истинной угрозы ПР, с большей вероятностью будут маленькими для гестационного возраста и будут подвергаться большему риску нарушений нервной системы [23], синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [24] и аутизма [25]. Кроме того, в их плацентах чаще отмечаются изменения, характерные для нарушенной перфузии сосудов [26, 27].

В ходе исследования Р. Prasad и соавт. в плазме крови беременных были определены концентрации PAPP-A, PAPP-A2 и инсулиноподобного фактора роста (ИФР) 1 и 4 [22]. У женщин с угрозой ПР в течение беременности (независимо от исхода родов) выявлялись более низкие средние концентрации PAPP-A2 и ИФР-1 в плазме крови ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой [22].

Таким образом, при истинной угрозе ПР задействуется система ИФР и подтверждается мнение о том, что это состояние является патологическим даже для тех женщин, которые родили в срок. Эти наблюдения позволяют предположить, что истинная угроза ПР может прогнозировать дальнейшие осложнения текущей беременности со стороны как плода, так и материнского организма.

Крупное исследование V. Giorgione и соавт., включавшее 11 437 женщин, продемонстрировало интересные результаты [28]. Женщины, родившие преждевременно, по сравнению с теми, кто родил в срок, имели более высокий риск преждевременной тромбоэмболии легочной артерии (19,4 и 6,6% соответственно; $p < 0,0001$), более высокое среднее артериальное давление (87,7 и 86,0 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,0001$), более высокие показатели пульсационного индекса маточных артерий (0,99 и 0,92 МоМ соответственно; $p < 0,0001$) и более низкие показатели PAPP-A (0,89 и 1,08 МоМ соответственно; $p < 0,0001$) [28]. Важно, что у женщин с ППСР во время комбинированного скрининга I триместра концентрации PAPP-A были ниже, а показатели пульсационного индекса маточных артерий, наоборот, выше по сравнению с теми, кто родил в срок [29]. Кроме того, при ППСР признаки нарушения кровообращения плацентарного ложа и физиологической трансформации миоэластических сегментов спиральных артерий по доплерометрии выявлялись чаще [28, 30].

Плацентарный фактор роста (PlGF) экспрессируется преимущественно в плаценте и относится к семейству эндотелиальных факторов роста [31]. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) представляет собой белок, играющий важную роль в формировании сосудистой сети эмбриона [32]. При этом PlGF и sFlt-1 по-разному экспрессируются в плаценте во время беременности. sFlt-1 ингибирует процесс ангиогенеза, а также благодаря своим адгезивным свойствам взаимодействует с рецепторсвязывающими доменами PlGF и эндотелиальных факторов роста, блокирует их на поверхности клеток и приводит к эндотелиальной дисфункции при повышении своей экспрессии [33].

S. Hussein и соавт. провели исследование, в котором у женщин с ПР и с доношенной беременностью изучали экспрессию PlGF и sFlt-1 и соотношение sFlt-1/PlGF [34]. Установлено, что при ПР по сравнению с контрольной группой как sFlt-1 ($p = 0,0014$), так и PlGF ($p = 0,0032$) были значительно снижены, в то время как значительно ($p = 0,0008$) увеличено было соотношение sFlt-1/PlGF [34].

В исследовании С.Р.Н. Chiu и соавт. было включено 9298 случаев одноплодной беременности. Интересно, что медиана показателей PlGF и PAPP-A была значительно снижена как у женщин со спонтанными ПР на сроке < 37 нед, так и у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек вне зависимости от срока родоразрешения [29].

Аналогичные результаты продемонстрированы в ряде других исследований [35, 36]. Таким образом, снижение экспрессии sFlt-1, PlGF и PAPP-A и диаметрально противоположное повышение соотношения sFlt-1/PlGF может являться потенциальным биомаркером для прогнозирования ПР, в том числе ППСР.

В настоящее время активно проводятся исследования с применением «миксных» технологий. Благодаря полученным данным удалось выявить гены и изменения транскриптома в периферической крови беременных, которые могут расширить спектр неинвазивной диагностики ПР. При проведении транскриптомного анализа плаценты у женщин с ПР С. Couture и соавт. обнаружили 102 дифференциально экспрессируемых гена [37]. Также при ПР было выявлено повышение CD3⁺-клеток и подмножеств моноцитов и снижение количества CD3⁺-клеток наряду с Th17-подмножествами CD4⁺-лимфоцитов, увеличение содержания в плазме, плаценте и плодных оболочках (в первую очередь в амнионе) провоспалительных медиаторов: интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α [37].

Исследование А.Г. Paquette и соавт. было направлено на идентификацию генов, экспрессия которых в плаценте связана с ранними и поздними спонтанными ПР [5]. В общей сложности исследователи идентифицировали 1728 генов, 9 из которых были значительно снижены при ПР, и наиболее сильные ассоциации были связаны с плацентарной экспрессией *IL1B*, *ALPL* и *CRLF1*. Учеными было выявлено снижение экспрессии указанных генов в ключевых сигнальных путях, которые необходимы для роста и функционирования плаценты, что может быть связано с этиологией спонтанных ПР [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос о маркерных сывороточных белках при ППСР из-за большого количества противоречий и отсутствия убедительной доказательной базы остается открытым, дискуссионным и контраверсионным. Исследования, пытающиеся пролить свет на этот вопрос, носят преимущественно экспериментальный характер. Медицинские и социально-экономические

проблемы, ассоциированные с ППР, определяют актуальность в углублении изучения клинико-анамнестических факторов риска ППСР.

Создание статистически обоснованных критериев прогнозирования и ранней диагностики ППСР с применением

малоинвазивных и неинвазивных методов обследования и своевременное выполнение организационных и лечебных мероприятий дадут возможность снизить риск неблагоприятных исходов ППСР как для плода и новорожденного, так и для женщины.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Апресян С.В. — обработка текста рукописи, аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации; Зюкина З.В. — поиск и обзор публикаций по теме статьи, обработка, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Apresyan, S.V. — manuscript preparation, analytical processing of the text, approval of the manuscript for publication; Zykina, Z.V. — thematic publications search and reviewing, processing and writing the text of the manuscript, analytical processing of the text.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования. This research received no external funding.

Об авторах / About the authors

Апресян Сергей Владиславович / Apresyan, S.V. — д. м. н., доцент, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ»; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2097-9928. <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>. E-mail: sapresyan@mail.ru

Зюкина Зоя Викторовна / Zykina, Z.V. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1916-3300. <https://orcid.org/0000-0002-2756-1962>. E-mail: zoya.zykina@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fente B.M., Asaye M.M., Tesema G.A., Gudayu T.W. Development and validation of a prognosis risk score model for preterm birth among pregnant women who had antenatal care visit, Northwest, Ethiopia, retrospective follow-up study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):732. DOI: 10.1186/s12884-023-06018-1
- Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Здорово-охранение в России. 2021: Стат.сб. М.; 2021. 171 с. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Golubev N.A. et al. Healthcare in Russia. 2021: Statistical collection. Moscow; 2021. 171 p. (in Russian)
- Предиктивное акушерство. под ред. В.Е. Радзинского, С.А. Князева, И.Н. Костина. М.; 2021. 520 с. V.E. Radzinskiy, S.A.Knyazev, I.N. Kostin (eds.). Predictive obstetrics. Moscow; 2021. 520 p. (in Russian)
- Peter S., Peter S. Preterm birth. *Int. J. Sci. Res.* 2021;10(7):70–71. DOI: 10.36106/ijsr/5402527
- Paquette A.G., MacDonald J., Bammler T. et al. Placental transcriptomic signatures of spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;228(1):73.e1–73.e18. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.07.015
- Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Цечоева Т.К. и др. Поздние недоношенные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 2. Особенности заболеваемости поздних недоношенных новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(1):65–75. Karavaeva A.L., Timofeeva L.A., Tsechoeva T.K. et al. Late premature newborns in increased attention. Literature review. Part 2. Features of the morbidity of late premature newborns. *Neonatology: news, opinions, education*. 2023;11(1):65–75. (in Russian). DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-1-65-75
- Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Зубков В.В. и др. Поздние недоношенные новорожденные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 1. Дискуссии по поводу пролонгирования беременности и целесообразности антенатальной профилактики дистресс-синдрома на поздних сроках беременности. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(2):62–69. Karavaeva A.L., Timofeeva L.A., Zubkov V.V. et al. Late premature newborns in increased attention. Literature review. Part 1. Discussions on prolongation of pregnancy and the expediency of antenatal prevention of distress syndrome in late pregnancy. *Neonatology: news, opinions, education*. 2022;10(2):62–69. (in Russian). DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-3-00-00
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet. Gynecol.* 2021;138(1):e35–e39. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004447
- Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Преждевременные роды — нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):27–37. Radzinskiy V.E., Orazmuradov A.A. Premature birth is an unsolved problem of the XXI century. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020;27(4):27–37. (in Russian). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37
- Макаренцева А.О. Достижения перинатальной реформы и резервы дальнейшего сокращения младенческой смертности в России. Демографическое обозрение. 2023;10(3):62–81. Makarentseva A.O. Achievements of perinatal reform and reserves for further reduction of infant mortality in Russia. *Demographic overview*. 2023;10(3):62–81. (in Russian). DOI: 10.17323/demreview.v10i3.17970
- Kim J.I. Development and validation of the 23-item preterm birth risk assessment scale — Korean version. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):668. DOI: 10.1186/s12884-023-05975-x
- Акушерство. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие; под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.; 2021. 736 с. Radzinskiy V.E., Fuks A.M. (eds.) *Obstetrics. A guide to practical exercises: textbook*. Moscow; 2021: 736 p. (in Russian). DOI: 10.33029/9704-6029-0-OBS-2020-1-736
- Обидова В.Л. Особенности фетоплацентарной системы при преждевременных родах (литературный обзор). *Экономика и социум*. 2023;107–1(4):438–444. Obidova V.L. Features of the fetoplacental system in preterm labor (literature review). *Economy and society*. 2023;107–1(4):438–444. (in Russian)
- ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). Клинические рекомендации «Нормальная беременность». 2020. *Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Normal pregnancy. Clinical guidelines*. 2020. (in Russian)
- Aldred S.K., Takwoingi Y., Guo B. et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests

- for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;15(3):CD012599. DOI: 10.1002/14651858.CD012599
16. Цибизова В.И., Говоров И.Е., Первунина Т.М. и др. Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть I: сравнительный анализ сывороточных белков PAPP-A и β-ХГЧ при беременности, наступившей спонтанно или в результате экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(1):25–33. Tsibizova V.I., Govorov I.E., Pervunina T.M. et al. Prenatal screening of the first trimester in multiple pregnancies. Part I: comparative analysis of serum PAPP-A and β-HCG proteins in pregnancy that occurred spontaneously or as a result of in vitro fertilization. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2020; 14 (1): 25–33. (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.25-33
 17. Маркелова А.Н., Мурадян М.М., Павленко К.И. Оценка возможности использования показателей биохимического скрининга с целью диагностики развития осложнений беременности. В кн.: *Актуальные проблемы медицинской науки и образования: материалы VII Международной научной конференции.* Пенза; 2019:309–313. Markelova A.N., Muradyan M.M., Pavlenko K.I. Assessment of the possibility of using biochemical screening indicators to diagnose the development of pregnancy complications. In: *Current problems of medical science and education: materials of the VII International Scientific Conference.* Penza; 2019: 309–313. (in Russian)
 18. Рябова Е.С., Бадалова Л.М. Уровень PAPP-A в I триместре и исход беременности у первородящих. *Вестник новых медицинских технологий.* 2017;24(4):131–136. Ryabova E.S., Badalova L.M. The level of PAPP-A in the first trimester and the outcome of pregnancy in first-time mothers. *Bulletin of new medical technologies.* 2017;24(4):131–136. (in Russian). DOI: 10.12737/article_5a38fa22b94109.69590302
 19. Медведев М.В., Алтынник Н.А., Князев П.В. Обмен опытом. Прогноз и предупреждение преэклампсии и замедления роста плода в 11–14 недель беременности: анализ 1001 наблюдения. *Пренатальная диагностика.* 2018;17(3):261–266. Medvedev M.V., Altynnik N.A., Knyazev P.V. Exchange of experience. Prognosis and prevention of preeclampsia and fetal growth retardation at 11–14 weeks of pregnancy: analysis of 1001 observations. *Prenatal diagnosis.* 2018;17(3):261–266. (in Russian)
 20. Кучукова О.И., Цибизова В.И., Первунина Т.М. Биохимические маркеры первого триместра в прогнозировании акушерских осложнений. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(2):93–97. Kuchukova O.I., Tsibizova V.I., Pervunina T.M. Biochemical markers of the first trimester in the prediction of obstetric complications. *Russian Journal of Personalized Medicine.* 2023;3(2):93–97. (in Russian). DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-93-97
 21. Черепанова Н.А., Замалева Р.С., Мальцева Л.И. и др. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин. *Практическая медицина. Акушерство и гинекология.* 2016;93(1):63–67. Cherepanova N.A., Zamaleeva R.S., Mal'tseva L.I. et al. New possibilities for predicting fetal development delay in women. *Practical medicine. Obstetrics and gynecology.* 2016;93(1):63–67. (in Russian)
 22. Prasad P., Romero R., Chaiworapongsa T. et al. Further evidence that an episode of premature labor is a pathologic state: involvement of the insulin-like growth factor system. *Fetal Diagn. Ther.* 2023;50(4):236–247. DOI: 10.1159/000530862
 23. Paules C., Pueyo V., Martí E. et al. Threatened preterm labor is a risk factor for impaired cognitive development in early childhood. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;216(2):157.e1–157.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.10.022
 24. Navalón P., Ghosn F., Ferrín M. et al. Are infants born after an episode of suspected preterm labor at risk of attention deficit hyperactivity disorder? A 30-month follow-up study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(5):757.e1–757.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.05.065
 25. Ghosn F., Navalón P., Pina-Camacho L. et al. Early signs of autism in infants whose mothers suffered from a threatened preterm labor: a 30-month prospective follow-up study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2022;31(7):1–13. DOI: 10.1007/s00787-021-01749-y
 26. Jaiman S., Romero R., Pacora P. et al. Disorders of placental villous maturation are present in one-third of cases with spontaneous preterm labor. *J. Perinat. Med.* 2021;49(4):412–430. DOI: 10.1515/jpm-2020-0138
 27. Visser L., van Buggenum H., van der Voorn J.P. et al. Maternal vascular malperfusion in spontaneous preterm birth placentas related to clinical outcome of subsequent pregnancy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021;34(17):2759–2764. DOI: 10.1080/14767058.2019.1670811
 28. Giorgione V., Quintero Mendez O., Pinas A. et al. Routine first-trimester pre-eclampsia screening and risk of preterm birth. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2022;60(2):185–191. DOI: 10.1002/uog.24915
 29. Chiu C.P.H., Feng Q., Chaemsaitong P. et al. Prediction of spontaneous preterm birth and preterm prelabor rupture of membranes using maternal factors, obstetric history and biomarkers of placental function at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2022;60(2):192–199. DOI: 10.1002/uog.24917
 30. Rode L., Wulff C.B., Ekelund C.K. et al. First-trimester prediction of preterm prelabor rupture of membranes incorporating cervical length measurement. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2023;284:76–81. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.03.003
 31. Wu W.B., Xu Y.Y., Cheng W.W. et al. Decreased PGF may contribute to trophoblast dysfunction in fetal growth restriction. *Reproduction.* 2017;154(3):319–329. DOI: 10.1530/REP-17-0253
 32. Muttukrishna S., Swer M., Suri S. et al. Soluble flt-1 and PlGF: new markers of early pregnancy loss? *PLoS One.* 2011;6(3):e18041. DOI: 10.1371/journal.pone.0018041
 33. Miyake T., Kumasawa K., Sato N. et al. Soluble VEGF receptor 1 (sFLT1) induces non-apoptotic death in ovarian and colorectal cancer cells. *Sci. Rep.* 2016;6:24853. DOI: 10.1038/srep24853
 34. Hussein S., Ju W., Pizzella S., Flory M. et al. Reduced expression in preterm birth of sFLT-1 and PlGF with a high sFLT-1/PlGF ratio in extracellular vesicles suggests a potential biomarker. *Front. Endocrinol.* 2022;13:1024587. DOI: 10.3389/fendo.2022.1024587
 35. Stepan H., Galindo A., Hund M. et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023;61(2):168–180. DOI: 10.1002/uog.26032
 36. Garcia-Manau P., Bonacina E., Serrano B. et al. Clinical effectiveness of routine first-trimester combined screening for pre-eclampsia in Spain with the addition of placental growth factor. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2023;102(12):1711–1718. DOI: 10.1111/aogs.14687
 37. Couture C., Brien M.E., Boufaied I. et al. Proinflammatory changes in the maternal circulation, maternal-fetal interface, and placental transcriptome in preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;228(3):332.e1–332.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.08.035

Поступила / Received: 24.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 05.03.2024