ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ И АНГИОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

У ПАЦИЕНТОК С ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В статье рассмотрены основные принципы коррекции и профилактики субклинических форм плацентарной недостаточности у пациенток, имеющих анамнестические факторы развития данной патологии. Дано патогенетическое обоснование применения антиагрегационной и ангиопротективной терапии во время беременности у пациенток группы риска. Дается обсуждение возможностей раннего выявления факторов риска и профилактики их клинических проявлений.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, антиагреганты, дипиридамо́л, гиперкоагуляция, профилактика тромботических осложнений.

A.V. VOROBIEV, PhD in medicine, Sechenov First Moscow State Medical University

APPLICATION OF ANTIPLATELET AND ANGIOPROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH PLACENTAL INSUFFICIENCY DEVELOPMENT RISK FACTORS

The article describes the basic principles of correction and prevention of subclinical forms of placental insufficiency in patients with anamnestic risk factors for the development of this pathology. Pathogenetic substantiation of administration of antiplatelet and angioprotective therapy during pregnancy in risk group patients is provided. It is given to discuss the possibilities of early detection of risk factors and prevention of clinical manifestations.

Keywords: placental insufficiency, antiplatelet drugs, dipiridamol, hypercoagulation, prevention of thrombotic complications.

В настоящее время имеются многочисленные данные, указывающие на наличие адаптивных и дизадаптивных вариантов изменения функционирования системы гемостаза во время беременности [1, 2]. Если ранее акушерские осложнения (например, преэклампсия или плацентарная недостаточность (ПН)) рассматривались в основном как симптомокомплекс и лечение их носило симптоматический характер, то на данном этапе развития современного акушерства интенсивно изучаются этиопатогенетические аспекты развития акушерских осложнений и разрабатываются принципы профилактики, исходящие из патогенетической их обоснованности. Во многом такой подход к акушерским осложнениям обусловлен широким внедрением последних достижений в области клинической иммунологии и гемостазиологии в акушерстве. Установлено, что беременность всегда протекает с явлениями гиперкоагуляции, причем в III триместре, и особенно перед родами, наблюдается выраженное преобладание процессов свертывания крови над процессами фибринолиза, физиологическая роль которых носит компенсаторный характер, что позволяет подготовиться к предстоящей кровопотере. Однако, в случае существующих до беременности тромбофилических состояниях, преобладание коагуляции над фибринолизом может приобретать патологический характер. О возрастании потенциала свертывания крови в конце беременности свидетельствует почти двукратное повышение уровня фибриногена (до 4 г/л), несмотря на увеличение объема плазмы [3–5]. Повышение коагуляционного потенциала

является важной особенностью беременности и определяется функционированием фетоплацентарного комплекса. Нарушения физиологических адаптивных механизмов системы гемостаза можно рассматривать как преморбидный фон развития различных акушерских осложнений.

Наряду с этим, в современной перинатологии одной из ведущих проблем является ПН. Данное осложнение беременности встречается, по данным разных авторов, в 4–22% случаев, сопровождается гипоксией, задержкой развития плода (ЗРП) и является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности [6, 7]. Применяемая классификация ПН основана на степени выраженности компенсаторно-приспособительных реакций. Так, при сохраненных компенсаторных реакциях в плаценте ее недостаточность имеет субклинический характер (табл. 1) [8]. В этих случаях беременность, как правило, заканчивается родами жизнеспособного плода. Однако отождествление компенсаторно-приспособительных реакций, обеспечивающих полное сохранение фетального гомеостаза, с патологическими процессами, влекущими за собой отклонения в состоянии плода и новорожденного, не имеет под собой клинической основы. При возникновении патологических состояний со стороны плаценты, в отличие от компенсаторно-приспособительных изменений со стороны плаценты, возврата к нормальной функции плаценты, как правило, уже не происходит, т. к. появляются патологические изменения в гистологической структуре плаценты [9–11].

Таблица 1. Классификация плацентарной недостаточности (по материалам В.В. Чуб в модификации В.А. Шостака)

Показатель	Классификационный критерий	Критерии
Клинико-морфологические признаки	Первичная (ранняя)	Возникает при формировании плаценты до 16 нед.
	Вторичная (поздняя)	Возникает уже на фоне сформированной плаценты после 16 нед.
Клиническое течение	Острая	Инфаркты плаценты, преждевременная отслойка плаценты, гибель плода и прерывание беременности
	Хроническая	ЗРП, гипоксия плода, угроза прерывания беременности, преждевременные роды
Степень тяжести	Компенсированная (субклиническая)	Отсутствие нарушения кровообращения или IА степень, отсутствие признаков ЗРП
	Субкомпенсированная	Нарушение кровообращения в плаценте IБ и II степени, начальные признаки централизации кровообращения у плода. ЗРП I степени
	Декомпенсированная	Нарушение кровообращения в плаценте III степени, выраженные признаки централизации кровообращения у плода. ЗРП II степени

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В целом ПН – патофизиологический феномен, состоящий из комплекса нарушений трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, ведущих к ее неспособности поддерживать адекватный и достаточный обмен между организмом матери и плода. В основе формирования ПН лежат нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов организма беременной женщины и плаценты, сопровождающиеся циркулярными расстройствами и нарушениями микроциркуляции [12]. Ведущую роль в патогенезе ПН играет нарушение децидуальной перфузии, приводящее к значительным циркуляторным нарушениям в плаценте, то есть ПН тесно связана с состоянием системы гемостаза матери. Несмотря на многофакторную природу хронической ПН, в патогенезе этого синдрома имеются определенные закономерности. В развитии фетоплацентарной недостаточности (ФПН) выделяют несколько взаимосвязанных патогенетических механизмов: 1) патологическое изменение маточно-плацентарного кровотока; 2) нарушение фетоплацентарного кровообращения; 3) изменение метаболизма, синтетической функции и состояния проницаемости плазматических мембран; 4) незрелость ворсинчатого дерева; 4) снижение компенсаторно-приспособительных реакций в системе «мать – плацента – плод» [13].

Огромное значение для улучшения перинатальных исходов при ПН имеет поиск прогностических маркеров нарушения гестационного гомеостаза, на основании которых можно выделять группы риска развития ПН и проводить в этих группах профилактические мероприятия. К факторам риска, предрасполагающих к развитию ПН, относятся возраст матери (моложе 18 и старше 30 лет), вредные привычки (курение, алкоголь), различная соматическая патология (заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, почек, тяжелая форма железодефицитной анемии), отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, внутриутробное инфицирование, перинатальные потери), пороки развития матки, аномалия развития плаценты и пуповины (табл. 2) [8, 9].

Оценив сумму диагностических коэффициентов, можно проанализировать степень выраженности факторов риска: до 10 баллов – риска возникновения ПН нет, от 10 до 15 баллов – низкий риск развития ПН, от 15 до 20 баллов – средний риск развития ПН, более 20 баллов – высокий риск развития ПН [8, 9].

Ведущими в диагностике ФПН в настоящее время являются методы эхографии и функциональной оценки состояния плода (кардиотокография, кардиоинтервалография, доплерометрическое исследование кровотока) [12, 13]. В целом, даже при наличии факторов риска развития ПН, в большинстве случаев плацента имеет значительные резервы, и потеря даже 30% от всего объема ворсинок может пройти без последствий для роста и развития плода, т. е. развивается субклиническая форма ПН [14, 15]. Как правило, в таких случаях обнаруживаются гистологические изменения плаценты, а именно неправильное развитие спиральных артерий, гиперкоагуляция, дисбаланс системы простациклин – тромбоксан.

Отождествление компенсаторно-приспособительных реакций, обеспечивающих полное сохранение фетального гомеостаза, с патологическими процессами, влекущими за собой отклонения в состоянии плода и новорожденного, не имеет под собой клинической основы

Также было обнаружено повышение активности тромбоцитов, которое особенно выражено к концу беременности. Таким образом, состояние тромбоцитарного звена гемостаза у женщин с неосложненным течением беременности характеризуется достаточно высоким гемостатическим потенциалом, увеличением интенсивности реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации из тромбоцитов (аденозиндифосфат (АДФ), тромбоксан А₂). Наряду с усилением интенсивности агрегации, по мере прогрессирования беременности изменяется и скорость реакции тромбоцитов на воздействие индукторов агрегации и по мере увеличения срока беременности начиная со II триместра происходит достоверное повышение адгезивно-агрегационных

Таблица 2. Факторы риска развития плацентарной недостаточности (по материалам А.Н. Стрижаков с соавт.)

Группа признаков	Признаки	Диагностический коэффициент
Осложнения настоящей беременности	Угроза выкидыша	+8
	Ранний токсикоз беременности	+6
	Без осложнений	-3
Акушерский анамнез	Медицинские аборт	+5
	Самопроизвольное прерывание беременности	+4
	Неразвивающаяся беременность	+2
	Бесплодие	+2
	Неосложненный анамнез	-5
Гинекологический анамнез	Позднее менархе	+5
	Своевременное менархе	-3
	Нерегулярный менструальный цикл	+5
	Регулярный менструальный цикл	-3
	Воспалительные заболевания органов малого таза	+6
	Кольпит, цервицит	+4
	Отсутствие инфекционной патологии	-4
Экстрагенитальная патология	Артериальная гипертензия	+3
	Артериальная гипотония	+4
	Заболевания мочевыводящих путей	+1
	Анемия	+6
	Острая респираторная вирусная инфекция во время беременности	+3
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	+4
	Без патологии	-7
Паритет родов	Первые роды	+6
	Повторные роды	+2
Паритет беременности	Первая беременность	+4
	Вторая беременность	+3
	Третья и последующие	+1
Масса тела беременной	Нормальная	-3
	ИМТ > 28	+5
	ИМТ < 18,5	+3
Возраст беременной	До 18 лет	+2
	18–24 года	-2
	25–29 лет	-3
	Старше 30 лет	+3
Курение	Да	+4
	Нет	-2

ИМТ – индекс массы тела

свойств тромбоцитов, ускорение реакции высвобождения [16, 17]. Эти изменения присущи нормальному гестационному процессу и их, по-видимому, следует рассматривать как адаптационную реакцию организма к данному физиологическому состоянию. Однако при наличии вышеперечисленных факторов риска, адаптационные изменения могут трансформироваться в патологические процессы, которые, в свою очередь, будут способствовать нарушению кровотока в системе мать – плацента – плод.

Кроме того, при анализе агрегационной и функциональной активности тромбоцитов по типам кривых агрегатограммы, было выявлено увеличение частоты необратимой агрегации в ответ на сильные и слабые стимулы, а также снижение частоты обратимой агрегации при стимуляции слабыми стимуляторами. При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза нами было обнаружено существенное увеличение функциональной активности тромбоцитов у беременных, которое проявилось в увеличении интенсивности агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ. В то время как при стимуляции агрегации тромбоцитов коллагеном у рожениц отмечалось укорочение времени латентного периода почти в 2 раза, что свидетельствовало об ускоренной реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации из тромбоцитов. Поскольку инициирующим механизмом в развитии и прогрессировании такой акушерской патологии, как ФПН, являются гиперкоагуляционные нарушения, важное место в терапии занимают препараты, обладающие антикоагулянтным и антиагрегантным действием [18, 19].

ПУТИ КОРРЕКЦИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

На основании вышеизложенного в качестве препарата выбора в случае субклинических форм ПН мы можем рассматривать антиагреганты, которые дополнительно обладают ангиопротективным действием. Это позволит достигнуть эффекта нормализации уровней простациклина и тромбосана, кроме того, предотвращает вазоконстрикцию, что в значительной степени способствует профилактике развития клинических форм ФПН. В частности, применение дипиридамола, как антиагреганта и ангиопротектора, может рассматриваться как эффективное средство профилактики микротромбозов маточно-плацентарного русла, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению кровотока в системе «мать – плацента – плод» [20, 21].

Антитромбоцитарный механизм действия дипиридамола может оказаться гораздо более сложным, чем предполагалось ранее. Дипиридамол, с одной стороны, ингибирует фермент, участвующий в разрушении аденозина (аденозиндезаминаза), что приводит к повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах, с другой – ингибирует фосфодиэстеразу тромбоцитов; то и другое способствует развитию антиагрегантного эффекта. Дипиридамол оказы-

вает так называемый управляемый антитромботический эффект за счет нормализации соотношения простациклина и тромбоксана A2 и снижения уровня Ca²⁺ в тромбоцитах. Что, как было показано, особенно актуально в случаях субклинических форм ПН, которые и проявляются в виде нарушения соотношения простациклина – тромбоксан [22–24].

Кроме того, важной особенностью антитромбоцитарного эффекта дипиридамола является его способность блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену и стимулировать образование эндотелием простациклина. Также дипиридамола обладает дополнительными фармакологическими свойствами, в частности тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов и металлопротеиназы, участвующей в индукции процесса тромбогенеза [24, 25].

При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза нами было обнаружено существенное увеличение функциональной активности тромбоцитов у беременных, которое проявилось в увеличении интенсивности агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ

Дипиридамола увеличивает содержание цАМФ двумя путями: снижает активность фосфодиэстеразы, инактивирующей цАМФ; стимулирует образования цАМФ под воздействием аденозина. Тем самым реализуются его ангиопротективные свойства и усиливается кровоток в системе «мать – плацента – плод». Также под воздействие дипиридамола достигается эффект улучшения микроциркуляции за счет увеличения деформируемости эритроцитов и усиления капиллярного кровотока [26–28].

С нашей точки зрения, наиболее патогенетически обоснованным для лечения и профилактики сосудистотромбоцитарных, микроциркуляторных и гемостатических нарушений, присущих ФПН, является дипиридамола как препарат, обладающий антиагрегантным и ангиопротективным действием. Действие дипиридамола направлено на улучшение микроциркуляции, торможение тромбообразования, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, расширение сосудов, улучшение доставки кислорода к тканям, предотвращение гипоксии плода. Благодаря применению дипиридамола улучшается маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровоток (повышается артериальный приток и нормализуется венозный отток из межворсинчатого пространства), снижается или устраняется гипоксия плода, редуцируются морфофункциональные нарушения в плаценте [29, 30]. Препарат предупреждает дистрофические изменения в плаценте, устраняет гипоксию тканей плода, способствует накоплению в них гликогена. При лечении и профилактике гестоза и ФПН дипиридамола назначают внутрь за 1 ч до еды в дозе 25 мг 3 р/сут, курс терапии составляет 4–6 нед. Рекомендуемая доза препарата – 75–225 мг/сут [31–33].

Курантил®

дипиридамола

Рег. № 019-06-2015 от 01.05.15

Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Антиагрегант¹ Вазодилатирующее средство¹

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100¹
Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40¹

- Улучшает микроциркуляцию¹
- Препятствует агрегации тромбоцитов¹
- Обладает сосудорасширяющим эффектом¹

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил®N25, Курантил®N75 (МНН: дипиридамола). Показания к применению: Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушении микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®N25, Курантил®N75); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субартериальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: Таблетки принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды, не разжевывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил®25 (ПНО16001/01–190112 и ПНО16001/01–2602014), препарата Курантил®N25 (ПНО13897/01–280312 и ПНО13897/01–290514), препарата Курантил®N75 (ПНО13899/01–280312 и ПНО13899/01–040614).

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил®25 (ПНО16001/01–190112 и ПНО16001/01–2602014), Курантил®N25 (ПНО13897/01–280312 и ПНО13897/01–290514), Курантил®N75 (ПНО13899/01–280312 и ПНО13899/01–040614).

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Таблица 3. Факторы риска развития ФПН в группе обследования

Фактор риска	Количество пациентов, у которых был обнаружен данный фактор
Ранний токсикоз настоящей беременности	216
Угроза выкидыша в настоящую беременность	87
Осложненный акушерский анамнез	318
Осложненный гинекологический анамнез	396
Анемия	144
Гипотония	91
Заболевания сердечно-сосудистой системы	117
ИМТ > 28	126
Возраст старше 30 лет	238
Курение	127

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами была обследована 571 беременная женщина в возрасте от 21 до 42 лет. Пациентки имели 3 и более факторов риска развития ФПН (табл. 3). Из группы обследования исключались пациентки, у которых развивалась преэклампсия. Все обследуемые были разделены на 3 группы.

Первую группу составили 191 беременная, которым был назначен дипиридамола (Курантил® N25) в дозе 25 мг 3 р/сут продолжительностью 6 нед. на сроках до 16 нед. беременности. На фоне проводимого лечения в этой группе не было отмечено ни одного случая развития клинически выраженных форм ФПН и ЗРП, признаки субклинической формы ПН были отмечены у 48 беременных (25,1%) на протяжении всей беременности (рис. 1). У большинства пациенток – 164 (85,9%) роды произошли в срок или было выполнено плановое кесарево сечение на сроке 38–39 нед., только у 27 (14,1%) были преждевременные роды, но не ранее 34 нед. (рис. 2). Средняя оценка по шкале Апгар составила 8–9 баллов.

Вторую группу составили 195 беременных, которым Курантил® N25 был назначен в дозировке 25 мг 3 р/сут продолжительностью 6 нед. в период от 16 до 24 нед. беременности. На фоне проводимой терапии в этой группе были отмечены случаи развития как субклинической формы ПН у 67 беременных (34,3%), так и субкомпенсированной формы ПН у 31 беременной (15,9%), декомпенсированных форм ПН в этой группе обнаружено не было. У большинства пациенток – 139 (71,3%) роды произошли в срок или было выполнено плановое кесарево сечение на сроке 38–39 нед., у 42 (21,5%) были преждевременные роды или кесарево сечение по неотложным показаниям на сроке 34–36 нед. И у 14 (7,2%) были преждевременные роды на сроке ранее 34 нед. Средняя оценка по шкале Апгар составила 6–8 баллов.

Третью группу составили 185 беременных, которым, несмотря на наличие среднего и высокого риска развития ПН, ранее не было назначено профилактическое

лечение, под наше наблюдение эти пациентки поступили в III триместре беременности. При этом были обнаружены как компенсированные, так и декомпенсированные формы ПН. Так, субклиническая форма ПН была обнаружена у 97 пациенток (53,6%), субкомпенсированная форма у 43 беременных (23,75%) и декомпенсированная форма у 19 пациенток (10,3%). В зависимости от тяжести течения ПН пациенткам была назначена терапия, включающая антиагреганты (дипиридамола (25–50 мг 3 р/сут) и ацетилсалициловая кислота (100 мг 1 р/сут), низкомолекулярный гепарин (до 6 000 МЕ), протеины (гемодериват бычьей крови депротеинизированный). Срочные роды или плановое кесарево сечение на сроке 38–39 нед. были проведены у 112 беременных (60,5%), у 57 (30,8%) были отмечены преждевременные роды или кесарево сечение по неотложным показаниям на сроке 34–36 нед., у 12 пациенток (6,5%) были преждевременные роды или кесарево сечение в связи с острым нарушением плодово-плацентарного кровотока ранее 34 нед. беременности, 4 беременности (2,2%) закончились мертворождением. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар имела значительный разброс от 4 до 8 баллов.

ВЫВОДЫ

- Полученные результаты свидетельствуют о том, что:
- 1) назначение дипиридамола Курантил® N25 в дозировке 25 мг 3 р/сут беременным со средним и высоким риском развития ПН является эффективной мерой профилактики,

Рисунок 1. Частота и степень выраженности плацентарной недостаточности в группах обследования на фоне проводимого лечения **Рисунок 2. Перинатальные исходы беременностей в группах обследования**

2) раннее начало профилактики ПН с применением антиагрегантов (до 16 нед. беременности) у женщин групп риска более эффективно по сравнению с назначением такой терапии в период от 16 до 24 нед.

В настоящее время не существует единых рекомендаций относительно профилактического назначения антиагрегантов (дипиридамола) в группах риска развития ПН, однако, учитывая высокую частоту данной патологии и

возможные неблагоприятные перинатальные исходы беременностей, такое профилактическое назначение может быть оправдано с точки зрения как симптоматической, так и патогенетической терапии, поскольку в основе ПН лежат многофакторные патологические процессы нарушения функции иммунной системы, системы гемостаза, процессов имплантации эмбриона и плацентации, а также сопутствующего воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: «Триада-Х». 2003. С. 185-188, 798-812. / Makaratsia A.D., Bitsadze V.O. Thrombophilias and antithrombotic therapy in obstetrical practice. M.: Triada-H. 2003. P. 185-188, 798-812.
- Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. *Акушерство и гинекология*, 2008, 5: 3-7. / Sukhikh G.T., Vikhlyayeva E.M., Vanko L.V. et al. Endothelial dysfunction in the perinatal pathology genesis. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2008, 5: 3-7.
- Coumans AB, Huijgens PC, Jakobs C, Schats R, de-Vries JI, van-Pampus MG, Dekker GA. Haemostatic and metabolic abnormalities in women with unexplained recurrent abortion. *Hum. Reprod.*, 2009, 14(1): 211-214.
- De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood*, 2006, 87(9): 3531-3544.
- Egbrink MG, Van Gestel MA, Broeders MA, Tangelder GJ, Heemskerk JM, Reneman RS, Slaaf DW. Regulation of microvascular thromboembolism in vivo. *Microcirculation*, 2005, 12(3): 287-300.
- Полянина В.Ф., Картелишчев А.В., Васильева О.А. Фетоплацентарная недостаточность: руководство для врачей. М.: ИД МЕДПРАКТИКА – М., 2006. 224 с. / Kokolina V.F., Kartelischev A.V., Vasilieva O.A. Fetoplacental insufficiency: guidance for doctors. M.: Publishing House MEDPRAKTIKA – M., 2006. 224 p.
- Лукьянова Е.В., Волощук И.Н. и др. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология*, 2009, 2: 5-7. / Lukyanova E.V., Voloschuk I.N. et al. Role of disturbances of villous tree formation in placental insufficiency pathogenesis. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2009, 2: 5-7.
- Шостак В.А. Фетоплацентарная недостаточность. Алгоритм амбулаторного ведения. *Здравоохранение (Минск)*, 2013, 4: 46-52. / Strizhakov A.N., Timokhina T.F., Baeva O.R. Fetoplacental insufficiency: pathogenesis, diagnostics, therapy. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2003, 2(2): 2-11.
- Ananth CV, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 159(1): 77-82.
- Salafia CM. Placental pathology of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 1997, 40(4): 740-749.
- Miller J, Turan S, Baschat AA. Foetal growth restriction. *Semin Perinatol*, 2008, 32(4): 274-280.
- Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol*, 2007, 110(1): 128-133.
- Crossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*, 2008, 178: 701-11.
- Bujold E, Effendi M, Girard M, Gouin K, Forest JC, Couturier B et al. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements in the evaluation of early placental insufficiency. *J Obstet Gynaecol Can*, 2009, 31: 1144-8.
- Король Т.М. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – актуальная проблема медицины. Клинико-патогенетические критерии, лечение и профилактика. *Вестник проблем биологии и медицины*, 2013, 2(1): 49-54. / Korol T.M. Fetoplacental insufficiency (FPN) – actual problem of medicine. clinical – tiopathogenetic diagnostic criteria, treatment and prevention. *Vestnik Problem Biologii i Meditsiny*, 2013, 2 (1): 49-54.
- Koda M, Banno Y, Naganawa T. Effect of neutrophil adhesion on the size of aggregates formed by agonist-activated platelets. *Platelets*, 2005, 16(8): 482-91.
- Поляничкова О.Л., Бурдули Г.М. и др. Клинико-биохимические критерии диагностики задержки развития плода. *Акушерство и гинекология*, 2009, 2: 34-36. / Polyanchikova O.L., Burduli G.M. et al. Clinical and biochemical criteria of fetal arrest of development. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2009, 2: 34-36.
- Imdad A, Yakoob MY, Siddiqui S, Bhutta ZA. Screening and triage of intrauterine growth restriction (IUGR) in general population and highrisk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related stillbirths. *BMC Public Health*, 2011, 11(Suppl 3): S1.
- Aktas B, Utz A, Hoenig-Liedl P, Walter U, Geiger J. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies. *Stroke*, 2003, 34: 764-769.
- Gamboa A, Abraham R, Diedrich A, Shihao C, Paranjape SY, Farley G, Biaggioni I. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole. *Stroke*, 2005, 36: 2170-2175.
- Барышников Г.А. Дипиридамола в общетерапевтической практике. *Проблемы женского здоровья*, 2007, 2(1): 88-97. / Baryshnikova G.A. Dipyridamol in general therapeutic practice. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*, 2007, 2(1): 88-97.
- Соловьева Э.Ю., Джутова Э.Д., Тютюмова Е.А. Антиагрегантная терапия как компонент первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. *Медицинский совет*, 2016, 8: 24-33. / Solovyeva E.Y., Djutova E.D., Tyutyumova E.A. Antithrombotic therapy as a component of primary and secondary prevention of ischemic stroke. *Meditsinskyi Sovet*, 2016, 8: 24-33.
- Якимова А.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М. Антиагрегантная терапия как средство улучшения перинатальных исходов у женщин с плацентарной недостаточностью (обзор литературы). *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 50: 6-10. / Yakimova A.V., Makarov K.Y., Sokolova T.M. Antithrombotic therapy as a means to improve perinatal outcomes in women with placental insufficiency (literature review). *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2015, 50: 6-10.
- Попова Л.В., Бокарев И.Н. Применение антиагрегантов в клинической практике. *Практическая медицина*, 2014, 6(82): 22-28. / Popova L.V., Bokarev I.N. Use of antiplatelet drugs in clinical practice. *Prakticheskaya Meditsina*, 2014, 6 (82): 22-28.
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, Group PC. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2007, 369(9575): 1791-1798.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 2:CD004659.
- Коротких И.Н., Корп М.А., Бригадирова В.Ю. Влияние алгоритмов ведения беременных с риском развития фетоплацентарной недостаточности на исходы родов. *Прикладные информационные аспекты медицины*, 2011, 14(2): 15-21. / Korotkykh I.N., Korg M.A., Brigadirova V.Y. Effect of management algorithms of pregnant women with fetoplacental insufficiency development risk on outcome of delivery. *Prikladniye Informatsionniye Aspekty Meditsiny*, 2011, 14 (2): 15-21.
- Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, 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.
- Toal M, Chan C, Fallah S et al. Usefulness of a placental profile in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196(363): 1-7.
- Сидорова И.С., Шешукова Н.А. Применение курантила N для профилактики и лечения гестоза. *Гинекология*, 2006, 08(1). / Sidorova I.S., Sheshukova N.A. Use of Kurantil N for prevention and therapy of gestosis. *Ginekologiya*, 2006, 08 (1).
- Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Daltaparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*, 2009, 7: 58-64.
- Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD006780.