

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА I ТРИМЕСТРА У БЕРЕМЕННЫХ, ПУЛЬСАЦИОННОГО ИМПУЛЬСА МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ

ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ РИСКА ПО ЗАДЕРЖКЕ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Цель работы: изучение совместного использования показателей биохимического скрининга I триместра, пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий для формирования группы риска по задержке развития плода (ЗРП), улучшения исходов беременности у женщин из группы риска по ЗРП.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты исследований, проведенных с 2009 по 2014 г. в родильном отделении ГАУЗ РКБ № 2 МЗ РТ – клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, родильном отделении и женской консультации ГБУ РМЭ «Волжская ЦРБ». При формировании групп риска по ЗРП во время настоящей беременности учитывались показатели биохимического скрининга I триместра и ПИ маточных артерий. Прослежены исходы беременности и родов у 156 беременных группы риска по ЗРП и у 25 здоровых женщин контрольной группы. Для улучшения плацентарного кровотока с учетом доказанного профиля безопасности все женщины с ЗРП получали дипиридамол во II триместре беременности не менее 3 нед.

Заключение: максимальной информативностью для прогнозирования ЗРП обладают совместное снижение МоМ PAPP-A и повышение ПИ маточных артерий. Использование дипиридамола у женщин с ЗРП способствует улучшению плацентарного кровотока, предупреждает дистрофические изменения в плаценте, способствует рождению живых детей даже при ЗРП III степени.

Ключевые слова: скрининг, первый триместр, группа риска, задержка развития плода, дипиридамол.

R.S. ZAMALEEVA, MD, Prof., N.A. CHEREPANOVA, PhD in Medicine, D.V. FRIZIN, PhD in Medicine, A.V. FRIZINA

Kazan State Medical Academy

USING RESULTS OF FIRST-TRIMESTER BIOCHEMICAL SCREENING AND UTERINE ARTERY PULSATILITY INDEX FOR INCLUSION IN RISK GROUPS FOR FETAL GROWTH RESTRICTION

Objective: to study the combined use of first-trimester biochemical screening results and uterine artery pulsatility index (PI) for inclusion in risk group for fetal growth restriction (FGR), improvement of pregnancy outcomes in women from the risk group for the development of FGR.

Material and methods. The work is based on the results of studies conducted from 2009 to 2014 in the maternity unit of Republican Clinical Hospital № 2 MoH in the Republic of Tatarstan which is the clinical facility for the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 of the Continuing Medical Education Institution "Kazan State Medical University" MoH RF, and maternity unit and prenatal clinic of the Volzhskaya Central City Hospital in the Mari El Republic. First-trimester biochemical screening results and uterine artery PI were the basis for the formation of FGR risk groups. Pregnancy and delivery outcomes in 156 pregnant women with a risk for the development of FGR and in 25 healthy controls were evaluated. In order to improve the placental blood flow based on the proven safety profile, all women with FGR received dipyridamole in the II trimester of pregnancy for at least 3 weeks.

Conclusion: concomitant decrease in PAPP-A MoM and increase in uterine artery PI provide the most valuable information for forecasting FGR. Administration of dipyridamole by women with FGR helps to improve placental blood flow, prevents degenerative changes in the placenta, and promotes live births even in III degree FGR.

Keywords: screening, first trimester, risk group, fetal growth restriction, dipyridamole.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Задержка развития плода (ЗРП) продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, несмотря на успехи современной медицины [1]. В России, по данным разных авторов, частота данного осложнения беременности составляет от

3 до 24% среди доношенных и от 18 до 46% среди недоношенных новорожденных [2]. ЗРП является общепризнанным и значимым акушерским фактором риска антенатальной гибели плода [3]. По данным U.M. Reddy et al. (2010), ЗРП определялась в 41% мертворождений. По данным Е.П. Белозерцевой, ЗРП различной степени тяжести в 3 раза повышала риск антенатальной гибели плода

(АГП) и была зарегистрирована у 29,7% основной группы с АГП [4]. Репродуктивные потери и затраты на комплексное лечение детей с ЗРП причиняют значительный социальный и экономический ущерб [5–7]. Отсутствие реальной возможности воздействовать на процессы, приводящие к ЗРП, недостаточно эффективные меры по профилактике и коррекции данной патологии определяют высокую частоту неонатальной заболеваемости, которая в 2–8 раз выше, чем среди детей, родившихся с массой тела, соответствующей сроку гестации [1, 8]. Результаты фундаментальных исследований, выполненных в последние годы, показали, что формирование внутриутробного страдания плода закладывается в ранние сроки гестации [6]. В этой связи очевидно, что разработка новых эффективных способов антенатальной охраны плода, снижение перинатальной заболеваемости и смертности связаны, прежде всего, с внедрением новых методов прогнозирования нарушений его развития [9, 10]. Существующие в настоящее время методы лечения ЗРП далеко не всегда приносят желаемые результаты, соответственно, не вызывает сомнений целесообразность углубленных исследований, направленных на прогнозирование ЗРП, улучшение исходов беременности при ЗРП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль совместного использования показателей биохимического скрининга I триместра, пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий для формирования группы риска по ЗРП, улучшения исходов беременности у женщин из группы риска по ЗРП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились с 2009 по 2014 г. в родильном отделении ГАУЗ РКБ №2 МЗ РТ – клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, родильном отделении и женской консультации ГБУ РМЭ «Волжская ЦРБ».

Была обследована 181 женщина: 156 беременных группы риска по ЗРП и 25 здоровых беременных женщин. У 156 беременных группы риска в анамнезе были: самопроизвольные выкидыши, замершие беременности, три и более медицинских аборт, преждевременные роды, преэклампсия, антенатальная гибель плода, ЗРП II-III степени, бесплодие, хроническая артериальная гипертензия, пиелонефрит, воспалительные заболевания органов малого таза, угроза прерывания беременности, ОРВИ в I триместре беременности, рвота беременных. При формировании групп риска по ЗРП во время настоящей беременности учитывались показатели биохимического скрининга I триместра и ПИ маточных артерий.

Из 156 беременных группы риска по ЗРП 78 пациенток с развившейся ЗРП при данной беременности составили основную группу, 78 женщин группы риска с неразвившейся ЗРП вошли в группу сравнения, которая была представлена женщинами, выбранными по принципу копий-пар с основной группой. Для объективного сравне-

ния была проведена оценка идентичности представленных групп. 38 беременных основной группы с ЗРП I степени объединены в I подгруппу, 24 пациентки с ЗРП II степени – во II подгруппу, 16 женщин с ЗРП III степени – в III подгруппу. 25 здоровых беременных женщин составили контрольную группу.

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с вычислением средних значений показателей, среднеквадратических отклонений и соответствующих ошибок. Математический анализ полученных результатов проводился с использованием стандартного пакета программ статистической обработки Excel MS Office XP и Statistica 6.0

Достоверной разницы по паритету и возрасту у пациенток в обследуемых группах не было ($p > 0,1$).

Были проанализированы данные биохимического скрининга, ПИ маточных артерий в I триместре беременности у обследуемых пациенток.

В I триместре у беременных с ЗРП (основная группа) при подтвержденном позднее нормальном генотипе плода содержание PAPP-A было снижено (MoM в пределах 0,31–0,49) у 12 (15%) пациенток, повышено (MoM в пределах от 2 до 3,2) у 4 (5%). У 32 (41%) беременных значения PAPP-A были в пределах нормы (0,5–2 MoM). Обращает на себя внимание тот факт, что у 30 (39%) беременных с ЗРП отмечена тенденция к снижению данного показателя (MoM в пределах 0,5–0,7). Среднее значение PAPP-A у пациенток основной группы, не выходя за рамки принятой нормы, составило $0,81 \pm 0,14$ MoM в I триместре беременности, что было достоверно ниже ($p = 0,03$), чем у пациенток с физиологически протекавшей беременностью. Среднее значение PAPP-A в I подгруппе основной группы составило 0,88 MoM, во II подгруппе – 0,83 MoM, в III подгруппе – 0,8 MoM. Разницы по подгруппам выявлено не было ($p > 0,05$). Чувствительность изолированного показателя PAPP-A для ЗРП составила 21,2%, специфичность – 28%.

В группе сравнения при подтвержденном позднее нормальном генотипе плода содержание PAPP-A было снижено (в пределах 0,32–0,49 MoM) у 12 (15%) пациенток, повышено (в пределах 2–3,3 MoM) у 4 (5%). У 62 (80%) женщин значения PAPP-A были нормальными (0,5–2 MoM). Среднее значение составило $0,98 \pm 0,19$ MoM, было ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,04$), но не имело достоверного отличия от такового в основной группе ($p = 0,12$).

Содержание хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) было снижено у 14 (18%) пациенток с ЗРП (MoM в пределах 0,29–0,49). Повышение ХГЧ от 2 до 3,6 MoM наблюдалось у 12 (15%) пациенток с ЗРП. У 52 (67%) женщин с ЗРП отмечены нормальные значения ХГЧ (в пределах 0,5–2 MoM). Средние значения ХГЧ у беременных с ЗРП составили $0,96 \pm 0,25$ и были сопоставимы ($p = 0,08$) с таковыми в контрольной группе ($1,34 \pm 0,19$ MoM). Достоверной разницы в содержании ХГЧ в подгруппах не было ($p > 0,05$). Чувствительность изолированного показателя ХГЧ в прогнозировании ЗРП составила 19%, специфичность – 17%, без достоверной разницы по подгруппам.

У 6 (8%) женщин с ЗРП повышение уровня ХГЧ совпадало с понижением PAPP-A (менее 0,5 МоМ). У одной пациентки повышенный уровень ХГЧ совпал с повышением PAPP-A до 2,9 МоМ. У 19 (25%) женщин с ЗРП констатируется тенденция к снижению ХГЧ в пределах 0,5–0,7 МоМ на фоне нормальных значений PAPP-A.

У 18 (23%) женщин группы сравнения отмечалось снижение уровня ХГЧ менее 0,5 МоМ, повышение уровня ХГЧ в пределах 2–4 МоМ наблюдалось у 12 (16%) пациенток. У 48 (61%) содержание ХГЧ находилось в пределах нормы. Средние значения составили 0,99 МоМ и были сопоставимы с таковыми в основной ($p = 0,11$) и контрольной группах ($p = 0,07$).

Анализ взаимосвязи содержания данных показателей в I триместре с массой тела плода при рождении выявил значимую положительную связь между PAPP-A (МоМ) и массой плода ($r = 0,45$) и отсутствие влияния ХГЧ на массу плода.

Анализ значений ПИ маточных артерий в I триместре выявил в целом более высокие значения ПИ у беременных с ЗРП в сравнении с контрольной группой и группой сравнения. Однако достоверные отличия отмечены только с ЗРП 3-й степени (в III подгруппе) ($p = 0,031$). Чувствительность изолированного данного показателя в прогнозировании ЗРП среди наших пациенток составила 57%, специфичность – 44%.

Выявленные особенности исключают целесообразность изолированного определения лишь одного из маркеров первого скрининга и обосновывают необходимость использования сочетания данных теста с более специфическими показателями для разработки четких прогностических критериев развития акушерских осложнений, в частности ЗРП.

Проанализировав эффективность различных комбинаций данных скрининга в прогнозировании ЗРП, мы обнаружили, что чувствительность для комбинации патологических значений PAPP-A и ХГЧ составила только 31%, специфичность – 33%. Для комбинации ПИ и патологических значений ХГЧ чувствительность составила 53%, специфичность – 44%.

Максимальной информативностью для прогнозирования ЗРП обладают совместное снижение МоМ PAPP-A и повышение ПИ маточных артерий. Наши данные совпадают с данными литературы, в частности, с исследованиями, проведенными Г.М. Савельевой с соавт. [11] и другими авторами [10, 12–14]. В нашем исследовании совместная чувствительность двух данных показателей – снижение PAPP-A и повышение ПИ маточных артерий составила 68%, специфичность – 61%.

Диагноз «задержка развития плода» был выставлен на сроке 21–25 нед. у 7 (9%) беременных, на сроке 26–30 нед. – у 12 (15%), на сроке 31–34 нед. – у 59 (76%) пациенток.

При проведении доплерометрии оказалось, что нарушение кровотока (I-A, I-B, II степени) диагностировано у 48 (62%) беременных основной группы, что достоверно чаще, чем в группе сравнения и группе кон-

троля ($p \geq 0,05$). Из них нарушение маточно-плацентарного кровотока I-A степени выявлено у 9 (56%), I-B – у 2 (13%), II степени – у 5 (32%) беременных III подгруппы, что достоверно чаще, чем в группе контроля и в I подгруппе ($p \geq 0,05$), но не имело достоверного отличия от II подгруппы ($p = 0,2$).

Все беременные с ЗРП получали лечение под контролем фетометрии, доплерометрии, КТГ плода, коагулограммы, включавшее НМГ – эноксапарин натрия в дозе 0,4 в течение всей беременности, только при наличии генетической или приобретенной тромбофилии, дипиридамола (Курантил® N25) в дозе 75–100 мг/сут во II триместре беременности не менее 3 нед.

Известно, что дипиридамола препятствует образованию тромбов в сосудах, стабилизирует кровоток в очаге ишемии, способствует уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, улучшает микроциркуляцию, оказывает ангиопротекторное действие. Он обладает как ангиогенной, так и артериогенной активностью, стимулируя образование новых капилляров и коллатеральных артерий, нормализует венозный отток, снижает частоту возникновения тромбозов глубоких вен в послеоперационном периоде. В акушерской практике дипиридамола используется для улучшения плацентарного кровотока и предупреждения дистрофических изменений в плаценте, устранения гипоксии тканей плода и накопления в них гликогена [15]. Таким образом, целесообразно применение дипиридамола при ранних проявлениях плацентарной недостаточности [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все обследуемые женщины (181) родили живых детей. Роды завершились через естественные родовые пути у всех женщин контрольной группы, у 61 (78%) пациентки основной и у 60 (77%) пациенток группы сравнения. Роды через естественные родовые пути у пациенток основной группы и группы сравнения не имели достоверного отличия между собой ($p > 0,5$), но имели достоверное отличие от группы контроля ($p > 0,05$).

Преждевременные роды произошли у 1 (4%) беременной в I и II подгруппах и у 5 (31%) беременных III подгруппы, из них на сроке 28–30 нед. у 2 (13%) и на сроке 30–36 нед. у 3 (19%), что достоверно чаще, чем в I и II подгруппах ($p > 0,05$).

Частота операции кесарева сечения не имела достоверной разницы в основной группе и группе сравнения. В то же время оперативные роды достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечены у пациенток с ЗРП тяжелой степени по сравнению с I и II подгруппами женщин – в 37% случаев. Основными показаниями для кесарева сечения в обеих группах были: преэклампсия – у 5 (6%), внутриутробная гипоксия плода – у 10 (13%), хроническая декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность – у 5 (6%), несостоятельный рубец на матке – у 9 (12%), аномалии родовой деятельности, неподдающиеся медикаментозной коррекции, – у 4 (5%), отслойка нормально расположенной плаценты – у 1 (3%) беременной.



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант¹

Вазодилатирующее средство¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг №120¹

Курантил® N 75 таблетки 75 мг №40¹

- **Улучшает микроциркуляцию¹**
- **Препятствует агрегации тромбоцитов¹**
- **Обладает сосудорасширяющими свойствами¹**

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамо́л). **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 нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактанная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный 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. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100): тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (>1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамо́л при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамо́л усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, заливая небольшим количеством воды, не разламывая 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® N25 (N016001/01-190112 и N016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (N013897/01-280312 и N013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (N013899/01-280312 и N013899/01-040614).

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (N016001/01-190112 и N016001/01-26092014), Курантил® N25 (N013897/01-280312 и N013897/01-290514), Курантил® N75 (N013899/01-280312 и N013899/01-040614)
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**

Оценка по шкале Апгар была достоверно ниже у пациенток с ЗРП ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами из группы сравнения и контрольной группы и не имела достоверного отличия между подгруппами ($p > 0,1$).

Масса детей в контрольной группе варьировала от 3000 до 3750 г и в среднем составила $3375 \pm 96,2$ г. В основной группе масса новорожденных находилась в пределах от 2056 до 2635 г, в среднем составила $2362 \pm 178,6$ г, что было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Масса детей в I подгруппе находилась в диапазоне от 2 500 до 2 750 г (в среднем $2635,6 \pm 126$ г) и была сопоставима с таковой в контрольной группе и группе сравнения ($p = 0,78$ и $p = 0,51$), тогда как масса новорожденных из II и III подгрупп была достоверно ($p = 0,02$ и $0,006$) меньше, чем в контрольной группе и группе сравнения и составила в среднем $2395 \pm 149,0$ г (от 2330 до 2490 г) и 2056 ± 261 г (от 1 850 до 2 230 г).

В группе сравнения масса новорожденных находилась в пределах от 3 050 до 3 750 г, в среднем $3395 \pm 137,4$ г и не отличалась от массы в контрольной группе.

Заболеваемость новорожденных в группе с ЗРП была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения и группе контроля.

При морфологическом исследовании в последах у пациенток с ЗРП I и II степени преобладали компенсаторно-приспособительные признаки, которые характеризовались гиперплазией ворсин, увеличением числа синцитиальных почек в хорионе, пролиферацией синцитиотрофобласта, гиперваскуляризацией ворсин, а также изменениями, связанными с воспалением.

При изучении последов пациенток III подгруппы оказалось, что у них, в отличие от женщин I и II подгрупп, преимущественно были выявлены признаки патологической «незрелости» плаценты: очаговые нарушения созревания ворсин, незрелые промежуточные ворсины, фибрирование стромы, снижение васкуляризации и склерозирование ворсин, очаги некрозов и инфарктов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как уже указывалось, все обследуемые женщины родили живых детей, при этом оценка по шкале Апгар, масса детей, заболеваемость новорожденных были хуже у пациенток с ЗРП по сравнению с женщинами без ЗРП и здоровыми женщинами контрольной группы. Использование дипиридамола у женщин с ЗРП способствовало улучшению плацентарного кровотока, предупреждало дистрофические изменения в плаценте, способствовало рождению живых детей даже при ЗРП III степени.

Среднее значение ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) у пациенток с развившейся ЗРП, не выходя за рамки принятой нормы, было достоверно ниже, чем у пациенток без ЗРП, при этом средние значения ХГЧ достоверно не различались между группами женщин с ЗРП, без ЗРП и контрольной группой. Анализ значений ПИ маточных артерий в I триместре выявил в целом более высокие значения ПИ у беременных с ЗРП в сравнении с женщинами без ЗРП и контрольной группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совместное использование показателей биохимического скрининга I триместра, ПИ маточных артерий может использоваться для формирования группы риска по ЗРП во время беременности. При повышении значения ПИ маточных артерий выше 2,5 от нормальных значений в I триместре беременности в сочетании с понижением РАРР-А ниже 0,7 МОМ вероятность реализации ЗРП составляет 68%. Включение в анализ одновременно большего количества показателей, несомненно, повысит достоверность в формировании групп риска по ЗРП, однако требует специального программного обеспечения. Данное наблюдение диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении.



ЛИТЕРАТУРА

- Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И., Байрамова М.А., Кирпикова Е.И. Биохимический скрининг для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2011, 2(10): 62-67.
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Давыдов А.И., Тимохина Е.В., Карданова М.А., Мирющенко М.М. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки роста плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2014, 13(4): 5-11.
- Reddy UM et al. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States. *Obstet. Gynecol.*, 2010, 116(5): 1119-1126.
- Иозефсон С.А., Белозерцева Е.П., Белокрыничкая Т.Е., Салимова М.Д., Федорова Е.А. Анализ течения беременности у женщин с антенатальной гибелью плода. *Мать и Дитя в Кузбассе*, 2015, 1(60): 55-58.
- Серов В.Н. Синдром задержки развития плода. *РМЖ*, 2005, 13(1): 31-33.
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Издательство журнала Status Praesens, 2011. 688 с.
- Гинзбург Б.Г. Задержка роста плода и постнатальная патология. *Проблемы репродукции*, 2011, 17(5): 90-95.
- Милованов А.П., Кирыщенко П.А., Шамаков Р.Г. Плацента – регулятор гемостаза матери. *Акушерство и гинекология*, 2001, 3: 3-5.
- Макаров И.О., Шешукова Н.А. Профилактика и терапия фетоплацентарной недостаточности у беременных с привычной потерей беременности. *Гинекология*, 2011, 3: 3-6.
- Poon LC, Stratieva V, Piras S et al. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*, 2010, 30(3): 216-223.
- Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. *Вестник РАМН*, 2013, 7: 4-8.
- Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2007, 29: 135-140.
- Poon LC, Maiz N, Valencia C et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2009, 33(1): 23-33.
- Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat. Diagn.*, 2008, 28: 7-10.
- Петрухин В.А., Гурьев В.М., Павлова Т.В., Ртищева А.В. Плацентарная недостаточность у беременных с артериальной гипертензией и возможности ее коррекции. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2011, 5: 81-84.