

Чи можливе прогнозування плацентарної дисфункції?

С.І. Жук¹, Ю.М. Мельник², Н.В. Пехньо¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

Мета дослідження: вивчення ініціювальних механізмів розвитку порушень плодово-плацентарних взаємовідносин для розроблення прогностичних критеріїв, тактики ведення вагітності та пологів у жінок високого ризику.

Матеріали та методи. У період з 2013 до 2015 р. проведено комплексне обстеження 334 вагітних, які залежно від особливостей перебігу вагітності та пологів були розподілені на групи. У контрольну групу увійшли 236 вагітних з неускладненим перебігом гестаційного періоду, без морфологічних ознак плацентарної дисфункції. В основну групу (ОГ) увійшли 98 пацієнок з ускладненим перебігом вагітності, у яких були виявлені порушення плодово-плацентарних взаємовідносин, що підтверджувалося морфологічним дослідженням плацент у післяпологовий період. Залежно від варіантів перебігу гестаційного періоду вагітні ОГ були розподілені на підгрупи: підгрупа I – 31 вагітна з ознаками прееклампсії різного ступеня тяжкості; підгрупа II – 33 вагітні з клініко-морфологічними ознаками плацентарної дисфункції; підгрупа III – 34 вагітні із загрозою переривання вагітності та передчасних пологів. Окрім того, з метою оцінювання ефективності прогнозування та діагностики порушень плодово-плацентарних взаємовідносин була виділена група порівняння (ГП), у яку увійшли 32 вагітні з факторами ризику виникнення плацентарної дисфункції, яким виконували моніторинг вагітності за запропонованим алгоритмом.

Результати. Виявлено, що одним з проявів плацентарної дисфункції за даними високочастотної доплерометрії є зниження індексу цереброплацентарного відношення ($p < 0,05$). У жінок з плацентарною недостатністю встановлено підвищену продукцію ендотеліну-1 ($p < 0,05$), вірогідне зниження рівня судинного ендотеліального фактора росту ($p < 0,05$) та плацентарного фактора росту ($p < 0,05$), збільшення концентрації інтерлейкіну-1 β ($p < 0,05$) та зменшення вмісту інтерлейкіну-3 ($p < 0,05$). Доведено, що у випадку погіршення позаплацентарного кровотоку при відсутності епізодів високої варіабельності зі значенням STV нижче 4,0 необхідне дострокове розродження.

Заключення. Запропонований моніторинг перебігу вагітності з визначенням прогностичних маркерів та динамічного контролю за станом плода дозволяє прогнозувати розвиток плацентарної дисфункції та знизити її клінічні прояви під час вагітності у 2,5 разу, несприятливі наслідки пологів – в 1,7 разу.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, прогнозування, ендотелін-1, фактор росту, інтерлейкін, доплерометрія, кардіотокографія.

Одним з найбільш частих ускладнень перебігу вагітності є плацентарна недостатність, поширеність якої, за даними різних авторів, при звичному невиношуванні вагітності досягає 77,0%, при прееклампсії – 62,0%, екстрагенітальній патології – 45,0%, інфікуванні – більше 60,0% [1, 3].

Різноманітність проявів плацентарної недостатності залежить від гестаційного терміну, характеру дії пошкоджувального фактора та стану компенсаторно-приспосувальних механізмів у системі «мати–плацента–плід» [15].

На сьогодні рішення проблеми плацентарної недостатності передбачає розроблення та удосконалення методів ранньої діагностики, прогнозування, а також профілактики та лікування. Багаточисленні пропозиції щодо профілактики плодово-плацентарних порушень з використанням медикаментозних препаратів малоефективні та не дають очікуваного результату на тлі тривало існуючої дисфункції плаценти [2, 12, 13]. У випадку розвитку порушень з боку матково-плодово-плацентарного комплексу важливим є адекватний моніторинг перебігу вагітності та своєчасне розродження як єдиний метод лікування, який дозволяє попередити перинатальні втрати [9, 10].

Мета дослідження: вивчення ініціювальних механізмів розвитку порушень плодово-плацентарних взаємовідносин для розроблення прогностичних критеріїв, тактики ведення вагітності та пологів у жінок високого ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети у період з 2013 до 2015 р. проведено комплексне обстеження 334 вагітних, які залежно від особливостей перебігу вагітності та пологів були розподілені на групи. У контрольну групу увійшли 236 вагітних з неускладненим перебігом гестаційного періоду, без морфологічних ознак плацентарної дисфункції. В основну групу (ОГ) увійшли 98 пацієнок з ускладненим перебігом вагітності, у яких були виявлені порушення плодово-плацентарних взаємовідносин, що підтверджувалося морфологічним дослідженням плацент у післяпологовий період. Залежно від варіантів перебігу гестаційного періоду вагітні ОГ були розподілені на підгрупи: підгрупа I – 31 вагітна з ознаками прееклампсії різного ступеня тяжкості; підгрупа II – 33 вагітні з клініко-морфологічними ознаками плацентарної дисфункції; підгрупа III – 34 вагітні із загрозою переривання вагітності та передчасних пологів. Окрім того, з метою оцінювання ефективності прогнозування та діагностики порушень плодово-плацентарних взаємовідносин була виділена група порівняння (ГП), у яку увійшли 32 вагітні з факторами ризику виникнення плацентарної дисфункції, яким виконували моніторинг вагітності за запропонованим алгоритмом.

Дослідження рівня ендотеліну-1 проводили імуноферментним методом із застосуванням реагентів «Biomedica» (Австрія) у I триместрі. Уміст судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) та плацентарного фактора росту (ПФР) визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи R&D Systems (Велика Британія) на 11–12-у тижнях вагітності. Для оцінювання цитокінового статусу визначали концентрацію інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та IL-3 з використанням наборів Diaclone (Франція) та подальшим вимірюванням in vitro кількісних показників реактивами ELISA.

Таблиця 1

Динаміка змін показників цереброплацентарного відношення у жінок досліджуваних груп

Термін вагітності, тиж	Основна група, n=98			Контрольна група, n=236
	I підгрупа, n=31	II підгрупа, n=33	III підгрупа, n=34	
20-22	0,98	0,82	0,85	1,74
32-34	1,29	0,97	1,01	2,16
38-40	1,45	0,79	0,98	1,80

Доплерометричне дослідження проводили з використанням апарату PHILIPS ATL-HDI 4000 та оцінюванням як внутрішньо-плацентарного (у спіральних артеріях та термінальних гілках артерії пуповини), так і позаплацентарного кровотоку (у маткових артеріях). У якості прогностичного критерію на ранніх стадіях був обраний пульсаційний індекс (PI). Дослідження проводили, починаючи з 10–12 тиж вагітності.

Кардіотокографічне дослідження виконували непрямим методом із зовнішнім розташуванням датчиків на передній черевній стінці жінки за критеріями DAWES\REDMAN з визначенням показника короткої варіабельності (short-term variation – STV). Вважалося, що значення STV більше 4,0 бала свідчить про відсутність ознак ацидемії плода, 3,5–4,0 бала – про початкові ознаки ацидемії, 3,0–3,5 бала – про ацидоз, 2,5–3,0 бала – про тяжку ступінь ацидозу та гіпоксії, менше 2,5 бала – про загрозу антенатальної загибелі плода.

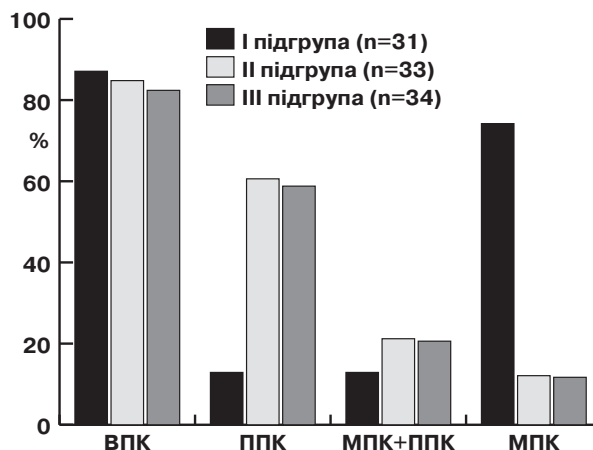
Варіаційно – статистичне оброблення результатів дослідження виконано за допомогою програми «Statistica 6,0». Для виявлення кореляційного зв'язку між досліджуваними показниками застосовували коефіцієнт парної кореляції Пірсона (r). При $r < 0,37$ зв'язок вважали слабким, $0,37 \leq r < 0,5$ – помірним, $0,5 \leq r < 0,7$ – значним, $0,7 \leq r < 0,9$ – міцним.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою оптимізації тактики ведення вагітних високого ризику запропоновано моніторинг гестаційного періоду з урахуванням прогностичних маркерів розвитку порушень плодово-плацентарних взаємовідносин [4, 5, 14].

Одним з незалежних маркерів порушення плодово-плацентарних взаємовідносин є визначення цереброплацентарного відношення (ЦПВ), аномальні значення якого можуть прогнозувати несприятливі перинатальні наслідки. Отримані значення ЦПВ у жінок наведені у табл. 1.

Тобто за наявності плацентарної недостатності спостерігається зниження показника ЦПВ, що можна використовувати для клінічної діагностики. Аналізуючи вірогідність даної гіпотези, було виявлено, що у жінок ОГ достовірно частіше реєстрували порушення внутрішньо-плацентарного кровотоку (ВПК): у 87,1% (27 випадків) пацієнток з проявами преєклампсії, що у 12,9% (4 випадки) поєднувалося з порушеннями плодово-плацентарного



Мал. 1. Порушення гемодинаміки у системі «мати-плацента-плід» у жінок ОГ

кровотоку (ППК); у 84,8% (28 випадків) вагітних з плацентарною дисфункцією, з яких у 21,1% (7 випадків) супроводжувалося порушенням ППК, та у 82,4% (28 випадків) вагітних з клінікою загрози переривання вагітності, що у 20,6% (7 випадків) поєднувалося з порушенням ППК. Зміни матково-плацентарного кровотоку (МПК) діагностовано у 74,2% (23 випадки), 12,1% (4 випадки) та 11,7% (4 випадки) пацієнток підгруп I, II та III відповідно (мал. 1).

Показник STV >4,0 фіксували у 100,0% вагітних контрольної групи, у 54,8% клінічних випадків преєклампсії, у 57,5% жінок з ознаками плацентарної дисфункції та у 70,5% (24 випадки) пацієнток із загрозою переривання вагітності. Показник STV 3,5–3,9 реєстрували у 19,3%, 6,1% та 17,7% випадків підгруп I, II, III відповідно. Показник STV 3,0–3,49 мали 9,7% пацієнток з преєклампсією, 12,9% – з ознаками плацентарної дисфункції та 6,1% пацієнток із загрозою переривання вагітності. Рівень STV 2,5–2,99 реєстрували у 9,7% жінок підгрупи I, 6,1% – підгрупи II та 5,9% – підгрупи III. Критичне значення STV виявлено у 3,3% пацієнток з преєклампсією та 5,9% жінок з плацентарною дисфункцією (табл. 2).

Таблиця 2

Показник STV у жінок досліджуваних груп

Показник, пг/мл	Основна група, n=98						Контрольна група, n=236	
	I підгрупа, n=31		II підгрупа, n=33		III підгрупа, n=34		Абс. число	%
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%		
>4,0	17,0	54,8	19,0	57,6	24,0	70,5**	236,0	100,0*
3,5-3,99	6,0	19,3	2,0	6,1	6,0	17,7**	-	-
3,0-3,49	4,0	12,9	3,0	9,1	2,0	5,9**	-	-
2,5-2,99	3,0	9,7	2,0	6,1	2,0	5,9**	-	-
<2,5	1,0	3,3	2,0	6,1	-	-	-	-

Примітки: * – вірогідність між контрольною групою та підгрупами I–III ОГ, $p < 0,05$; ** – вірогідність між підгрупами III та I–II, $p < 0,05$.

Рівень маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові жінок досліджуваних груп

Показник, пг/мл	Основна група, n=98			Контрольна група, n=236
	I підгрупа, n=31	II підгрупа, n=33	III підгрупа, n=34	
Ендотелін-1	4,6±0,03**	4,1±0,02	4,3±0,09**	2,9±0,03*
СЕФР	124,9±17,2	94,5±21,4**	126,3±14,8	176,75±32,96*
ПФР	87,2±24,8**	121,4±13,7	120,6±16,2	169,4±12,4*
IL-1β	1,02±0,08**	0,41±0,03	0,39±0,02	0,32±0,04*
IL-3	2,67±0,12	1,58±0,04	1,53±0,09**	7,05±0,27*

Примітки: * – вірогідність між контрольною групою та підгрупами I–III ОГ, p<0,05; ** – вірогідність між підгрупами III та I–II, p<0,05.

Отже, урахувавши результати проведених кардіотокографічних досліджень, можна вважати, що у вагітних з преєклампсією, плацентарною дисфункцією та загрозою переривання вагітності прослідковуються однотипні зміни на кривих, які свідчать про наявність функціональних порушень стану плода зі зниженням варіабельності базального ритму серцевих скорочень, відсутність епізодів високої варіабельності та мають показник STV нижче 4,0.

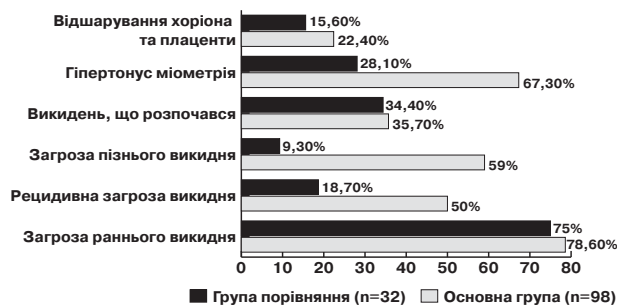
Уміст ендотеліну-1 та IL-1β був вірогідно вищий, а СЕФР, ПФР та IL-3 – достовірно нижчий за наявності плацентарної недостатності порівняно з фізіологічною вагітністю (табл. 3).

Отже, жінки групи високого ризику з обтяженим акушерським, гінекологічним, репродуктивним та соматичним анамнезом потребують комбінованого скринінгу на 11–13-у тижнях вагітності з дослідженням цитокинового профілю, функції ендотелію та доплерометрії судин внутрішньоплацентарної та позаплацентарної ланки плацентарного комплексу [6, 11]. У разі підвищених показників III спіральних артерій та маткових артерій на тлі збільшення концентрацій IL-1β, ендотеліну-1 та зниження рівня ПФР існує високий ризик розвитку порушень плодово-плацентарних взаємовідносин, що потребує профілактики на ранніх термінах вагітності [7, 8]. У випадку підвищених показників III у термінальних гілках артерії пуповини в умовах знижених рівнів IL-3 та СЕФР підвищується ймовірність виникнення плацентарної дисфункції. Комплексне обстеження жінок групи високого ризику з 21–22 тиж вагітності полягає у проведенні доплерометричного обстеження позаплацентарного кровотоку, а саме – визначення III артерії пуповини та маткової артерії з одночасним проведенням автоматизованої кардіотокографії з 24-го тижня вагітності з визначенням епізодів високої та низької варіабельності, показника STV. У випадку погіршення позаплацентарного кровотоку з приєднанням гемодинамічних порушень плода на тлі патологічних типів кардіотокограми та значення STV нижче 4,0 необхідне дострокове розродження.

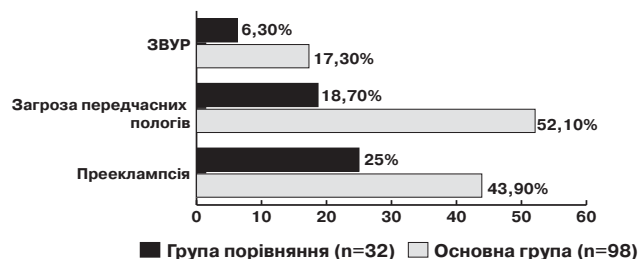
Для оцінювання ефективності запропонованого моніторингу прогнозування та діагностики порушень плодово-плацентарних взаємовідносин була виділена ГП, у яку увійшли 32 вагітні з факторами ризику виникнення плацентарної дисфункції згідно з проведенням дослідженням, яким виконували моніторинг вагітності за запропонованим алгоритмом.

Під час аналізу перебігу першої половини вагітності у пацієток ОГ встановлено загрозу раннього викидня у 78,6% (77 випадків; p<0,05) жінок, при цьому стаціонарне лікування з приводу загрози переривання вагітності мало місце у 50,0% (49 випадків; p<0,05) жінок. Клінічні ознаки викидня, які супроводжувалися наявністю кров'янистих виділень, спостерігалися у 35,7% (35 випадків; p<0,05) вагітних. Загроза пізнього викидня супроводжувала перебіг гестації у 59,2% (58 випадків; p<0,05) жінок ОГ.

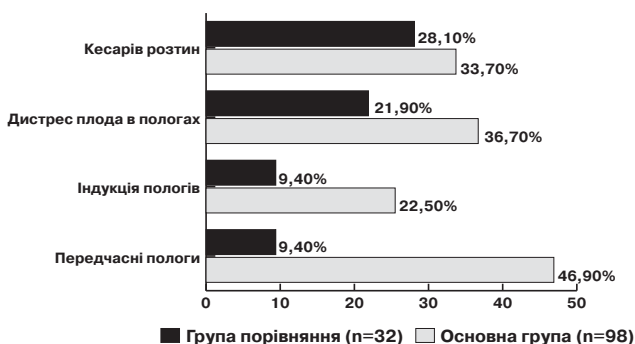
У ГП спостерігалася статистично вірогідна відмінність: загроза раннього викидня мала місце у 75,0% (24 випадки;



Мал. 2. Структура ускладнень перебігу першої половини вагітності у жінок досліджуваних груп



Мал. 3. Структура ускладнень перебігу другої половини вагітності у жінок досліджуваних груп



Мал. 4. Характеристика перебігу пологів у жінок досліджуваних груп

p<0,05) жінок, проте стаціонарного лікування потребували лише 18,7% (6 випадків; p<0,05) жінок, а загроза пізнього викидня спостерігалася у 9,3% (3 випадки; p<0,05) вагітних. Гіпертонус міометрія в ГП за даними УЗД спостерігався у 28,1% (9 випадків; p<0,05) жінок, ознаки відшарування хоріона та плаценти – у 15,6% (5 випадків; p<0,05), тоді як у ОГ ці показники склали 67,3% (66 випадків; p<0,05) та 22,4% (22 випадки; p<0,05) відповідно (мал. 2).

Аналізуючи перебіг другої половини вагітності у жінок ГП, встановлено значно менший відсоток загрози передчасних пологів ($p < 0,05$), преєклампсії ($p < 0,05$) та затримки внутрішньоутробного розвитку плода ($p < 0,05$) (мал. 3).

Щодо перебігу пологів, то у жінок ГП частота передчасних пологів ($p < 0,05$), дистресу плода під час пологів ($p < 0,05$) та індукції під час пологів ($p < 0,05$) була вірогідно меншою, ніж в ОГ (мал. 4).

Отже, аналіз стану матково-плацентарно-плодового комплексу у вагітних високого ризику ОГ свідчить про наявність тісного взаємозв'язку між показниками гуморальної регуляції функції плаценти, доплерометричних індексів кровотоку та внутрішньоутробним станом плода, що зумовлює правомірність дослідження внутрішньооплодової гемодинаміки у поєднанні з цитокіновим профілем та маркерами ендотеліальної дисфункції у якості прогностичних тестів для виявлення плацентарних порушень.

ВИСНОВКИ

Отже, у проведеному дослідженні виявлені наступні закономірності, що можуть використовуватись для прогнозування плацентарної дисфункції:

1. Одним із проявів плацентарної недостатності за дани-

Возможно ли прогнозирование плацентарной дисфункции?

С.И. Жук, Ю.Н. Мельник, Н.В. Пехньо

Цель исследования: изучение инициирующих механизмов развития нарушений плодово-плацентарных взаимоотношений для разработки прогностических критериев, тактики ведения беременности и родов у женщин высокого риска.

Материалы и методы. В период с 2013 до 2015 г. проведено комплексное обследование 334 беременных, которые в зависимости от особенностей течения беременности и родов были разделены на группы. В контрольную группу вошли 236 беременных с неосложненным течением гестационного периода, без морфологических признаков плацентарной дисфункции. В основную группу (ОГ) вошли 98 пациенток с осложненным течением беременности, у которых были выявлены нарушения плодово-плацентарных взаимоотношений, что подтверждалось морфологическим исследованием плацент в послеродовой период. В зависимости от вариантов течения гестационного периода беременные ОГ были разделены на подгруппы: подгруппа I – 31 беременная с признаками преэклампсии различной степени тяжести; подгруппа II – 33 беременные с клинико-морфологическими признаками плацентарной дисфункции, подгруппа III – 34 беременные с угрозой прерывания беременности и преждевременных родов. Кроме того, для оценивания эффективности прогнозирования и диагностики нарушений плодово-плацентарных взаимоотношений была выделена группа сравнения (ГП), в которую вошли 32 беременные с факторами риска возникновения плацентарной дисфункции, которым выполняли мониторинг беременности по предложенному алгоритму.

Результаты. Обнаружено, что одним из проявлений плацентарной дисфункции по данным высокочастотной доплерометрии является снижение индекса цереброплацентарного отношения ($p < 0,05$). У женщин с плацентарной недостаточностью установлена повышенная продукция эндотелина-1 ($p < 0,05$), достоверное снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста ($p < 0,05$) и плацентарного фактора роста ($p < 0,05$), увеличение содержания интерлейкина-1 β ($p < 0,05$) и уменьшение интерлейкина-3 ($p < 0,05$). Доказано, что при наличии плацентарной недостаточности и отсутствии эпизодов высокой вариабельности со значением STV ниже 4,0 необходимо досрочное родоразрешение.

Заключение. Предложенный мониторинг беременности с определением прогностических маркеров и динамическим контролем за состоянием плода позволяет прогнозировать развитие плацентарной дисфункции и снизить ее клинические проявления во время беременности в 2,5 раза, неблагоприятные исходы родов – в 1,7 раза.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, прогнозирование, эндотелин-1, фактор роста, интерлейкин, доплерометрия, кардиотокография.

ми высокочастотной доплерометрии – снижения индекса цереброплацентарного отношения ($p < 0,05$).

2. У жінок з порушенням плодово-плацентарних взаємовідносин зареєстровано підвищену продукцію ендотеліну-1 ($p < 0,05$) на тлі зниження рівня судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) ($p < 0,05$) та плацентарного фактора росту (ПФР) ($p < 0,05$), збільшення концентрації інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) ($p < 0,05$) та зменшення вмісту інтерлейкіну-3 (IL-3) ($p < 0,05$).

3. У випадку погіршення позаплацентарного кровотоку на тлі патологічних типів кардіотокограми, а саме – за відсутності епізодів високої варіабельності зі значенням STV нижче 4,0, необхідне дострокове розродження.

4. Розроблений моніторинг перебігу вагітності з визначенням прогностичних маркерів (ендотеліну-1, СЕФР, ПФР, IL-1 β та IL-3) на тлі динамічного контролю за станом плода за допомогою высокочастотної доплерометрії та автоматизованої кардіотокографії дозволяє прогнозувати розвиток плацентарної дисфункції та знизити її клінічні прояви у вигляді несприятливих наслідків для плода під час вагітності у 2,5 разу, пологів – в 1,7 разу та для новонародженого – у 2,7 разу за відсутності випадків ранньої неонатальної смерті.

Is it possible the prediction of placental dysfunction?

S.I. Zhuk, Yu.M. Melnik, N.V. Pehnio

The purpose of the study: the study of the initiating mechanisms of development of violations of the fetal-placental relationship to develop prognostic criteria, tactics of pregnancy and delivery in women at high risk.

Materials and methods. In the period from 2013 to 2015 a comprehensive examination of 334 pregnant women, which depending on the peculiarities of pregnancy and childbirth were divided into groups. The control group consisted of 236 pregnant women with uncomplicated gestational period, no morphological signs of placental dysfunction. The main group (OG) included 98 patients with a complicated pregnancy who had revealed violations of the fetal-placental relationship, which was confirmed by morphological examination of the placenta immediate postpartum period. Depending on options of course of gestation period pregnant OG were divided into subgroups: subgroup I – 31 pregnant signs of preeclampsia of different severity; subgroup II – 33 pregnant women with clinical and morphological signs of placental dysfunction, subgroup III – 34 pregnant women with threatened miscarriage and premature birth. In addition, to evaluate the effectiveness of prediction and diagnosis of disorders of fetal-placental relationship was highlighted in the comparison group (GP), which included 32 pregnant women with risk factors for placental dysfunction, which carried out the monitoring of the pregnancy by the proposed algorithm.

Results. Due to the datas of high-frequency dopplerometry was determined that decline of cerebro-placental index can be the sign of placental dysfunction ($p < 0,05$). At women with placental insufficiency the reliable increase of endothelin-1 ($p < 0,05$), decline of vascular endothelial growth factor ($p < 0,05$) and placental growth factor ($p < 0,05$), increase of interleukin-1 β maintenance ($p < 0,05$) and interleukin-3 reduction ($p < 0,05$) were set. It was proven that during placental dysfunction with an absence of high variability episodes and STV value less than 4,0 points immediate delivery was necessary.

Conclusion. It was developed the monitoring, that based on the prognostic markers determination and dynamic control of pregnancy and it allowed to predict placental dysfunction and decrease its clinical signs during pregnancy in 2,5 time and unfavorable delivery outcomes in 1,7 times.

Key words: placental dysfunction, prediction, endothelin-1, growth factor, interleukin, dopplerometry, cardiotocography.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика; Киевский городской родильный дом №2, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. E-mail: Zhuksvitlana@ukr.net

Мельник Юрий Николаевич – Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

Пехньо Надежда Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика; Киевский городской родильный дом №2, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода / И.В. Игнатко, М.А. Карданова, Ю.И. Толкач [и др.] // *Вопр. гинекол., акуш., перинат.* – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 36–46.
2. Зайналова С.А. Плацентарная недостаточность – вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии / С.А. Зайналова, С.П. Синчихин, Л.В. Степанян // *Астр. мед. журн.* – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 15–23.
3. Плацентарная недостаточность и состояние плацентарной области матки у беременных с преэклампсией / Г.Б. Безнощенко, Е.Н. Кравченко, Е.В. Рогова [и др.] // *Росс. вестн. акуш.-гинеко.* – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 4–8.
4. Elevated placenta growth factor levels in the early second-trimester amniotic fluid are associated with preterm delivery / H. Lee, J.Y. Kwon, S. Lee [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 20. – P. 3374–3378.
5. Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia / J.H. Southcombe, C.W. Redman, I.L. Sargent [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2015. – Vol. 181, N 3. – P. 480–490.
6. Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia / S. Triunfo, F. Crovetto, F. Crispi, [et al.] // *Placenta.* – 2016. – Vol. 42. – P. 44–50.
7. Bouzid A. Relevance of first trimester serum markers to predict pregnancy complications: A Tunisian preliminary study / A. Bouzid, A. Ayachi, H. Dhaoudi, [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2016. – Vol. 44, N 2. – P. 96–100.
8. Changes in uterine artery Doppler velocimetry and circulating angiogenic factors in the first half of pregnancies delivering small-for-gestational age neonates / S. Triunfo, F. Crovetto, V. Rodriguez-Sureda, [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2016. - <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15978/abstract>
9. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation / N. O’Gorman, D. Wright, A. Syngelaki, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, N 1. – P. 103–112.
10. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks’ gestation / A. Tsiakkas, Y. Saiid, A. Wright [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, N 1. – P. 87.
11. Komacki J. The use of Doppler in the second half of pregnancy / J. Komacki, J. Skrzypczak // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, N 8. – P. 626–630.
12. Kroener L. Predisposing Factors to Abnormal First Trimester Placentation and the Impact on Fetal Outcomes / L. Kroener, E.T. Wang, M.D. Pisarska // *Semin. Reprod. Med.* – 2016. – Vol. 34, N 1. – P. 27–35.
13. Rodriguez A. First-, Second-, and Third-Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction / A. Rodriguez, M.G. Tuuli, A.O. Odibo // *Clin. Lab. Med.* – 2016. – Vol. 36, N 2. – P. 331–351.
14. Van den Bosch T. Maximum Peak Systolic Velocity and Management of Highly Vascularized Retained Products of Conception / T. Van den Bosch, D. Van Schoubroeck, D. Timmerman // *J Ultrasound. Med.* – 2015. – Vol. 34, N 9. – P. 1577–1582.
15. Zhong Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis / Y. Zhong, F. Zhu, Y. Ding // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. – Vol. 15. – P. 191.

Статья поступила в редакцию 05.09.2016