

Ранні предиктори плацентарної дисфункції

Ю.М. Мельник¹, А.О. Шляхтіна²

¹Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті представлено предиктори прогнозування плацентарної дисфункції на ранніх термінах вагітності.

Мета дослідження: пошук прогностичних маркерів та критеріїв виникнення плацентарної недостатності на ранніх термінах гестаційного процесу для оптимізації перебігу вагітності та пологів з покращанням перинатальних наслідків. **Матеріали та методи.** Для вирішення поставленої мети у період з 2013 до 2015 р. було 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 увійшли 98 пацієнок з ускладненим перебігом вагітності, у яких були виявлені порушення плодово-плацентарних взаємовідносин, що підтверджувалося морфологічним дослідженням плацент у післяпологовий період.

Результати. Виявлено, що у жінок з плацентарною недостатністю у I триместрі вагітності спостерігався більш високий рівень інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та інтерлейкіну-3 (IL-3), ніж у здорових вагітних, а також наявний прямиий вірогідний кореляційний зв'язок між IL-1 β та пульсаційним індексом (PI) у спіральних ($r=0,84$) і маткових артеріях ($r=0,77$), зворотний кореляційний зв'язок між вмістом IL-3 та PI у термінальних гілках артерії пуповини ($r=-0,69$). Установлено наявність зворотного зв'язку між концентрацією ендотеліну-1, вмістом судинного ендотеліального фактора росту ($r=-0,87$) та плацентарного фактора росту ($r=-0,73$), а також прямого зв'язку між вмістом ендотеліну-1 та PI у спіральних артеріях ($r=0,89$), маткових артеріях ($r=0,83$) та термінальних гілках артерії пуповини ($r=0,79$).

Заключення. Отже, доведено, що ранніми предикторами плацентарної дисфункції можна вважати вміст ендотеліну-1, судинного ендотеліального фактора росту, плацентарного фактора росту, інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-3, а також показники пульсаційного індексу.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, предиктори, ендотелін-1, судинний ендотеліальний фактор росту, плацентарний фактор росту, інтерлейкіни, пульсаційний індекс.

Частота плацентарної дисфункції коливається від 20,0% до 50,0% залежно від факторів, що обтяжують вагітність [3].

Плацентарна недостатність значно впливає на рівень перинатальної смертності та захворюваності новонароджених, посідаючи перше місце з причини антенатальної загибелі плода та збільшуючись за поширеністю з 25,0% у II триместрі до 46,3% у III триместрі вагітності. З іншого боку, вивчення частоти та структури патології плаценти при материнських втратах свідчить, що плацентарна недостатність спостерігається у 94,4% випадків [7, 8].

До сьогодні пошук нових методів ранньої діагностики та прогнозування плацентарної дисфункції залишається одним із пріоритетних напрямків сучасного акушерства. З появою вчення про фактори росту (ФР), які впливають на морфологію плаценти, сформувався новий напрямок у вивченні порушень плодово-плацентарних взаємовідносин [12, 14]. Зокрема, Т.Н. Погорелова та співавтори фіксували дисбаланс ФР (судинного ендотеліального ФР – СЕФР, плацентарного ФР – ПФР) за плацентарної недостатності [1]. Доведено, що патоморфологія матково-плацентарних артерій при плацентарній дисфункції є

наслідком патологічної закладки на ранніх термінах вагітності за наявності неадекватної інвазії цитотрофобласта у ділянку плацентарного ложа з подальшою гестаційною перебудовою спіральних артерій, причому рівень ростових факторів має безпосередній вплив на цей процес [9].

Окрім того, на сьогоднішній день одним із важливих механізмів формування дисфункції плодово-плацентарних взаємовідносин є дисбаланс цитокінового статусу [4]. Слід відзначити, що мікроциркуляторні порушення з'являються вже у I триместрі вагітності, ще до появи клінічних ознак плацентарної недостатності. Багаточисленні дослідження дозволили отримати всебічні дані про стан матково-плодово-плацентарного комплексу. Зокрема, результати багатопроцентного проспективного дослідження вагітних засвідчили, що у випадку виявлення ознак двобічного порушення кровотоку у матковій артерії з одночасною верифікацією ангиогенного дисбалансу можливе прогнозування розвитку прееклампсії за 5 тиж до маніфестації її клінічних проявів. У той самий час, в літературі зустрічаються лише поодинокі дані, присвячені вивченню матково-плодово-плацентарної циркуляції у вагітних з I триместра гестації [11, 16].

Мета дослідження: пошук прогностичних маркерів та критеріїв виникнення плацентарної недостатності на ранніх термінах гестаційного процесу для оптимізації перебігу вагітності та пологів з покращанням перинатальних наслідків.

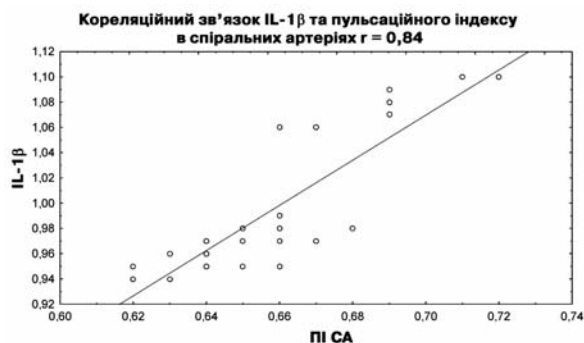
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети у період з 2013 до 2015 р. було 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 увійшли 98 пацієнок з ускладненим перебігом вагітності, у яких були виявлені порушення плодово-плацентарних взаємовідносин, що підтверджувалося морфологічним дослідженням плацент у післяпологовий період.

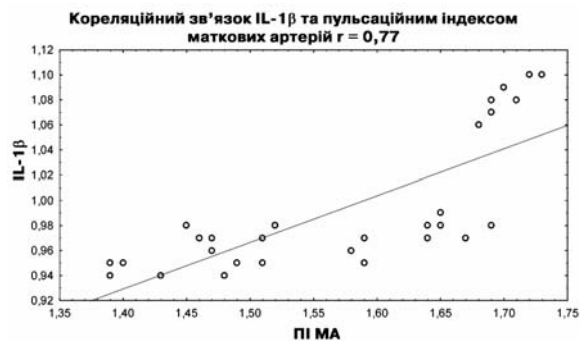
Дослідження рівня ендотеліну-1 та простагліну проводили імуноферментним методом із застосуванням реагентів «Biomedica» (Австрія) в I триместрі. Уміст ФР, а саме – СЕФР, ПФР та фактора некрозу пухлини (ФНП) у сироватці крові визначали імуноферментним методом тест-системою R&D Systems (Велика Британія) 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 кількісних *in vitro*-показників реактивами ELISA.

Доплерометричне дослідження проводили з використанням апарату PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE та оцінюванням як внутрішньо-плацентарного (у спіральних артеріях та термінальних гілках артерії пуповини), так і позаплацентарного кровотоку (у маткових артеріях). Як прогностичний критерій на ранніх термінах був обраний пульсаційний індекс (PI). Дослідження проводили, починаючи з 10–12-го тижнів вагітності.

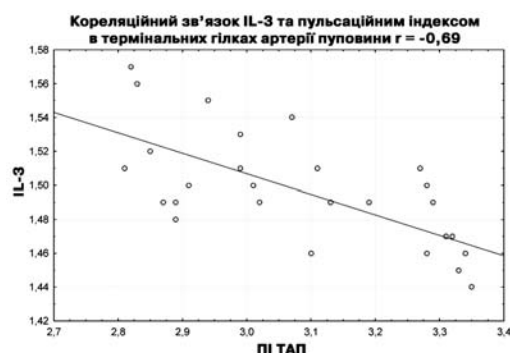
Кардіотокографічне дослідження проводили непрямим методом із зовнішнім розташуванням датчиків на передній черевній стінці жінки за критеріями DAWES\REDMAN зі встановленням короткої варіабельності (short-term variation –



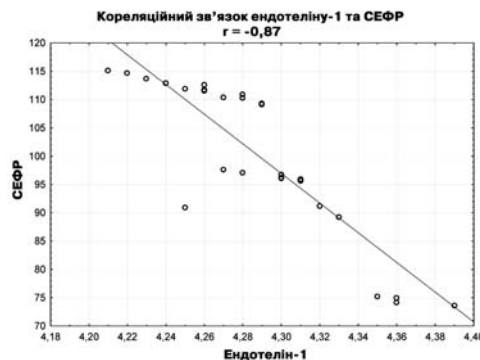
Мал. 1. Діаграма розсіювання залежності вмісту IL-1β від PI у спіральних артеріях



Мал. 2. Діаграма розсіювання залежності вмісту IL-1β від PI у маткових артеріях



Мал. 3. Діаграма розсіювання залежності вмісту IL-3 від PI в термінальних артеріях пуповини



Мал. 4. Діаграма розсіювання залежності вмісту сЕФР від рівня ендотеліну-1

STV). Вважали, 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 важкий 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» з визначенням основних варіаційних показників. 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 вивчення причинно-наслідкових взаємозв'язків, які впливають на формування плацентарної дисфункції, було проведено вивчення кореляційних взаємовідносин між маркерами ендотеліальної дисфункції, цитокінового профілю, показниками внутрішньо-плацентарної та позаплацентарної гемодинаміки, а також показниками реактивності серцевої діяльності плода у жінок з клінічно верифікованою плацентарною недостатністю.

У результаті, за наявності плацентарної дисфункції, у I триместрі вагітності встановлений прямий вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем прозапального інтерлейкіну-1β (IL-1β) та станом кровотоку в системі «мати–плацента–плід» (мал. 1–2).

При цьому вміст IL-1β верифікований на рівні $1,02 \pm 0,08$ пг/мл, PI у спіральних артеріях – $0,67 \pm 0,05$, у маткових артеріях – $1,56 \pm 0,17$, коефіцієнт кореляції визначений як $r = 0,84$ та $r = 0,77$ відповідно.

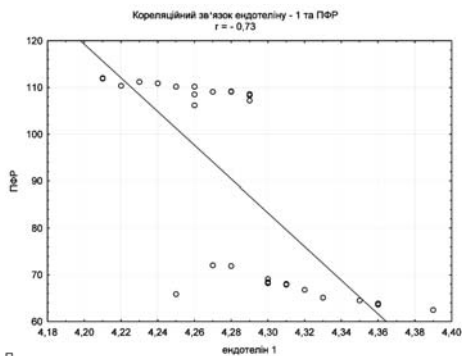
У той самий час, виявлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем протизапального інтерлейкіну-3 (IL-3) у жінок з встановленою плацентарною недостатністю, верифікованого як $1,53 \pm 0,09$ пг/мл, та PI в термінальних гілках артерій пуповини – $3,08 \pm 0,27$ ($r = -0,69$; мал. 3).

Збільшення контактів ендотелію з імунокомпетентними клітинами призводить до пошкодження ендотеліоцитів за типом імунного запалення та подальшого розвитку дисфункції ендотелію у вигляді дисбалансу ФР, посилення прокоагулянтної активності, тромбоутворення та прогресування гемодинамічних розладів у матково-плодово-плацентарному комплексі [6]. Як наслідок, у жінок з плацентарною недостатністю у даному дослідженні встановлено зниження синтезу сЕФР на тлі вірогідного підвищення вмісту ендотеліну-1. Верифіковано зворотний сильний кореляційний зв'язок між концентрацією ендотеліну-1 – $4,3 \pm 0,03$ пг/мл та вмістом сЕФР – $94,5 \pm 21,4$ пг/мл ($r = -0,87$; мал. 4). Подібні результати отримані під час аналізу співвідношення рівня ендотеліну-1 та вмісту ПФР – $87,2 \pm 24,8$ пг/мл у вагітних з ознаками плацентарної дисфункції ($r = -0,73$; мал. 5).

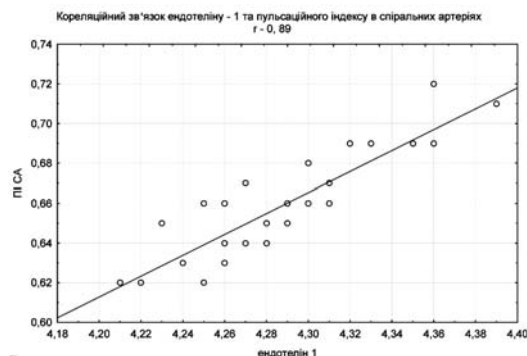
На тлі підвищення концентрації ендотеліну-1 порушується судинорохова функція ендотелію, внаслідок чого у відповідь на звичайні подразнення ендотелію відповідає вазоконстрикцією з порушенням кровотоку в матково-плодово-плацентарному комплексі, що доведено прямими сильними кореляційними зв'язками між вмістом ендотеліну-1 – $4,3 \pm 0,03$ пг/мл та PI у спіральних артеріях – $0,67 \pm 0,05$ ($r = 0,89$), маткових артеріях – $1,56 \pm 0,17$ ($r = 0,83$), а також у термінальних гілках артерій пуповини – $3,08 \pm 0,27$ ($r = 0,79$; мал. 7, 8).

За даними низки досліджень, порушення формування внутрішньо-плацентарної судинної системи у I триместрі періоду гестації призводить до підвищення периферійної резистентності плодово-плацентарного кровотоку зі змінами реактивності серцевої діяльності плода [5]. У даному дослідженні на користь цього факту свідчить наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку ($r = -0,71$) між PI у термінальних гілках артерій пуповини ($1,71 \pm 0,05$) та показником STV ($3,21 \pm 1,15$) у жінок з плацентарною дисфункцією (мал. 9).

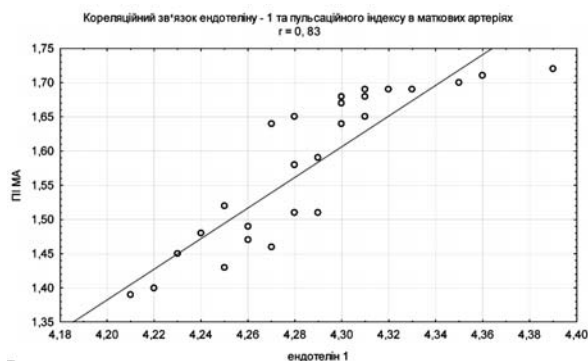
Отже, за наявності дисфункції ендотелію у вагітних має місце дисбаланс синтезу цитокінів IL-1β та IL-3 з порушенням



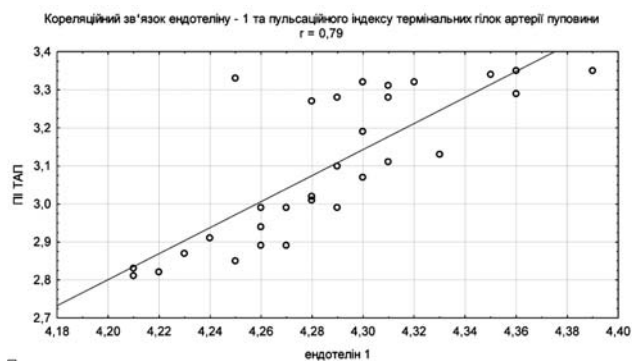
Мал. 5. Діаграма розсіювання залежності вмісту СПФР від рівня ендотеліну-1



Мал. 6. Діаграма розсіювання залежності вмісту ендотеліну-1 від ПІ у спіральних артеріях



Мал. 7. Діаграма розсіювання залежності вмісту ендотеліну-1 від ПІ в маткових артеріях



Мал. 8. Діаграма розсіювання залежності вмісту ендотеліну-1 від ПІ у термінальних гілках артерії пуповини

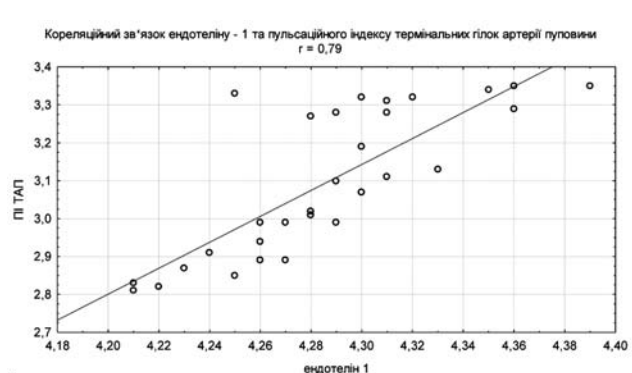
внутрішньо-плацентарної та позаплацентарної гемодинаміки з I триместра вагітності у результаті порушення процесу інвазії трофобласта, гестаційної перебудови спіральних артерій, зменшення кількості термінальних артерій з підвищенням резистентності у наведених судинах, що є факторами формування плацентарної недостатності. Невідповідність гестаційної перебудови міометральних сегментів спіральних артерій зумовлює вплив на судинний ендотелій, чутливість якого до вазомоторних агентів, а саме – підвищеного рівня ендотеліну-1, перешкоджає нормальному кровотоку у результаті вазоспазму з подальшим зниженням синтезу основних ФР, що спричинює зниження проліферації та міграції ендотеліальних клітин, патологічний ангиогенез та судинну проникність [13]. У результаті відбувається неповноцінна інвазія трофобласта, порушення формування матково-плацентарного комплексу, що призводить до зменшення плацентарного кровопостачання. Зниження швидкості кровотоку у міжворсинчастому просторі, особливо у поєднанні з порушенням синтезу та балансу простагландинів, зумовлює тромбоутворення, гіперкоагуляцію, підвищення в'язкості крові, відкладення фібрину, що поглиблює порушення мікроциркуляції та ішемію [2, 10].

Цитокиновий дисбаланс, ендотеліальна дисфункція з порушенням синтезу ФР та зниженням кровотоку в системі «мати-плацента-плід», маніфестуючи у I триместрі вагітності, прогресують у подальшому. З початком II триместра періоду гестації відбувається зниження позаплацентарного кровотоку з приєднанням порушень гемодинаміки плода, які реалізуються у вигляді порушень плодово-плацентарних взаємовідносин [10, 15].

ВИСНОВКИ

У статті представлено ранні прогностичні маркери порушень плодово-плацентарних взаємовідносин:

1. За наявності плацентарної дисфункції у I триместрі вагітності встановлено прямий вірогідний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$) між рівнем прозапального інтерлейкіну-1 β та



Мал. 9. Кореляційний зв'язок між STV та ПІ артерії пуповини у жінок з плацентарною дисфункцією

пульсативним індексом (ПІ) у спіральних ($r=0,84$) і маткових артеріях ($r=0,77$) системи «мати-плацента-плід».

2. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем протизапального інтерлейкіну-3 та ПІ у термінальних гілках артерії пуповини ($r=-0,69$; $p < 0,05$).

3. Доведено, що у жінок з плацентарною недостатністю існує зворотний зв'язок між концентрацією ендотеліну-1, вмістом судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) ($r=-0,87$; $p < 0,05$) та плацентарного фактора росту (ПФР) ($r=-0,73$; $p < 0,05$).

4. У вагітних з дисфункцією плаценти встановлено прямий зв'язок між вмістом ендотеліну-1 та ПІ у спіральних артеріях ($r=0,89$; $p < 0,05$), маткових артеріях ($r=0,83$; $p < 0,05$), а також у термінальних гілках артерії пуповини ($r=0,79$; $p < 0,05$).

Отже, ранніми предикторами плацентарної дисфункції можна вважати концентрації ендотеліну-1, СЕФР, ПФР, інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-3, показники ПІ спіральних артерій, термінальних гілок артерії пуповини та маткових артерій.

Ранние предикторы плацентарной дисфункции
Ю.М. Мельник, А.А. Шляхтина

В статье представлены предикторы прогнозирования плацентарной дисфункции на ранних сроках беременности.

Цель исследования: поиск прогностических маркеров и критериев возникновения плацентарной недостаточности на ранних сроках гестационного процесса для оптимизации течения беременности и родов с улучшением перинатальных исходов.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели в период с 2013 по 2015 г. было 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 вошли 98 пациенток с осложненным течением беременности, у которых были выявлены нарушения плодово-плацентарных связей, что подтверждалось морфологическим исследованием плацент в послеродовой период.

Результаты. Установлено, что у женщин с плацентарной недостаточностью в I триместре беременности наблюдается более высокий уровень интерлейкина-1β (IL-1β) и интерлейкина-3 (IL-3) в сравнении с физиологической беременностью, а также существует прямая достоверная корреляционная связь между IL-1β и пульсационным индексом (ПИ) в спиральных (r=0,84) и маточных артериях (r=0,77), обратная корреляционная связь между уровнем IL-3 и ПИ в терминальных ветках артерии пуповины (r=-0,69). Верифицирована обратная связь между концентрацией эндотелина-1, уровнем сосудистого эндотелиального фактора роста (r=-0,87) и плацентарного фактора роста (r=-0,73), а также прямая связь между содержанием эндотелина-1 и ПИ в спиральных артериях (r=0,89), маточных артериях (r=0,83) и терминальных ветках артерии пуповины (r=0,79).

Заключение. Таким образом, доказано, что ранними предикторами плацентарной дисфункции можно считать концентрацию эндотелина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста, плацентарного фактора роста, интерлейкина-1, интерлейкина-3, а также показатели пульсационного индекса.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, предикторы, эндотелин-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста, плацентарный фактор роста, интерлейкин, пульсационный индекс.

Early predictors of placental dysfunction
J. M. Melnik, A. A. Shlyahatina

The article presents the predictors of placental dysfunction on the early stage of pregnancy.

The objective: the search for prognostic markers and criteria for the occurrence of placental insufficiency in the early stages of the gestational process to optimize the pregnancy and labor with improved perinatal outcomes.

Patients and methods. To solve this goal in the period from 2013 to 2015 were conducted a comprehensive survey 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 study group included 98 patients with a complicated pregnancy who had revealed violations of the fetal-placental relations, which was confirmed by morphological examination of the placenta in the postpartum period.

Results. It was found that pregnant women with placental insufficiency in the first trimester of pregnancy have higher levels of interleukin-1β (IL-1β) and interleukin-3 (IL-3) in comparison with physiological pregnancy, as well as there is a direct significant correlation between IL-1β and pulsative index (PI) in the spiral (r=0.84) and uterine artery (r=0.77), and the inverse correlation between the level of IL-3 and PI in the terminal branches of the umbilical artery (r=-0.69). Verified an inverse relationship between the concentration of endothelin-1, the level of vascular endothelial growth factor (r=-0.87) and placental growth factor (r=-0.73), and also a direct link between the content of endothelin-1 and PI in spiral arteries (r=0.89), uterine artery (r=0.83) and the terminal branches of the umbilical artery (r=0.79).

Conclusion. Thus, it is proven that early predictors of placental dysfunction can be considered the concentration of endothelin-1, vascular endothelial growth factor, placental growth factor, interleukin-1, interleukin-3, and the indices of pulsative index.

Key words: placental dysfunction, predictors, endothelin-1, vascular endothelial growth factor, placental growth factor, interleukin, pulsative index.

Сведения об авторах

Мельник Юрий Николаевич – Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044)-411-91-55. E-mail: yrmelnik@gmail.com

Шляхтина Анастасия Александровна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: a.shluakhtina@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Погорелова Т.Н. Протеомный дисбаланс в плаценте при ее недостаточности / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, В.А. Линде // Рос. Вест. Акуш. Гинек. – 2014. № 14. № 2. – С. 9–13.
2. An EG-VEGF-dependent decrease in homeobox gene NKX3.1 contributes to cytotrophoblast dysfunction: a possible mechanism in human fetal growth restriction / P. Murthi, S. Brouillet, A. Pratt, [et al.] // Mol. Med. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 645–656.
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. Christians J.K. ADAM12 and PAPP-A: Candidate regulators of trophoblast invasion and first trimester markers of healthy trophoblasts / J.K. Christians, A.G. Beristain // Cell. Adh. Migr. – 2016. – Vol. 10, N 1–2. – P. 147–153.
7. 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.
8. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30–34 weeks’ gestation / A. Tsiakkas, Y. Saiti, A. Wright [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 215, N 1. – P. 87.
9. First trimester screening with specific algorithms for early and late onset fetal growth restriction / F. Crovetto, S. Triunfo, F. Crispi, [et al.] // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2016. – http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15879/abstract;jsessionid=1E067EED03F87534358072E4615D233A.f04t02
10. 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.
11. 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.
12. Lecarpentier E. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia / E. Lecarpentier, V. Tzatsaris // Ann. Endocrinol. – 2016. – Vol. 77, N 2. – P. 97–100.
13. Proteomic characterization of macro-, micro- and nano-extracellular vesicles derived from the same first trimester placenta: relevance for fetomaternal communication / M. Tong, T. Kleffmann, S. Pradhan, [et al.] // Hum. Reprod. – 2016. – Vol. 31, N 4. – P. 687–699.
14. 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.
15. 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.
16. 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 22.09.2016