

# Визначення діагностичних маркерів затримки росту плода у ранні терміни вагітності

Ю.П. Вдовиченко, В.О. Голяновський

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика  
(Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

Затримка росту плода (ЗРП) є причиною значного збільшення перинатальної смертності, перинатальної захворюваності і віддалених порушень розвитку новонароджених, дітей раннього віку, а також підвищення захворюваності дорослих. Провідне місце даної патології відводиться не випадково, оскільки, за даними різних авторів, пов'язана з нею частота перинатальних втрат становить від 19 до 287% і більше, рівень перинатальної захворюваності – від 58,7 до 88,0%.

**Мета дослідження:** визначення протягом I триместра вагітності певних сироваткових та ультразвукових маркерів, що дозволить покращити показники перинатальної захворюваності та смертності у жінок із ЗРП.

**Матеріали та методи.** Було проведено проспективне обстеження 102 вагітних у термінах гестації 11 тиж 0 днів – 13 тиж 6 днів, яке полягало у визначенні рівня асоційованого з вагітністю білка А плазми (РАРР-А), середнього об'єму тромбоцитів (СОТ) та проведення ультразвукового дослідження плаценти. Вагітні були розподілені на дві групи: основна група ( $n_1$ -52) та контрольна група ( $n_2$ -50). До основної групи входили жінки з низьким рівнем РАРР-А та змінами СОТ у бік їхнього збільшення. Саме ця група жінок більш вразлива, на наш погляд, щодо розвитку плацентарних порушень та виникнення ЗРП.

**Результати.** У цьому дослідженні рівні РАРР-А у 39 вагітної становили  $<0,5$  МоМ, а рівень СОТ у 36 випадках становив  $>10$  фл, що, згідно з літературними даними, можна використовувати як маркери раннього прогнозування ЗРП.

Ультразвуковий вигляд порушень першого етапу інвазії трофобласта описують як внутрішньо- та/або периплацентарні патологічні ділянки, які можна вважати причинами плацентарної недостатності, внаслідок якої виникає ризик розвитку ЗРП. За даними дослідження було встановлено високу специфічність та чутливість доплерометричних показників з визначенням індексів (PI та IR) у маткових артеріях.

**Заключення.** Результати дослідження засвідчили, що виконання скринінгу за детальним анамнезом та визначення рівня РАРР-А, СОТ і проведення ультразвукового дослідження протягом I триместра вагітності у жінок з ризиком розвитку ЗРП дає змогу проводити профілактичне лікування та спостереження за вагітністю і, отже, знизити неонатальну захворюваність і смертність.

**Ключові слова:** затримка росту плода, асоційований з вагітністю білок плазми А, середній об'єм тромбоцитів, ультразвукове дослідження.

## Determining diagnostic markers of intrauterine growth retardation in early pregnancy

Yu.P. Vdovichenko, V.O. Golyanovskyi

Intrauterine growth restriction is the cause of significant increases in perinatal mortality, morbidity and problems in the development of newborns and infants. The leading place of this pathology is not accidental, because according to various authors, the frequency of perinatal loss associated with it is from 19 to 287% and more, the level of perinatal morbidity - from 58.7 to 88.0%.

**The objective:** To determine certain serum and ultrasound markers during the first trimester of pregnancy and to improve the perinatal morbidity and mortality rate in women with intrauterine growth restriction.

**Materials and methods.** A prospective study of pregnant women in the gestation period of 11 weeks 0 days – 13 weeks 6 days, which was to determine the level of plasma protein A associated with pregnancy (PAPP-A), mean platelet volume (MPV), and ultrasound placenta examination. Pregnant women were divided into 2 groups: the main group ( $n_1$ -52) and the control group ( $n_2$ -50). The study group consisted of women with a low PAPP-A level and changes in the mean platelet volume towards their increase. It is this group of women that is more sensitive, in our opinion, for the development of placental disorders and the occurrence of fetal growth retardation.

**Results.** In this study, PAPP-A levels in 39 pregnant women were  $<0.5$  MoM, and WTO levels in 36 cases were  $>10$  fl, which, according to the literature, can be used as markers of early prediction of ZRP.

Ultrasound type of disorders of the first stage of trophoblast invasion is described as intra- and / or periplacental pathological areas, which can be considered the causes of placental insufficiency, which results in a risk of ZRP. According to the study, high specificity and sensitivity of Doppler parameters with the determination of indices (PI and IR) in the uterine arteries were established. Conclusions. The results of the study showed that performing a screening based on a detailed history and determining PAPP-A, MPV, and ultrasound examination at first trimester of pregnancy in women with the risk of IUGR allows for prophylactic treatment and monitoring of pregnancy and thus reduces neonatal morbidity and mortality.

**Keywords:** fetal growth retardation, intrauterine growth restriction, plasma protein A associated with pregnancy, mean platelet volume, ultrasound examination.

## Определение диагностических маркеров задержки роста плода в ранние сроки беременности

Ю.П. Вдовиченко, В.О. Голяновский

Задержка роста плода (ЗРП) является причиной значительного увеличения перинатальной смертности, перинатальной заболеваемости и отдаленных нарушений развития новорожденных, детей раннего возраста, а также повышения заболеваемости взрослых. Ведущее место данной патологии отводится не случайно, поскольку, по данным разных авторов, связанная с ней частота перинатальных потерь составляет от 19 до 287% и более, уровень перинатальной заболеваемости – от 58,7 до 88,0%.

**Цель исследования:** определение в I триместре беременности определенных сывороточных и ультразвуковых маркеров, что позволит улучшить показатели перинатальной заболеваемости и смертности у женщин с ЗРП.

**Материалы и методы.** Было проведено проспективное обследование беременных в сроке гестации 11 нед 0 дней – 13 нед 6 дней, включавшееся в определение уровня ассоциированного с беременностью белка А плазмы (РАРР-А), среднего объема тромбоцитов (СОТ) и проведения ультразвукового исследования плаценты. Беременные были распределены на две группы: основная группа ( $n_1$ -52) и контрольная группа ( $n_2$ -50). В основную группу входили женщины с низким уровнем РАРР-А и изменениями СОТ в сторону их увеличения. Именно эта группа женщин более чувствительна, на наш взгляд, к развитию плацентарных нарушений и возникновению ЗРП.

**Результати.** В этом исследовании уровни PAPP-A у 39 беременных составляли <0,5 МоМ, а уровень СОТ в 36 случаях составлял > 10 фл, что, согласно литературным данным, можно использовать в качестве маркеров раннего прогнозирования ЗРП. Ультразвуковой вид нарушений первого этапа инвазии трофобласта описывают как внутри- и/или периплацентарные патологические участки, которые можно считать причинами плацентарной недостаточности, в результате которой возникает риск развития ЗРП. По данным исследования было установлено высокую специфичность и чувствительность доплерометрических показателей с определением индексов (ПИ и ИР) в маточных артериях.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что выполнение скрининга по детальному анамнезу и определение уровня PAPP-A, СОТ и проведение ультразвукового исследования в течение I триместра беременности у женщин с риском развития ЗРП позволяет проводить профилактическое лечение и наблюдение за беременностью и, таким образом, снизить неонатальную заболеваемость и смертность.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, ассоциированный с беременностью белок плазмы А, средний объем тромбоцитов, ультразвуковое исследование.

Виявлення ризику виникнення затримки росту плода (ЗРП) у вагітних під час I триместра є важливою метою проведення досліджень у сучасному акушерстві. Відомо, що плоди з діагностованою ЗРП мають високий ризик перинатальної захворюваності та смертності від ускладнень, які можуть виникнути [1, 2, 3]. На сьогодні дискусійним залишається питання про доцільність пролонгації, дострокового розродження у разі розвитку субкомпенсованої ЗРП, внаслідок чого виникла необхідність виявлення ранніх і достовірних прогностичних діагностичних критеріїв розвитку ЗРП, що зумовлюють критичний стан плода [4–6].

У цьому контексті важливим є раннє визначення прогностичних маркерів ризику розвитку ЗРП. Метою скринінгу I триместра є моніторинг вагітних жінок групи ризику і, як наслідок, попередження передчасного і необгрунтованого вилучення здорового плода або затримки народження плода з не виявленим вчасно дистресом, що може призвести до його внутрішньоутробної загибелі.

Спочатку слід оцінювати прогностичні фактори ризику розвитку ЗРП. Таке оцінювання полягає у ретельному вивченні даних анамнезу на підставі прогностичних факторів ризику, які були виявлені раніше, результатів медичного обстеження, проведених УЗД та специфічних лабораторних тестів з метою встановлення наявності ЗРП. Тому велике значення надають визначенню у плазмі крові асоційованого з вагітністю білка PAPP-A та середнього об'єму тромбоцитів (СОТ) [7, 8, 9].

**PAPP-A** – високомолекулярний глікопротеїн, який виробляється у великій кількості трофобластом і надходить до материнської системи циркуляції. Концентрація його у сироватці крові матері зростає зі збільшенням терміну вагітності. За біохімічними властивостями PAPP-A відносять до металопротеаз. Він має здатність розщеплювати один із білків, що пов'язаний з інсуліноподібним фактором росту. Це сприяє підвищенню біодоступності інсуліноподібного фактора росту, який є важливим фактором розвитку плода під час вагітності. Припускають, що PAPP-A бере також участь у модуляції імунної відповіді материнського організму під час вагітності. Аналогічний білок у низьких концентраціях наявний також у крові чоловіків і невагітних жінок.

Низький рівень PAPP-A асоціюється з аномальною плацентациєю та ростом плода [10–15]. Низка серйозних клінічних досліджень свідчать про діагностичне значення PAPP-A у якості скринінгового маркера ризику виникнення хромосомних аномалій плода на ранніх термінах вагітності (у I триместрі), що є принципово важливим під час діагностики хромосомних аномалій. Рівень PAPP-A значно знижений за наявності у плода трисомії 21 (синдром Дауна) чи трисомії 18 (синдром Едвардса). Окрім того, цей тест інформативний також при оцінюванні загрози викидня та переривання вагітності на малих термінах.

**СОТ** – середній об'єм тромбоцитів – це показник аналізу крові, який оцінює скоріше якісні, ніж кількісні характеристики кров'яних тілець. Визначення цього показника входить у розгорнутий аналіз крові і позначається як MPV (Mean platelet volume).

Він допомагає визначити, наскільки активні і зрілі тромбоцити переважають у крові пацієнта. Це важливо у разі проблем зі згортанням крові, при кровотечах, схильності до тромбозів.

Тромбоцити мають різні стадії зрілості. Молоді клітини мають більший розмір, тому при переважанні молодих тромбоцитів середній об'єм буде підвищений. Старі тромбоцити мають менший розмір, тому об'єм у цьому випадку буде нижче норми. Залежно від того, які клітини крові переважають, буде змінюватися об'єм. На підставі цього показника можна зробити висновок про функціональність тромбоцитів. СОТ вимірюється у фемтолітрах (фл). Нормою вважається показник від 7,5 до 10 фл. Збільшення СОТ відображає посилену активацію тромбоцитів, яка може бути спричинена порушенням матково-плацентарного кровообігу та недостатньою інвазією трофобласта, не явно пов'язаною з ризиком виникнення преєклампсії (ПЕ) та ЗРП [11, 12].

**Мета дослідження:** визначення протягом I триместра вагітності певних сироваткових та ультразвукових маркерів, що дозволить покращити показники перинатальної захворюваності та смертності у жінок із ЗРП.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проспективне дослідження було проведено на базі Перинатального Центру м. Києва серед 102 жінок у терміні гестації 11 тиж 0 днів – 13 тиж 6 днів. За перебігом вагітності спостерігали у спеціалізованій жіночій консультації, а подальше розродження проводили у Перинатальному Центрі протягом 2016–2017 рр.

Вагітні були розподілені на дві групи:

- основна група – n<sub>1</sub>-52,
- контрольна група – n<sub>2</sub>-50.

До основної групи входили жінки з низьким рівнем PAPP-A та змінами СОТ у бік їхнього збільшення. Саме ця група жінок більш вразлива, на наш погляд, щодо розвитку плацентарних порушень та виникнення ЗРП.

До контрольної групи входили жінки з нормальними рівнями PAPP-A та СОТ і нормальним перебігом вагітності.

Протягом терміну вагітності жінкам основної та контрольної груп, які увійшли до дослідження, проводили пренатальний догляд:

- ультразвукове обстеження (на 12–13-у тижні – фетометрія та морфологія плода, розвиток плода та вигляд плаценти, на 22–24-у тижні – фетометрія та морфологія плода, доплерівське дослідження швидкості кровотоку у маткових артеріях; на 32–34-у тижні – дослідження показників стану плода повторювали залежно від стану плода і наявності захворювань, пов'язаних з вагітністю);
- лабораторні дослідження: розгорнутий аналіз крові, СОТ, рівні глюкози, сечовини, креатиніну, сечової кислоти, трансаміназ, антитіл проти токсоплазми, краснухи, герпесу, цитомегаловірусу (ЦМВ) у крові та аналіз сечі, повторюючи їх залежно від захворювання, пов'язаного з вагітністю;
- подвійний тест як частина біохімічного скринінгу (PAPP-A і бета-хоріонічний гонадотропін людини (В-НСГ).

Діагностичні критерії розвитку ЗРП у групах

Група	PAPP-A < 0,5 МоМ		СОТ > 10фл		УЗД кровотоку у маткових артеріях у І триместрі				ЗРП при народженні	
	Кількість	%	Кількість	%	PI > 1,34		IP > 0,65		Кількість	%
					Кількість	%	Кількість	%		
Основна, n <sub>1</sub> -52	39	75	36	69,2	33	63,4	31	59,6	42	80,7
Контрольна, n <sub>2</sub> -50	8	16	7	14	5	10	3	6	3	6

Метою дослідження було визначення PAPP-A, СОТ та ультразвукових плацентарних змін як потенційних предикторів ризику розвитку ЗРП.

Критеріями включення до дослідження були:

- Термін вагітності 11 тиж 0 днів – 13 тиж 6 днів, краніокаудальний розмір (КТР): 44,5–84,5 мм.
  - Нормальна фетометрія та морфологія плода.
- Критерії виключення:
- Результати подвійного тесту з високим ризиком трисомії 13, 18, 21.
  - Аномалії плода, діагновані за допомогою УЗД у І триместрі вагітності.
  - Генетичні аномалії, підтвержені хромосомним аналізом клітин, отриманих під час біопсії ворсин хоріона.
  - Багатоплідна вагітність.

Визначення рівня PAPP-A проводили під час біохімічного скринінгу І триместра на анеуплоїдію у разі КТР 44,5–84,5 мм. Результати були виражені у вигляді кратних медіан (МоМ). Вони були статистично значущими при 95% довірчому інтервалі. Для визначення статистичної значущості використовували критерій хі-квадрат. Були розраховані частоти та середні значення для кількісних та якісних визначень, а для перевірки кореляції між кількома змінними використовували тести Пірсона та Фермена. Різницю вважали статистично значущою у разі  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Це дослідження було проведено у групі зі 102 жінок, яким виконували спостереження за вагітністю та подальше розродження у Перинатальному Центрі м. Києва. Термін вагітності встановлювали за даними анамнезу, об'єктивного визначення

КТР під час першого ультразвукового дослідження – значення КТР становило від 44,5 до 84,5 мм. Групи дослідження були репрезентативні за віком, паритетом та станом гінекологічного та соматичного здоров'я. Середній вік вагітних в основній групі становив  $25,5 \pm 3,3$  року, а в контрольній групі –  $27,3 \pm 3,1$  року ( $p > 0,05$ ). Як в основній, так і в контрольній групі переважали жінки, які народжують вперше: 71,1% (37 випадків) та 64,0% (32 випадки) відповідно ( $p > 0,05$ ).

Під час медичного огляду та вивчення анамнезу в основній групі було встановлено наступні, пов'язані з вагітністю, порушення та фактори ризику розвитку ЗРП: залізодефіцитна анемія – у 9 випадках, тромбофілія – у 3 випадках, раніше наявна тромбоцитопенія – в 1 випадку, раніше наявна гіпертензія – в 11 випадках, паління – в 11 випадках.

Загальні дані результатів дослідження щодо діагностичних критеріїв ЗРП представлені у табл. 1.

У 52 вагітних основної групи, включених до дослідження, народилося 42 дитини з гіпотрофією та 10 – з нормальною масою тіла (рис. 1). Серед 42 випадків ЗРП у 39 пацієток показник PAPP-A у І триместрі становив  $< 0,5$  МоМ, що підтверджує статистично значущу кореляцію між рівнем PAPP-A матері та масою тіла дитини при народженні ( $p < 0,05$ ).

Для того, щоб оцінити прогностичну значущість PAPP-A щодо розвитку ЗРП, визначили чутливість та специфічність цього скринінгового тесту за критерієм хі-квадрат, який вважається «золотим стандартом» та є універсальним і має форму так званої таблиці «два на два». При побудові таблиці враховували результати тесту з визначенням рівня PAPP-A та наявності або відсутності ЗРП. За результатом обчислень було встановлено, що чутливість з визначенням рівня PAPP-A для діагностики ЗРП становила 92,8%, а специфічність – 89,3%. Отже, зважаючи на встановлену чутливість і специфічність

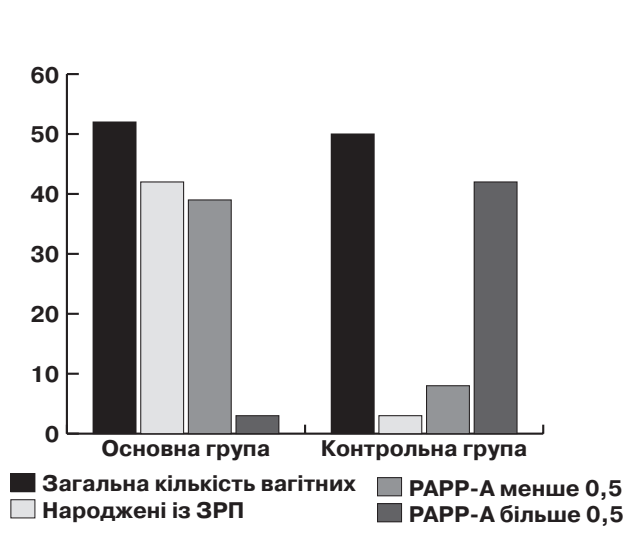


Рис. 1. Розподіл випадків ЗРП за масою тіла при народженні та рівнями PAPP-A

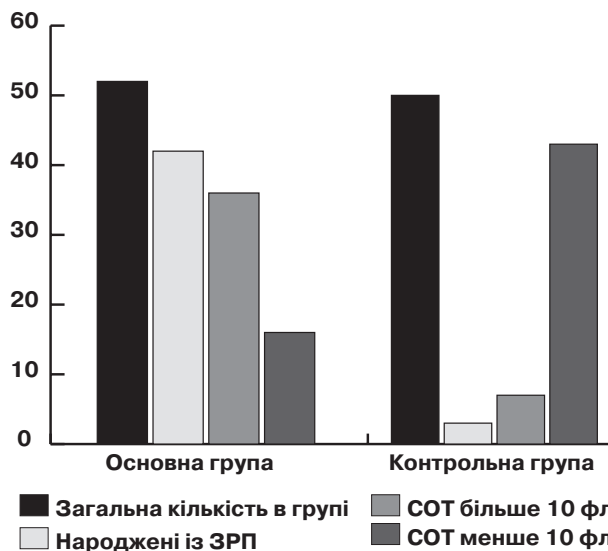


Рис. 2. Розподіл випадків ЗРП за масою тіла при народженні та СОТ

Показники кровотоку у вагітних із ЗРП

Досліджувана судина	Показник кровотоку	Групи вагітних			
		Норма	ЗРП 1-го ступеня	ЗРП 2-го ступеня	ЗРП 3-го ступеня
Маткова артерія	PI	1,34±0,05	1,43±0,04	1,52±0,03	1,63±0,44
	IP	0,65±0,03	0,43±0,04	0,68±0,03	0,78±0,03
Спіральні артерії	PI	0,44±0,02	0,62±0,02	0,71±0,03	0,75±0,03
	IP	0,30±0,02	0,35±0,01	0,39±0,02	0,42±0,03

даного тесту, можна стверджувати про високу прогностичну цінність розподілу випадків ЗРП за рівнями PAPP-A.

У 36 немовлят маса тіла при народженні була низькою, рівні СOT у I триместрі >10 фл (рис. 2). Було встановлено статистично значущу кореляцію між масою тіла при народженні та рівнем СOT у I триместрі вагітності ( $p < 0,05$ ).

Аналогічно було обчислено чутливість та специфічність тесту за рівнем СOT. Установлено, що чутливість тесту була 85,7%, а специфічність – 86,0%, що також свідчить про високу прогностичну цінність визначення СOT для діагностики ЗРП. Але порівнюючи ці два тести (визначення рівня PAPP-A та СOT), можна зробити висновок про дещо вищу прогностичну цінність визначення рівня PAPP-A для діагностики ЗРП порівняно з визначенням СOT.

Провідне місце у діагностиці ЗРП належить ультразвуковому дослідженню, яке дозволяє проводити динамічну фетометрію, діагностувати вади розвитку плода, оцінювати форму і ступінь тяжкості ЗРП. При фетометрії вимірюють біпаріетальний розмір головки плода (БПР), діаметр грудей (ДГ) і діаметр живота (ДЖ) та їхній обвід, довжину стегна. У ранніх термінах вагітності проведення ультразвукової біометрії дає можливість визначити куприково-тім'яний розмір (КТР). Використання сучасної ультразвукової апаратури, заснованої на ефекті Доплера, дозволяє оцінювати швидкість кровотоку у маткових і спіральних артеріях, магістральних судинах пуповини, порушення якого прямо пропорційні ступеню тяжкості плацентарної недостатності та ЗРП плода [16, 17].

Під час першого УЗД, яке виконували на 12–13-у тижні вагітності, також оцінювали ультразвукові структурні зміни плаценти (наявність децидуальної гематоми, ділянок ангіоматозної трансформації, ознак відшарування плаценти), що свідчить про порушення на початковому етапі інвазії трофобласта і, отже, можливий розвиток плацентарної недостатності та вірогідний ризик розвитку ЗРП. Такі зміни були виявлені у 25 випадках.

Велике значення в оцінюванні ступеня тяжкості порушень матково-плацентарної і плодової гемодинаміки має визначення індексу резистентності (IP) та пульсаційного індексу (PI) у маткових артеріях, починаючи з ранніх термінів вагітності (табл. 2) [18–20].

Дані індекси визначали за такими формулами:

$$PI = (C-A)/M,$$

де С – систолічна швидкість, А – максимальна діастолічна швидкість, М – середня швидкість кровотоку протягом всього циклу, та

$$IP = (C-A) / C.$$

Дефіцит кровопостачання у маткових артеріях може стати критичним і зумовити плацентарну недостатність, що буде виражатись клінічно у затримці росту плода і ознаках його гіпоксії. Найбільш вірогідною причиною підвищення резистентності судин у вагітних є гестоз, тому збільшення числових значень IP, PI у маткових артеріях може розглядатись як рання вірогідна ознака розвитку ЗРП.

За результатами даного дослідження було встановлено високу специфічність та чутливість доплерометричних показників з визначенням індексів (PI та IP) у маткових артеріях. Допплерометрична діагностика з визначенням зазначених

вище індексів дозволяє також з високим ступенем вірогідності прогнозувати розвиток ЗРП.

ЗРП є актуальною проблемою і предметом досліджень у сучасному акушерстві. На практиці ЗРП має статистичне визначення – це маса тіла або показники біометрії плода нижче 10-го перцентилі або на 2 значення нижче середнього показника гестаційного віку [3, 4]. За даними літератури, підвищення рівня PAPP-A не корелює з підвищеним ризиком акушерської патології, проте було встановлено, що рівень PAPP-A нижче 5-го перцентилі пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ЗРП [21].

Результати дослідження М. Kwіk у 894 жінок у I триместрі вагітності продемонстрували, що значення сироваткових рівнів PAPP-A <0,5 МоМ відповідають чутливості 33% та специфічності 89% при виявленні плодів з масою тіла, нижчою 10-го перцентилі. Низькі рівні PAPP-A побічно свідчать про аномалії плацентації, тобто плацентарну недостатність, яка впливає на ріст плода [8].

У даному дослідженні у 39 вагітних із ЗРП рівні PAPP-A становили <0,5 МоМ, що свідчить про статистично значущу кореляцію між ЗРП та рівнями PAPP-A.

Збільшення СOT свідчить про активацію тромбоцитів, спричинену недостатністю матково-плацентарного кровообігу – патофізіологічним механізмом, що впливає також на ріст плода. У даному дослідженні було встановлено, що 36 новонароджених мали низьку масу тіла, а рівень СOT у I триместрі становив >10 фл. Тобто ці дані відповідають значенням, наведеним у літературі [23].

Дослідження М. Kanakt-Pektas продемонструвало, що за рівнем СOT >10 фл можна передбачати ЗРП з чутливістю 82,4% і специфічністю 60% [22].

У цьому дослідженні рівні PAPP-P у 39 вагітної становили <0,5 МоМ, а рівень СOT у 36 випадках становив >10 фл, що, згідно з літературними даними, можна використовувати як маркери раннього прогнозування ЗРП.

Ультразвуковий вигляд порушень першого етапу інвазії трофобласта описують як внутрішньо- та/або периплацентарні патологічні ділянки, які можна вважати причинами плацентарної недостатності, внаслідок якої виникає ризик розвитку ЗРП. За даними дослідження було встановлено високу специфічність та чутливість доплерометричних показників з визначенням індексів (PI та IP) у маткових артеріях.

## ВИСНОВКИ

Проведенням комплексним дослідженням було встановлено, що визначення сироваткових маркерів (PAPP-A, середнього об'єму тромбоцитів, змін плаценти за ультразвукового дослідження та швидкості кровотоку у маткових артеріях) з встановленням індексу резистентності та пульсаційного індексу у ранні терміни вагітності може бути використано як надійні скринінгові тести виявлення випадків розвитку затримки росту плода (ЗРП).

Діагностика ЗРП у вагітних з високим ризиком розвитку цього ускладнення протягом I триместра вагітності потребує застосування комплексних профілактичних заходів та моніторингу цих випадків з метою зменшення захворюваності та смертності новонароджених. Це потребує проведення подальших досліджень.

## Відомості про авторів

**Вдовиченко Юрій Петрович** – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (067) 401-15-12

**Голяновський Володимир Олегович** – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Перинатальний Центр м. Києва, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (063) 254-02-40. E-mail: [vovikov21@yahoo.com](mailto:vovikov21@yahoo.com)

## Information about the author

**Vdovichenko Yurii P.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9 Dorogozhytska Str.; tel.: (067) 401-15-12

**Golyanovskyi Vladimir O.** – Cathedra of obstetrics, gynecology, perinatology Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Kyiv city Perinatal Center, 9 Dorogozhytska Str.; tel.: (063) 254-02-40. E-mail: [vovikov21@yahoo.com](mailto:vovikov21@yahoo.com)

## Сведения об авторах

**Вдовиченко Юрий Петрович** – Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 401-15-12

**Голяновский Владимир Олегович** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Перинатальный Центр г. Киева, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (063) 254-02-40. E-mail: [vovikov21@yahoo.com](mailto:vovikov21@yahoo.com)

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Baschat A.A., Galan H.L., Ross M.G., Gabbe S.G. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L., eds. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2012:chap.31.
- Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., et al. Fetal growth and development. In: Cunningham F.G., Leveno K.L., Bloom S.L., et al, eds. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010:chap 4.
- Holmes R.P., Soothie P.W. Intrauterine growth retardation (Review) // *Curr. Opin. in Obstet. And Gynecology*.- 2006. - Vol.8, №2.- P.148-154.
- Бунин А.Т. Синдром задержки развития плода: патогенез, клиника, диагностика и лечение / А.Т. Бунин, М.В. Федорова // *Акушерство и гинекология*.- 2005.- №7.- С.74-78.
- Дубосарська З.М. Сучасні методи діагностики затримки внутрішньоутробного розвитку плода. / З.М. Дубосарська // *Тези доповідей науково-практичної конференції акушерів-гінекологів України*. - Донецьк, 2004. - С. 69.
- Кулаков В.И. Пренатальная медицина и репродуктивное здоровье женщины / В.И. Кулаков // *Акушерство и гинекология*.-2007.-№5.- С.19-22.
- Carbone JF, Tuuli MG, Bradshaw R, Liebsch J, Odibo AO. Prenat Diagn. 2012 Aug;32(8):724-9. Efficiency of first-trimester growth restriction and low pregnancy-associated plasma protein-A in predicting small for gestational age at delivery.
- Kwik M, Morris J. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2003 Dec;43(6):438-42. Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome.
- Conde-Agudelo A, Papageorgiou AT, Kennedy SH, Villar J. BJOG. 2011 Aug Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis.
- Goetzinger K.R., Singla A., Gerkowicz S. et al. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 201 (4). – P. 412-416.
- Bersinger N.A., Odegard R.A. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2004. – Vol. 83. – P. 37-45.
- Waller O.K., Lustig L.S., Cunningham G.C. et al. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia, and placental complications // *Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 88 (5). – P. 816-822.
- Солуянова Л.А. Акушерские аспекты биохимического скрининга беременных на альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Л.А. Солуянова. – Пермь, 2007. – 25 с.
- Горин В.С., Серов В.Н., Жабин С.Г. Ассоциированный с беременностью протеин А в диагностике синдрома Дауна и других нарушений перинатального периода // *Акушерство и гинекология*. – 2000. – №2. – С. 3-5.
- 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. – Т. 10, №2. – С. 62-67.
- Бунин А.Т. Синдром задержки развития плода: патогенез, клиника, диагностика и лечение / А.Т. Бунин, М.В. Федорова // *Акушерство и гинекология*.- 2005.- №7.- С.74-78.
- Агеева М.И. Диагностическое значение доплерографии в оценке функционального состояния плода: Дисс. докт.мед.наук. – М., 2008
- Dugoff L., Lynch A.M. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 193. – P. 1208-1212.
- Pilalis A., Souka A.P., 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. – Vol. 29. – P. 135-140.
- Баркова С.Н. Значение доплерографии кровотока в венах плода при неосложненной беременности и при задержке внутриутробного развития плода: Дисс. канд. мед. наук. М., 1999. – 138 с.
- Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И., Мартынова И.В., Кирпикова Е.И. Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности на основании биохимического скрининга I триместра // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2011. – №1. – С. 18-21.
- Kanat-Pektas M, Yesildager U, Tuncer N, Arioz DT, Nadirgil-Koken G, Yilmazer M. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jul;40(7):1840-5. doi: 10.1111/jog.12433.
- Ureyen I, Ozyuncu O, Sahin-Uysal N, Kara O, Basaran D, Turgal M, Deren O. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Feb;30(4):471-474. Epub 2016 Apr 28. Relationship of maternal mean platelet volume with fetal Doppler parameters and neonatal complications in pregnancies with and without intrauterine growth restriction.

Статья надійшла до редакції 04.02.2021