

РОЛЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА И ПРЕЭКЛАМПСИИ

ROLE OF PRE-CONCEPTION PREPARATION IN THE PREVENTION OF FETAL GROWTH RETARDATION AND PREECLAMPSIA

**N. Kuneshko
A. Ershov
V. Kim
A. Buturlina**

Summary. A personalized approach aimed at leveling out the identified correctable disorders before pregnancy allows to reduce the incidence of gestational and perinatal complications, including fetal growth retardation and preeclampsia.

Keywords: Fetal growth retardation, preeclampsia, placental insufficiency, Dopplerography, pregravid preparation, hemostasis.

Кунешко Нарт Фарук

кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог,
Центр Планирования семьи и репродукции,
Департамент здравоохранения г. Москва,
Родильный дом №3, филиал 4
drnartfaruk@mail.ru

Ершов Антон Валерьевич

доктор медицинских наук, профессор,
Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
salavatprof@mail.ru

Ким Виктор Валерьевич

аспирант, Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова
Rikudo_96@mail.ru

Бутурлина Анастасия Олеговна

ординатор, Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова
Es.daj@yandex.ru

Аннотация. Персонализированный подход, направленный на нивелирование выявленных корригируемых нарушений до наступления беременности, позволяет снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений, в том числе задержки роста плода и преэклампсии.

Ключевые слова: задержка роста плода, преэклампсия, плацентарная недостаточность, доплерография, преграavidная подготовка, гемостаз.

Введение

Преграavidная подготовка представляет собой комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на оценку имеющихся факторов риска и их устранение или уменьшение их влияния с целью минимизации гестационных и перинатальных осложнений [1, 2].

У женщин с соматическими заболеваниями и осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом преграavidная подготовка имеет наиболее важное значение для успешного зачатия, нормального течения беременности и рождения здорового ребёнка [3, 4]. Согласно статистическим данным, в Российской Федерации ежегодный уровень рождаемости в среднем составляет порядка 1,2–1,5 миллионов детей, при этом примерно 60–150 тысяч детей рождается с задержкой роста плода (ЗРП), что составляет примерно 10–15 % [5]. У женщин с предшествующей беременностью, закон-

чившейся рождением ребенка со ЗРП, риск рецидива составляет от 20 до 30 %, но отсутствуют эффективные профилактические стратегии. Кроме того, отсутствует специфичная медикаментозная терапия для предотвращения ЗРП [6]. Задержка роста плода может приводить к нарушению адаптации, снижению сопротивляемости организма, значительным отклонениям физического, соматического и нервно-психического развития в ранний и отдаленный постнатальный период. Кроме того, задержка роста плода ассоциирована с развитием ряда гормонально-метаболических и сердечно-сосудистых нарушений во взрослом возрасте, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, ожирение [7]. Именно поэтому, при наличии у женщины высокого риска плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преэклампсией подготовка к будущей беременности является важным мероприятием. Преграavidная подготовка должна носить персонализированный характер в зависимости от имеющейся патологии [8, 9, 10].

Известно, что имплантация и последующее развитие эмбриона определяются, в том числе, сосудистым фактором и состоянием гемостаза [11, 12]. Поэтому нормализации показателей свертывающей системы крови и улучшения реологических параметров в маточных артериях — необходимая часть прегравидарной подготовки у пациенток с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом [8, 13]. С целью нормализации маточного кровотока и улучшения исходов беременности одни авторы рекомендуют низкие дозы аспирина [14]; другие — витамины D [15] и E [16], нормализующие состояние эндотелия сосудов.

В последние годы для улучшения реологических свойств крови в прегравидарную подготовку все чаще включается антиагрегантная и антикоагулянтная терапия [17]. Низкомолекулярные гепарины оказывают антиапоптотический эффект на клетки трофобласта [18], ингибируют систему комплемента, подавляют активность провоспалительных цитокинов, воздействуя на синцитиотрофобласт и эндотелий сосудов [19], увеличивают сосудисто-эндотелиальный и плацентарный факторы роста [20].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности прегравидарной подготовки и динамического ведения пациенток с высоким риском развития плацентарной недостаточности и синдрома задержки внутриутробного роста плода.

Материалы и методы

Выполнено обсервационное одноцентровое проспективное выборочное неконтролируемое исследование 278 беременных женщин, обратившихся за медицинской помощью в связи с высоким риском развития синдрома задержки роста плода. Среди них 87 женщин имели в анамнезе как минимум одну беременность, во время которой был установлен диагноз «задержкой роста плода, или преэклампсией» средней или тяжелой степени. Эти женщины составили основную группу и прошли программу прегравидарной подготовки к настоящей беременности. Еще 191 пациентка поступила под наблюдение в период от 16 до 24 недель беременности взяли с наличием факторов среднего или высокого риска развития задержки роста плода и преэклампсии. Эти пациентки составили группу сравнения. Контрольную группу составили 112 здоровых женщин без отягощенного акушерского анамнеза с одноплодной, физиологически протекающей беременностью.

Критерии включения в исследования: возраст от 22 до 32 лет, одноплодная самостоятельно наступившая беременность, отсутствие мутации генов гемостаза, отсутствие обострения или декомпенсации хронических заболеваний, хирургических вмешательств, добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Дополнительными критериями для включения пациенток в основную группу и группу сравнения служило наличие факторов риска развития плацентарной недостаточности, задержки роста плода и преэклампсии, к которым относили: осложнения настоящей беременности (угроза прерывания, ранний токсикоз); отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, внутриутробное инфицирование, перинатальные потери); отягощенный гинекологический анамнез (воспалительные заболевания, нарушения менструального цикла); экстрагенитальная патология (анемия, заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, почек); вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем); метаболический синдром, ИМТ > 28.

Прегравидарная подготовка включала три ключевых ступени: прегравидарное консультирование, обследование и лечебно-профилактические мероприятия в соответствии выявленными нарушениями. Прегравидарное консультирование начинали за 3–6 месяцев до планируемого зачатия, проводили детальный сбор анамнеза, оценку соматического здоровья женщины, специальное акушерско-гинекологическое обследование, лабораторные клинические исследования, а также консультации смежных специалистов для комплексной оценки репродуктивного здоровья.

Всем пациенткам основной группы было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза на 5–7-й и 19–24-й дни менструального цикла, доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях. Лечебно-профилактические мероприятия проводились по индивидуальному плану с учетом выявленных факторов риска у каждой конкретной пациентки и включали модификацию образа жизни (отказ от курения, употребления алкоголя, умеренные физические нагрузки, коррекцию веса, соблюдение режима дня), полноценное питание и дотацию витаминов и минералов, компенсацию имеющихся соматических заболеваний и санацию очагов генитальной и экстрагенитальной инфекции, нормализацию менструального цикла, коррекцию нарушений в системе гемостаза. В качестве антикоагулянта назначали фраксипарин в суточной дозе 0,3–0,6 мл курсами по 5–10 дней в зависимости от массы тела, выраженности нарушений и темпа нормализации показателей системы гемостаза. В качестве антиагреганта назначали дипиридамол в дозе 25–75 мг 3 раза в день курсом 21 день.

Прегравидарная подготовка проводилась под контролем клиничко-лабораторных исследований. Эффективность терапии оценивалась на основании нормализации соответствующих показателей.

Ведение пациенток с высоким риском ЗРП и преэклампсии основывали на Клинических рекомендациях.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 12.0. В связи с тем, что распределение количественных признаков отличалось от нормального, для сравнения групп использовали критерий Манна-Уитни, а данные представляли как медиану и интерквартильный размах. Для категориальных переменных строили таблицы сопряженности и применяли Хи-квадрат (χ^2). При ожидаемых частотах меньше 5 дополнительно использовали двусторонний точный критерий Фишера. Для исключения ошибки множественных сравнений трех групп использовали поправку Бонферрони, уровень критической значимости определен как $p < 0,017$.

Результаты

На начало исследования частота осложнений акушерско-гинекологического анамнеза (медицинские аборт, самопроизвольное прерывание беременности, неразвивающаяся беременность, нарушения менструального цикла, пороки развития и воспалительные заболевания половых органов) и соматической патологии (заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия и артериальная гипотония) статистически значимо не отличалась в группах. Среди факторов риска наиболее часто в основной группе и группе сравнения встречался ранний токсикоз беременных — у двух из пяти беременных. В контрольной же группе он отмечался у каждой четвертой пациентки. На втором месте — анемия, на третьем — острые респираторные вирусные инфекции во время беременности, а также кольпит и цервицит. За счет проведения прегравидарной подготовки удалось снизить частоту анемии в основной группе на 38,9 %, частоту женщин с ожирением и предожирением на 49,5 %, количество курящих женщина на 86,1 %, частоту ОРВИ во время беременности на 50,4.

У большинства беременность протекала с осложнениями разной степени выраженности. В первом триместре статистически значимых отличий между основной группой и группой сравнения не было, однако ранний токсикоз в этих группах отмечался в 1,6 и 1,7 раза чаще по сравнению с контрольной группой, а угроза самопроизвольного выкидыша — в 2,2 и 2,3 раза чаще.

Во втором триместре у 85 беременных исследуемых групп (21,8 %) появлялись симптомы преэклампсии и у 74 (19 %) — плацентарной недостаточности. Наибольшая их частота регистрировалась в группе сравнения: в 1,8 и 2,1 раз по сравнению с основной группой и в 2 и 2,5 раза по сравнению с контрольной группой соответственно. Статистически значимых различий по данным параметрам между основной и контрольной группой не установлено, а угроза самопроизвольного выкидыша в контрольной группе была в 9,7 раз выше по сравнению с основной.

В третьем триместре у 97 беременных (24,9 %) отмечалась угроза преждевременных родов, потребовавшая медикаментозной терапии. В основной группе это осложнение встречалось на 43,4 % реже и статистически значимо не отличалось от показателя контрольной группы. Преэклампсия осложнила течение беременности у 57 (14,6 %) пациенток, плацентарная недостаточность — у 41 (10,5 %). В 53 (13,6 %) случаях на фоне этих осложнений появились признаки гипоксии и внутриутробной задержки роста плода, что, при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии, потребовало досрочного родоразрешения. Наиболее высокие показатели по частоте и степени выраженности данных осложнений регистрировались в группе сравнения, в основной группе они были реже на 48,2 %, 49 и 69,3 % и не отличались от показателей контрольной группы. Таким образом, прегравидарная подготовка и активное ведение беременных с высоким риском развития задержки роста плода и преэклампсии позволили значительно снизить частоту осложнений беременности.

Особое внимание уделяли изучению параметров гемостаза. Во втором триместре у отмечалась тенденция к гиперкоагуляции: количество тромбоцитов в группе сравнения было на 5,6 % больше по сравнению с аналогичным показателем основной группы и на 8,8 % — контрольной группы; сумма активных форм тромбоцитов на 21,9 и 27,5 % соответственно; уровень фибриногена на 8,9 и 10,3 %; уровень D-димера II — на 8,7 и 9,6 %; а АЧТВ ниже на 8,5 и 9,7 % соответственно.

В III триместре явления гиперкоагуляции усиливались. Так, количество тромбоцитов в группе сравнения на 11,6 % превышало аналогичный показатель основной группы и на 13,7 % — контрольной; уровень фибриногена на 9,6 и 12,2 % соответственно; уровень D-димера — на 28,4 и 32,9 % соответственно; АЧТВ было ниже на 7,7 и 13 % соответственно. Статистически значимых отличий между показателями основной и контрольной группы не установлено. Таким образом, в основной группе пациенток, прошедших прегравидарную подготовку и состоявших под постоянным диспансерным наблюдением с коррекцией гемостаза в период плацентации, во время первой (5–8 недель) и второй волны (16–18 недель) инвазии трофобласта, удалось нивелировать развитие вторичной тромбофилии, показатели гемостаза на протяжении всей беременности статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы. У пациенток группы сравнения, поступивших под наблюдение в период от 16 до 24 недель беременности, выявлялись признаки гиперкоагуляции, активации тромбоцитов, начальные признаки ДВС-синдрома, что потребовало назначения антикоагулянтов, антиагрегантов, витаминных комплексов, препаратов, укрепляющих сосудистую стенку.

Совместно с мониторингом показателей гемостаза и выявлением тромбофилии, проводилось доплеро-метрическое исследование беременных пациенток. Установлено, что наибольшие показатели, свидетельствующие о нарушении маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока, были характерны для группы сравнения — у женщин, поступивших под наблюдение во II триместре: в левой маточной артерии систоло-диастолическое отношение было выше на 32,1 % по сравнению с показателем в основной группе и на 30,7 % по сравнению с показателем в контрольной группе, индекс резистентности — на 43,1 и 46 %, пульсационный индекс — на 26,3 и 25 % соответственно; в правой маточной артерии — на 29,7 и 30,4 %, 36,5 и 39,2 %, 26 и 27,4 % соответственно; в артериях пуповины — на 7,6 и 8,2 %, 19,4 и 22,9, 13,4 и 12,6 % соответственно. Статистически значимых отличий между основной и контрольной группами не выявлено.

В сроке 36–37 недель всем беременным была проведена контрольная доплерометрия маточных артерий и артерии пуповины. Статистически значимых отличий между группами не выявлено, однако в группе сравнения показатели оставались повышенными. Так, в левой маточной артерии систоло-диастолическое отношение было выше на 9,5 % по сравнению с показателем в основной группе и на 10,8 % по сравнению с показателем в контрольной группе, индекс резистентности — на 12,2 и 17 %, пульсационный индекс — на 20 и 17,4 % соответственно; в правой маточной артерии — на 3,9 и 4,2 %, 2,0 и 4,2 %, 6,4 и 8,7 % соответственно; в артериях пуповины — на 4,0 и 8,3 %, 1,7 и 3,4, 5,9 и 4,7 % соответственно.

В нашем исследовании случаев перинатальной и материнской смертности не наблюдалось. У 65 женщин (16,7 %) роды произошли преждевременно. 2/3 данных случаев зафиксировано в группе сравнения. Несмотря на то, что в большинстве случаев роды прошли через естественные родовые пути, каждой четвертой пациентке потребовалось оперативное родоразрешение путем кесарева сечения, причем в группе сравнения на 82,1 % чаще ($p=0,0075$) по сравнению с основной группой и в 5,3 раза по сравнению с контрольной группой, что может быть связано с появлением гемодинамических нарушений и признаков задержки внутриутробного роста плода.

Наименьшие вес и рост новорожденных зафиксированы в группе сравнения: 2630 (2155; 2995) грамм и 47 (44; 50) см, в основной группе они были больше на 24 и 6,4 %, в контрольной группе — на 33,2 и 10,6 % соответственно. Синдром задержки внутриутробного роста плода диагностирован только среди новорожденных основной группы и группы сравнения, причем в группе сравнения в 2 раза чаще относительно основной группы (51 случай (26,7 %) против 12 (13,8 %)). Показатель

эффективности проводимых мероприятий в отношении профилактики развития синдрома задержки внутриутробного роста плода составил для основной группы 72,4 %, для группы сравнения — 46,6 %.

Обсуждение

Согласно данным литературы, адекватная прегравидарная подготовка позволяет снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений [23], однако схемы ее не регламентированы и часто носят эмпирический характер, что побуждает исследователей к проведению дальнейших научных изысканий в этой области и обуславливает цель данной работы. Для определения значимости прегравидарной подготовки в профилактике развития задержки роста плода, преэклампсии и улучшения перинатальных исходов нами проанализированы истории болезни и родов 278 пациенток с высоким риском плацентарной недостаточности.

Для прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода и преэклампсии, на наш взгляд, помимо генетических, лабораторных и ультразвуковых маркеров особое внимание следует уделять акушерскому анамнезу: рождение в предыдущие беременности детей с задержкой роста плода и преэклампсией является показанием для дополнительного обследования и прегравидарной подготовки пациенток, планирующих беременность с целью минимизировать влияние факторов риска [24].

Пациентки основной группы, имеющие в анамнезе беременность, осложненную задержкой роста плода и преэклампсией, прошли прегравидарную подготовку, включающую модификацию образа жизни и профилактическое лечение, а также антикоагулянтную терапию в минимальной профилактической дозе. Статистически значимых различий по показателям гемостаза и доплерометрии в сравнении с контрольной группой на протяжении беременности выявлено не было. Задержка роста плода в этой группе диагностирован в 13,8 % случаях.

У пациенток группы сравнения с факторами высокого риска развития задержки роста плода и преэклампсии, поступивших под наше наблюдение на сроке 16–24 недель, после начала медикаментозной терапии появилась тенденция к нормализации показателей активации системы гемостаза и доплерометрии, однако они не достигли нормальных значений вплоть до родов. Задержка роста плода в этой группе диагностирован в 26,7 % случаях, что почти в 2 раза чаще ($p=0,02$) по сравнению с группой, прошедшей прегравидарную подготовку.

Лечебно-профилактические мероприятия с учетом выявленных факторов риска у каждой конкретной пациентки включали компенсацию имеющихся у женщины

соматических заболеваний и санацию очагов генитальной и экстрагенитальной инфекции, отказ от пассивного и активного курения, рациональное питание, дотацию нутриентов посредством использования витаминно-минеральных комплексов, коррекцию нарушений гемостаза посредством антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Модификация образа жизни с исключением вредных привычек является ключевой в профилактике ЗРП [25]. Наблюдение при беременности у пациенток высокого риска может состоять в проведении динамического ультразвукового исследования с доплерометрией кровотока, сроки и частота которого определяются клинической тяжестью. После постановки диагноза ЗРП основная стратегия ведения состоит в тщательном наблюдении и своевременном родоразрешении [6].

Савельева Г.М. с соавторами оценили роль прегравидарной подготовки в профилактике преждевременных родов. После анализа лабораторных показателей и данных доплерометрического обследования маточного кровотока для каждой пациентки был разработан индивидуальный план подготовки к предстоящей беременности, включающий терапию дезагрегантами и/или антикоагулянтами, гормональную поддержку, коррекцию выявленных нарушений маточного кровотока. Авторы продемонстрировали, что в результате проводимых мероприятий у 90,2 % пациенток настоящая беременность протекала без тяжелых осложнений и завершилась своевременным рождением здоровых детей с нормальными массо-ростовыми показателями, что указывает на важность восстановления физиологического кровообращения в маточных артериях на этапе прегравидарной подготовки [13].

Денисова Т.Г. Васильева Э.Н. Портнова Е.В. изучили возможности медикаментозной профилактики синдрома задержки внутриутробного роста плода, которая заключалась в дополнительном приеме беременными женщинами препаратов в течение 10–14 дней в сроки 14–16, 20–24, 30–34 недели гестации. Медикаментозное лечение включало: прогестерон микронизированный по 200 мг интравагинально 2 раза в день с момента первой явки до 18 недель гестации, комплекс комбинированный поливитаминный с микро- и макроэлементами, йодид калия по 200 мг в сутки, комплекс омега-3 по 1 таблетке 2 раза в день, сухой водный экстракт свежих листьев артишока по 2 таблетки 3 раза в сутки, левокарнитин по 8 капель 3 раза в день, комбинированный препарат, включающий этофиллин, этамиван и гексобендин. При УЗИ на сроке 32–34 недели беременности у 88% женщин основной группы, предполагаемая масса плода составила 2470 ± 120 г. ЗРП, асимметричная форма, 1 ст. была выявлена у 8 беременных (8 %), которые госпитализировались в стационар для лечения: депротенинизированный гемодериват из телячьей крови с низкомолекулярными пептидами и дериватами нуклеино-

вых кислот 5,0 в/в, дипиридамола по 25 мг 3 раза в день перорально, тиамин пирофосфат 100 мг в/в, надропарин кальция 0,3 п/к. Масса тела при рождении у детей от женщин, получавших медикаментозную профилактику и лечение, в 90 % случаев превысила 3100 г, все дети родились без признаков внутриутробной задержки роста. В группе женщин, не получавших медикаментозного лечения, треть детей родились с массой тела менее 3000 г и признаками задержки внутриутробного роста 1–2 степени [27].

Сафарова Г.А. с соавторами сравнили течение и исход беременности у двух групп женщин с неразвившейся беременностью в анамнезе: прошедших прегравидарную подготовку и отказавшихся от таковой. Прегравидарная подготовка 42 женщин включала модификацию образа жизни, полноценное питание с дотацией витаминов и микроэлементов, санацию очагов инфекции, лечение соматических заболеваний, а также коррекцию выявленных нарушений гемостаза. Показано, что повторная неразвившаяся беременность возникла в одном случае, а частота осложнений беременности была ниже по сравнению с женщинами, не прошедшими прегравидарную подготовку, где неразвившаяся беременность наблюдалась в 4 случаях из 50. Задержка роста плода по гипотрофическому типу I–II степени зарегистрирована у 10,9 % новорожденных, матери которых не получали патогенетически обоснованную прегравидарную подготовку [28].

Белинина А.А. с соавторами продемонстрировали, что индивидуальная прегравидарная подготовка пациенток группы высокого риска развития тяжелой преэклампсии позволяет предупредить ее развитие в 40% случаев, уменьшить тяжесть ее проявления в 60% случаев при снижении частоты оперативных родоразрешений в три раза. Прегравидарная подготовка у пациенток группы риска развития тяжелой преэклампсии позволяет сократить перинатальные потери и тяжелые поражения центральной нервной системы у новорожденных [29].

Атабаева Х.П. также проанализировала роль прегравидарной подготовки у женщин с преэклампсией во время предыдущей беременности. Автор продемонстрировала, что патогенетически обоснованная профилактика с использованием низкомолекулярных гепаринов, витаминов и антиоксидантов с ранних сроков беременности и в фертильном цикле позволила улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы у беременных [30].

Папышева Е.И. установила, что проведение прегравидарной подготовки с включением вазоактивной терапии в 66,7 % случаев способствует нормализации внутриматочного кровообращения, а в 33,3 % — существенному улучшению у пациенток с легкими и умеренными нару-

шениями гемодинамики, что снижает риск развития плацентарной недостаточности, ЗРП и преэклампсии [31].

Заключение

Изучение системы гемостаза на этапе планирования беременности или на ранних сроках, выявление отклонений и своевременная их коррекция позволяет снизить частоту развития плацентарной недостаточности. Основные мероприятия по коррекции гемостаза включают превентивную коррекцию нарушений гемостаза в динамике менструального цикла, в котором планируется зачатие; использование либо монотерапии, либо комплекса препаратов, в зависимости от варианта установленной тромбофилии; продолжение превентивной коррекции в динамике беременности под контролем лабораторных показателей гемостазиограммы до родоразрешения.

Использование доплерографии у данной категории пациенток начиная со II триместра способствует раннему выявлению гемодинамических нарушений. Изменение доплеровских показателей кровотока в артериях пуповины и грудном отделе аорты, централизация кровотока позволяют своевременно выявить гипоксию плода, начать мероприятия по ее коррекции, профилактировать ишемию центральной нервной системы и неврологические нарушения новорожденных и пролонгировать беременность до ее успешного завершения.

Таким образом, персонализированный подход, направленный на нивелирование выявленных корректируемых нарушений до наступления беременности, позволяет снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений, в том числе и задержки роста плода, преэклампсии, и может способствовать рождению не только живого, но и здорового ребенка, что приведет к улучшению здоровья популяции в целом [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Прегавидарная подготовка: современный взгляд. РМЖ. Мать и дитя. 2020; 3(1):51–54.
2. Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С. Комплексная прегавидарная подготовка — реальный путь улучшения перинатальных исходов. Проблемы репродукции. 2019; 25(6):38–43.
3. Макарова Е.Л., Олина А.А., Терехина Н.А. Роль комплексной программы прегавидарной подготовки женщин с ожирением в профилактике гестационных осложнений. Акушерство и гинекология. 2020; 4:182–188.
4. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Аюпова А.К., Теплый Д.Л. Новый подход к оценке эффективности прегавидарной подготовки у женщин с ранними потерями плода в анамнезе. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1–1);25–28.
5. Blue N.R., Page J.M., Silver R.M. Recurrence Risk of Fetal Growth Restriction: Management of Subsequent Pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):419–436. doi: 10.1016/j.ogc.2021.03.002.
6. Kesavan K., Devaskar S. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):403–423.
7. Шалина Р.И., Михалева М.В., Кириченко А.П., Шамапова М.Б., Гаврилина Е.Н. Дифференцированный подход к прегавидарной подготовке у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;15(5):36–40.
8. Пустотина О.А. Прегавидарная подготовка. Медицинский совет. 2017;(13), 64–70.
9. Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Алексеенкова М.В., Конопляникова А.Г. Прегавидарная подготовка в профилактике преждевременных родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16(6):24–29.
10. Lin L., Li G., Zhang W., Wang Y.L., Yang H. Low-dose aspirin reduces hypoxia-induced sFlt1 release via the JNK/AP-1 pathway in human trophoblast and endothelial cells. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):18928–18941.
11. Игнатко И.В., Мирющенко М.М., Попова Н.Г., Самусевич А.Н., Игнатко А.А., Мартиросова А.Л., Карданова М.А. Значение дефицита витамина d в развитии плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода: возможности прогнозирования и профилактики. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2017;19(10):81–85.
12. Mesdaghinia E., Mohammad-Ebrahimi B., Foroozanfard F., Banafshe H.R. The effect of vitamin E and aspirin on the uterine artery blood flow in women with recurrent abortion: A single-blind randomized controlled trial. *Int J Reprod Biomed.* 2017;15(10):635–640.
13. Ларина Е.Б., Олейникова Н.А., Ревина Д.Б., Мамедов Н.Н., Андреев А.И., Бугеренко Е.Ю., и др. Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики плацентарной недостаточности: клинико-морфологические параллели. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(1):35–40.
14. Llurba E., Bella M., Burgos J., Mazarico E., Gómez-Roig M.D., De Diego R. et al. Early Prophylactic Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(11):824–833.
15. Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Радзинский В.Е. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(6):37–45.
16. Giouleka S., Tsakiridis I., Mamopoulos A., Kalogiannidis I., Athanasiadis A., Dagklis T. Fetal Growth Restriction: A Comprehensive Review of Major Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2023;78(11):690–708.
17. Айгырбаева А.Н. Актуальность соблюдения интергенетического интервала и принципов прегавидарной подготовки женщин на уровне первичного звена акушерско-гинекологической помощи. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2018; 3:9–11.
18. Денисова Т.Г., Васильева Э.Н., Портнова Е.В. Медикаментозная профилактика синдрома задержки роста плода. Современные проблемы науки и образования. 2013;1.

19. Сафарова Г.А., Игитова М.Б., Гуревич Н.Л., Черкасова Т.М., Поленок Е.Г. Эффективность прегравидарной подготовки женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности. Бюллетень медицинской науки. 2020;3(19):21–23.
 20. Белинина А.А., Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Брусенцов И.Г. Оценка эффективности прегравидарной подготовки при наличии факторов риска тяжелой преэклампсии. Мать и дитя в Кузбассе. 2017;(4):47–52.
 21. Атабаева Х.Л. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у беременных с преэклампсией на фоне выявленной тромбофилии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4:30–38.
 22. Папышева Е.И., Коноплянников А.Г., Караганова Е.Я. Значимость прегравидарной подготовки в повышении эффективности экстракорпорального оплодотворения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(5):29–37.
-

© Кунешко Нарт Фарук (dnartfaruk@mail.ru); Ершов Антон Валерьевич (salavatprof@mail.ru);
Ким Виктор Валерьевич (Rikudo_96@mail.ru); Бутурлина Анастасия Олеговна (Es.daj@yandex.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»