

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ОСНОВНЫХ ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.М. Пристром

Кафедра кардиологии и ревматологии БелМАПО, Минск

В статье обсуждается риск развития у беременных с различными типами артериальной гипертензии наиболее значимых гестационных и перинатальных осложнений, таких как преждевременные роды, ишемия головного мозга новорожденных, недоношенность, рождение маловесных к сроку гестации детей, а также перинатальной смертности. Автором выделены основные факторы, влияющие на мгновенный риск развития наиболее значимых осложнений беременности и родов, а также достоверно значимые и независимые предикторы их развития.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, прогноз развития гестационных и перинатальных осложнений.

The article discusses the risk of developing the most significant gestational and perinatal complications, such as preterm labor, cerebral ischemia of newborns, prematurity, small birth weight of newborns and perinatal mortality in pregnant women with different types of arterial hypertension. Basic factors exerting an influence on instant risk of developing the most significant complications of pregnancy and labor, and also significant and independent predictors of their development have been defined.

Key words: arterial hypertension, pregnancy, prognosis of development gestational and perinatal complications.

Известно, что наличие артериальной гипертензии (АГ) в период беременности характеризуется значительным ростом частоты развития гестационных и перинатальных осложнений [10, 13]. Формируется синдром задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП) – отставание размеров плода от средних величин, соответствующих его гестационному возрасту. По некоторым данным [12], 5-17% детей, рожденных живыми, в числе которых более двух третей недоношенных, развиваются внутриутробно с отставанием от гестационного срока. При этом в 10 раз возрастает перинатальная смертность [11], составляя 0,19-2,87% в зависимости от сроков возникновения, фоновых заболеваний и осложнений беременности [4, 15, 28].

Кроме того, дети, родившиеся с признаками ЗВРП, имеют высокую вероятность неврологических нарушений, у них чаще встречаются аномалии развития, внутриутробная гипоксия, аспирация меконием, холодовой стресс, дыхательные нарушения и легочные кровотечения, что впоследствии требует длительного диспансерного наблюдения и проведения корригирующей терапии [26]. По данным А. Ashworth [20], у детей с весом при рождении 2000-2499 г риск неонатальной смертности в 4 раза выше, чем у детей с весом 2500-2999 г и в 10 раз выше, чем с весом 3000-3499 г. Риск постнатальной смертности у новорожденных с низким весом выше в 2 и 4 раза, соответственно.

Тем не менее, литературные данные в отношении оценки факторов, оказывающих влияние на риск развития гестационных и перинатальных осложнений, немногочисленны. В развитии неблагоприятных перинатальных исходов установлена роль таких факторов, как тяжесть АГ [25], присоединение преэклампсии (ПЭ) к хронической АГ (ХАГ) [6], протеинурия и высокий уровень креатинина сыворотки [16], раннее формирование гестационных типов АГ беременных [2], наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при гестационной гипертензии (ГГ) [30].

Неоднозначна роль медикаментозной терапии в развитии гестационных и перинатальных осложнений. С одной стороны, неадекватный контроль артериального давления (АД) сопровождается ростом числа неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода [23], а с другой – слишком интенсивное снижение АД может уменьшить плацентарное кровообращение и тем самым нарушать развитие плода [27]. Потенциально неблагоприятным для исходов беременности считается быстрое внутривенное введение высоких доз нифедипина [34], сочетанное применение нифедипина с атенололом [35], использование диуретиков [31], назначение β-адреноблокаторов в I триместре беременности [19, 21, 24].

Однако, поскольку в литературе недостаточно данных о роли факторов, оказывающих влияние на риск развития отдельных гестационных и перинатальных осложнений при различных клинических типах АГ беременных, нами было выполнено исследование, целью которого явилась оценка развития наиболее значимых гестационных и перинатальных осложнений (преждевременные роды, ишемия головного мозга новорожденных, рождение недоношенных и маловесных к сроку гестации новорожденных, перинатальная смертность) у беременных с различными клиническими типами АГ.

Материал и методы

Нами было обследовано 307 беременных с различными клиническими типами АГ. Контрольную группу составили 86 беременных с нормальным АД. Все группы были достоверно не различимы по возрасту. Верификация диагноза АГ проводилась в соответствии с общепринятыми рекомендациями [38, 40, 41]. Клинические типы АГ у беременных определялись на основании клинической картины, данных инструментального (измерение АД, эхокардиография, ЭКГ) и лабораторного (холестерин, мочевины, креатинин, мочевая кислота, протеинурия) исследований [3, 38, 40, 41]. В 179

случаях был выставлен диагноз ХАГ, в 86 – ГГ, у 13 женщин развилась ПЭ, в 12 случаях отмечалось наложение ПЭ на существующую ХАГ, у 17 беременных имел место выделенный нами новый клинический тип – ХАГ с присоединившейся гестационной гипертензией (ХАГ + ГГ) [8].

Всем пациенткам выполнялась эхокардиография на ультразвуковом аппарате ESAOTE BIOMEDICAAU3 Partner (Италия) по стандартным методикам [17, 18]. Функция эндотелия оценивалась при помощи ультразвукового метода эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с использованием манжеточной пробы по методике, предложенной D.S.Celermajer [14, 36]. Для характеристики состояния кровотока плода применялась доплерография маточных (правой и левой) и спиральных артерий беременной, а также аорты, средней мозговой артерии и артерии пуповины плода [5, 28]. Радиоиммунным методом определялось содержание эстрадиола (ЭСД), эстриола (ЭСТ), прогестерона, тестостерона (ТС), кортизола, иммунореактивного инсулина (ИРИ), альдостерона, ангиотензина I и плазменная активность ренина (РН) на мультикристаллическом гамма-счетчике Berthold LB 2111 (Германия).

Для оценки течения и исходов беременности использовались наиболее значимые показатели, характеризующие гестационные и перинатальные осложнения. Оценивались частота преждевременных родов (преждевременные роды – роды до окончания полных 37 недель беременности); частота развития ишемии головного мозга новорожденных; частота рождения недоношенных новорожденных, на долю которых по данным литературы [15], приходится до 85% неонатальной смертности; частота рождения маловесных к сроку гестации детей, что зависит от многих процессов, в том числе связанных с фетоплацентарной недостаточностью вследствие АГ [33] и может расцениваться как предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний для матери в последующем [7, 39]; перинатальная смертность (частота потери жизнеспособных плодов, погибших внутриутробно, начиная с 22 недель беременности, в момент родов, а также 7 суток жизни).

Статистический анализ был выполнен при помощи компьютерного пакета программы Statistica 6.0. Оценка вероятности наступления негативных исходов (преждевременные роды, ишемия головного мозга новорожденных, рождение недоношенных и маловесных к сроку гестации новорожденных, перинатальная смертность) выполнялась методом построения и последующего анализа таблиц времен жизни, а также методом Каплан-Мейера [1, 9]. С целью исследования влияния каждого отдельно взятого фактора на время до наступления изучаемого негативного исхода на первом этапе анализа выполнялось сравнение всех изучаемых выборок методом Мантела и критериев χ^2 . В случае наличия достоверных различий между всеми изучаемыми группами в последующем проводилось попарное сравнение изучаемых выборок с использованием критериев Вилкоксона-Гехана и Кокса. Влияние нескольких факторов на время до наступ-

ления изучаемого исхода оценивалось методом построения регрессионных моделей Кокса [1, 9]. Изучение комбинаций независимых признаков, прогнозирующих развитие вышеуказанных негативных исходов беременности и родов, проводилось методом пошаговой логистической регрессии. Риск развития основных гестационных и перинатальных осложнений (преждевременные роды, ишемия головного мозга новорожденных, недоношенность, рождение маловесных к сроку гестации детей), а также перинатальной смертности представлен в виде выживаемость (доля участников исследования, у которых изучаемый исход пока не наступил) \pm стандартная ошибка при 95% доверительном интервале (ДИ).

Результаты и обсуждение

В таблице времен жизни рассматривались 11 интервалов времени, разделенных по 4 недели (0-3, 4-7, 8-11, 12-15, 16-19, 20-23, 24-27, 28-31, 32-35, 36-39, 40 и более недель беременности). Анализ риска развития ряда гестационных и перинатальных осложнений, таких как ишемия головного мозга новорожденных, недоношенность, рождение маловесных к сроку гестации детей, преждевременные роды, а также перинатальной смертности при различных клинических типах АГ беременных показал, что по всем показателям наиболее неблагоприятными являются группы ПЭ и ХАГ+ПЭ, что согласуется с результатами многих исследований [10, 13, 38]. Так, наибольший риск развития ишемии головного мозга новорожденных определялся у пациенток в группах ПЭ ($0,25 \pm 0,09$) и ХАГ+ПЭ ($0,07 \pm 0,05$). По вопросу выбора тактики ведения таких пациенток нет единогласия: одни [37] считают консервативное ведение опасным, другие [32] – возможным. По нашим данным, полученные на 36-39 неделях беременности крайне низкие значения кумулятивной доли новорожденных без признаков ишемии головного мозга ($0,21 \pm 0,11$ для группы ПЭ и $0,45 \pm 0,14$ для группы ХАГ+ПЭ) демонстрируют нецелесообразность консервативного ведения беременных с данной патологией не только с точки зрения матери, но и плода.

Группа женщин с ГГ характеризовалась достаточно высоким риском развития ишемии головного мозга новорожденных, который составил к 36-39-й неделе $0,09 \pm 0,02$. Причем, данный показатель, рассчитанный для 38-39-й недели беременности, был $0,4 \pm 0,11$, тогда как на 36-37-й неделе – только $0,13 \pm 0,04$. То есть, с точки зрения риска развития ишемии головного мозга новорожденных, у пациенток с ранним развитием ГГ пролонгирование беременности более 38 недель сопровождается значительным ростом данного осложнения.

ХАГ, как 1-й, так и 2-й степени, сопровождалась повышением риска развития ишемии головного мозга новорожденных. Но, если при 1-й степени ХАГ данный показатель на последнем месяце наблюдения был $0,08 \pm 0,02$, то при ХАГ 2-й степени – уже $0,2 \pm 0,04$, соответственно, кумулятивная доля новорожденных без признаков ишемии головного мозга составляла $0,69 \pm 0,05$ и $0,36 \pm 0,06$. Полученные результаты диктуют необходимость более раннего родоразрешения при повышении степени ХАГ.

Выделенная нами группа ХАГ+ГГ сопровождалась высоким риском развития ишемии головного мозга новорожденных в течение 36-39 недель беременности ($0,16 \pm 0,06$). Причем, у женщин группы ХАГ+ГГ наибольший риск развития ишемии головного мозга новорожденных приходился на 36-37 недель гестационного срока, и дальнейшее пролонгирование беременности до 38 недель привело к снижению данного показателя.

Оценивая мгновенный риск развития случаев ишемии головного мозга новорожденных, нами было выявлено, что факторами, влияющими на развитие ишемии головного мозга новорожденных, являются степень тяжести АГ, возраст беременных, суточная доза принимаемого атенолола 50 мг и более, уровень ТС в III триместре ($\chi^2 = 7,86$, $p < 0,005$).

Нами также было показано, что предикторами риска развития ишемии головного мозга новорожденных в группе пациенток с ХАГ являются более молодой возраст беременных (ОР 0,93 (ДИ 95% 0,87-0,99), $p < 0,05$) и низкий уровень систолического АД (САД) (ОР 0,95 (ДИ 95% 0,91-0,99), $p < 0,05$), что перекликается с результатами ряда исследований [22, 29], в которых слишком низкое АД, принося определенную выгоду для матери, может уменьшать плацентарное кровообращение и тем самым нарушать развитие плода. Это лишний раз доказывает нецелесообразность интенсивного снижения АД. В группе ГГ более молодой возраст беременных также был достоверным предиктором риска рождения детей с признаками ишемии головного мозга (ОР 0,92 (ДИ 95% 0,85-0,99), $p < 0,05$).

Анализ риска рождения недоношенных новорожденных между группами пациенток с АГ в течение беременности также показал, что максимальный риск рождения недоношенных детей определялся в группах ПЭ ($0,25 \pm 0,09$) и ХАГ+ПЭ ($0,07 \pm 0,05$). Вновь, как и по ишемии головного мозга новорожденных, были выявлены низкие значения кумулятивной доли доношенных новорожденных ($0,21 \pm 0,11$ для группы ПЭ и $0,45 \pm 0,14$ для группы ХАГ+ПЭ), что ставит под сомнение возможность консервативной тактики ведения в данных группах. Причем, пик повышения доли пациенток, родивших детей с признаками недоношенности, пришелся на 34-35 недель беременности.

ГГ не приводила к статистически значимому повышению риска рождения недоношенных новорожденных. А вот в группе ХАГ достоверное увеличение риска развития недоношенности наблюдалось только при 2-й степени ХАГ. Риск рождения детей с признаками недоношенности в группе ХАГ+ГГ превышал не только контрольный показатель, но и значения группы ГГ. В группе ХАГ+ГГ регистрировалось два пика повышения доли рождения недоношенных детей 34-35 недель и 37-38 недель беременности.

На мгновенный риск рождения недоношенных новорожденных оказывают влияние следующие факторы: степень тяжести АГ, применение атенолола в I триместре беременности, активность РН во II триместре, масса миокарда левого желудочка

(ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и уровень ИРИ в III триместре беременности ($\chi^2 = 38,59$, $p < 0,001$). Предикторами риска рождения недоношенных новорожденных у беременных группы ХАГ был повышенный уровень диастолического АД (ДАД) (ОР 1,11 (ДИ 95% 1,0-1,22), $p < 0,05$), а у женщин с ГГ – более старший возраст (ОР 1,2 (ДИ 95% 1,0-1,5), $p < 0,05$).

Максимальный риск рождения маловесных к сроку гестации новорожденных определялся у женщин с ПЭ ($0,21 \pm 0,08$) и ХАГ+ПЭ ($0,04 \pm 0,04$). Кроме того, в данных группах были низкие значения кумулятивной доли новорожденных с нормальной массой тела ($0,26 \pm 0,12$ – в группе ПЭ и $0,55 \pm 0,15$ – в группе ХАГ+ПЭ).

Риск рождения маловесных к сроку гестации новорожденных в группах ХАГ+ГГ, ГГ и ХАГ значимо не превышал контрольного параметра. В то же время, в подгруппе пациенток с ХАГ 2-й степени риск рождения детей с низкой, соответственно срока гестации, массой тела был выше не только значений контрольной группы, но и подгруппы с 1-й степенью ХАГ. Несмотря на то, что группа пациенток с ХАГ+ГГ по риску рождения маловесных к сроку гестации новорожденных достоверно не различалась с контрольной, значения данного показателя не имели статистически значимых различий с группой ХАГ+ПЭ.

На мгновенный риск рождения маловесных к сроку гестации новорожденных влияли следующие факторы: степень тяжести АГ, уровни ЭСД, ЭСТ и активность РН во II триместре, ИММЛЖ, показатель эндотелийзависимой вазодилатации и уровень ИРИ в III триместре беременности ($\chi^2 = 68,14$, $p < 0,001$).

Значимым предиктором риска рождения детей с малой, соответственно срокам гестации, массой тела у женщин группы ХАГ был повышенный уровень САД (ОР 1,07 (ДИ 95% 1,01-1,14), $p < 0,05$). В ряде исследований [22, 27] с использованием антигипертензивных препаратов при мягкой и умеренной АГ у беременных также была показана прямая линейная корреляция между снижением среднего АД, вызванным лечением, и долей слишком маленьких для своего гестационного возраста детей, что не зависело от клинического типа АГ, применяемого антигипертензивного препарата и длительности терапии.

Как и следовало ожидать, наибольший риск развития преждевременных родов регистрировался у женщин с ПЭ ($0,25 \pm 0,09$) и ХАГ+ПЭ ($0,07 \pm 0,05$). Другие группы (ХАГ, ГГ, ХАГ+ГГ) имели достоверно более высокий риск преждевременных родов, по сравнению с контрольной группой. Однако сравнение по данному показателю подгруппы ХАГ 1-й степени с контрольной группой не выявило значимых различий.

На мгновенный риск развития преждевременных родов оказывали влияние степень тяжести АГ, возраст беременной, принимаемый атенолол в суточной дозе, превышающей 50 мг, активность РН в I-II триместрах, уровни ЭСД и ТС во II триместре, наличие эндотелиальной дисфункции и уровень ИРИ в III триместре беременности ($\chi^2 = 44,68$,

$p < 0,001$). Предиктором развития преждевременных родов у беременных с ХАГ являлся низкий уровень АД (ОР 0,31 (ДИ 95% 0,14-0,72), $p < 0,01$), а в подгруппе женщин с ХАГ 2-й степени – наличие эндотелиальной дисфункции (ОР 0,61 (ДИ 95% 0,44-0,85), $p < 0,01$). В группе пациенток с ГГ риск развития преждевременных родов увеличивался с возрастом (ОР 1,17 (ДИ 95% 1,03-1,31), $p < 0,05$).

Достоверное повышение риска перинатальной смертности у беременных наблюдалось только в группах ПЭ и ХАГ+ПЭ ($\chi^2=78,82$, $p < 0,001$). Максимальный пик гибели плода в данных группах приходился на срок 27-28 недель беременности. Риск перинатальной гибели плода между группами ХАГ, ГГ и контрольной был статистически значимо не различим. На мгновенный риск перинатальной гибели плода оказывает влияние применение атенолола в I триместре беременности ($\chi^2=15,38$, $p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что существующие клинические типы АГ беременных характеризуются различиями в риске развития основных гестационных и перинатальных осложнений (преждевременные роды, ишемия головного мозга новорожденных, недоношенность, рождение маловесных к сроку гестации детей), а также перинатальной смертности. На мгновенный риск развития основных гестационных и перинатальных осложнений, а также перинатальной смертности у беременных с различными клиническими типами АГ оказывают влияние различные факторы. У беременных с различными клиническими типами АГ нами выделены достоверно значимые и независимые предикторы развития основных гестационных и перинатальных осложнений.

Литература

1. Боровиков, В.П. Популярное введение в программу Statistica / В.П.Боровиков. – М.: Компьютер-Пресс, 1998. – 267 с
2. Венчковский, Б.М. Поздние гестозы беременных / Б.М. Венчковский, А.А. Ходак // Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. – Киев: Здоров'я, 2000. – С. 155-190
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. – Минск, 2006. – 54 с
4. Макаров, О.В. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии / О.В. Макаров, П.В. Козлов, Д.В. Насырова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2003. – Т. 3, № 6. – С. 18-22
5. Медведев, М.В. Доплеровское исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока / М.В. Медведев // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. Митькова В.В., Медведева М.В. Т.2. М.: Видар, 1996. – С. 256-279
6. Меллина, И.М. Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения осложненной беременности при гипертонической болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.М. Меллина. – Киев, 1992. – 32 с
7. Отдаленный прогноз при артериальной гипертензии в период гестации / А.Л. Верткин [и др.] // Рос. кард. журн. – 2004. – № 3. – С. 42-46
8. Пристром, А.М. Гестационная гипертензия, присоединившаяся к существующей хронической артериальной гипертензии – новый клинический тип гипертензивных нарушений у беременных / А.М. Пристром, А.Г. Мрочек // Медицина. – 2008. – № 2. – С. 27-30
9. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с
10. Серов В.Н. Синдром задержки развития плода / В.Н. Серов // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 1. – С. 31-33
11. Серов, В.Н. Руководство по практическому акушерству / В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин. – М.: МИА, 1997. – 436 с
12. Сидорова, И.С. Факторы риска задержки внутриутробного роста плода с точки зрения доказательной медицины / И.С. Сидорова, Е.И. Боровкова, И.В. Мартынова // Врач-аспирант. – 2006. – № 5. – С. 126-131

13. Сидорова, И.С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: МИА, 2005. – 296 с
14. Состояние эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения / О.В. Иванова [и др.] // Кардиология 1997. – № 7. – С. 41-45
15. Физиология и патология плода / А.Н. Стрижаков [и др.]. – М.: Медицина, 2004. – С. 180-240
16. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – М.: Триада-Х, 2003. – 816 с.
17. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Практика, 2005. – 344 с
18. American Society of Echocardiography minimum standards for the cardiac sonographer: a position paper / S.M. Bierig [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 19 – P.471-474
19. Antihypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for «pharmacological programming» in the first trimester? / H. Bayliss [et al.] // Hypertens Pregnancy. – 2002. – Vol. 21. – P. 161-174
20. Ashworth, A. Effects of intrauterine growth retardation on mortality in infants and young children / A. Ashworth // Eur. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 52, № 1. – P. 34-41
21. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension / C. Lydakis [et al.] // Am. J. Hypertens. – 1999. – № 12. – P. 541-547
22. De Swiet, M. Maternal blood pressure and birth weight [editorial] / M. De Swiet // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 81-82
23. Duley, L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy / L. Duley, D.J. Henderson-Smart, S. Meher // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Issue 3. – Art. № CD001449
24. Effect of atenolol on birthweight / G.Y. Lip [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 79. – P. 1436-1438
25. Effect of uncomplicated chronic hypertension on the risk of small-for-gestational age birth / E. Haelterman [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 1997. – Vol. 145. – P. 689-695
26. Ergaz, Z. Intrauterine growth restriction-etiologic and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? / Z. Ergaz, M. Avgil, A.Ornoy // Reprod. Toxicol. – 2005. – Vol. 20, № 3. – P. 301-322
27. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis / P. von Dadelszen [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 87-92
28. Gluckman, P.D. Maternal constraint of fetal growth and its consequences / P.D. Gluckman, M.A. Hanson // Semin. Fetal. Neonatal. Med. – 2004. – Vol. 9, № 5. – P. 419-425
29. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21, № 6. – P. 1011-1053
30. Left ventricular concentric geometry as a risk factor in gestational hypertension / G.P. Novelli [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 41, № 3. – P. 469-475
31. Magee, L.A. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy / L.A. Magee, M.P. Ornstein, P. von Dadelszen // BMJ. – 1999. – Vol. 318, Issue 7194. – P. 1332-1336
32. Maternal hypertension is associated with less severe neonatal illness / P. von Dadelszen [et al.] // Abstr. Hypertens. Pregn. – 2002. – Vol. 2. – P. S57
33. Moddley, S.J. Intrauterine growth restriction (IUGR). Essentials of Maternal Fetal Medicine / S.J. Moddley // Int. Thomson Publ. – 1997. – P. 81-93
34. Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep / B. Harake [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 157, № 4. – P. 1003-1008
35. Nifedipine as a second line antihypertensive drug in pregnancy / G. Constantine // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 94, № 12. – P. 1136-1142
36. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115
37. Redman, C.W.G. Management of preeclampsia / C.W.G. Redman, J.M. Roberts // Lancet. – 1993. – Vol. 34. – P.1451
38. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy / R.W. Gifford [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 183, № 1. – P. 1-22
39. Smith, G.C. Pregnancy complication and maternal risk of ischemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 200 births / G.C. Smith, J.P. Pell, D. Walsh // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 2002-2006
40. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology / G. Mancia [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462-1536
41. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 761-781

Поступила 31.03.09