

Долгушина В.Ф. ¹, Фартунина Ю.В. ¹, Вереина Н.К. ¹,
Надвикова Т.В. ¹, Коляда Е.В. ¹, Филиппова Н.А. ¹

DOI 10.25694/URMJ.2020.03.32

Особенности анамнеза, течения беременности и исходы родов при задержке роста плода в сочетании с преэклампсией

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Dolgushina V.F., Fartunina Yu.V., Vereina N.K., Nadvikova T.V., Kolyada E.V., Filippova N.A.

Features of the history, course of pregnancy and delivery outcomes in fetal growth retardation in combination with preeclampsia

Резюме

Введение. Преэклампсия (ПЭ) и задержка роста плода (ЗРП) являются основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. ЗРП и ПЭ имеют общий патогенез, однако клинические фенотипы этих двух состояний различны, поэтому, вероятно, имеются дифференцированные пути их развития. В связи с чем целью исследования стало изучение особенностей анамнеза, течения беременности и исходов родов у женщин с ЗРП в сочетании с ПЭ. Материалы и методы. Тип исследования: поперечный срез на базе когортного. В исследование включено 88 женщин, которые были разделены на 2 группы: группа 1 – 30 пациенток с ЗРП и ПЭ, группа 2 – 58 пациенток с ЗРП без ПЭ. Результаты. У беременных с ЗРП и ПЭ достоверно чаще регистрировались хроническая артериальная гипертензия, ожирение или избыточная масса тела, ПЭ в анамнезе, гестационный сахарный диабет. ПЭ в сочетании с ЗРП отличалась ранней манифестацией и тяжелым течением, возникновением стойких гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод». Развитие ЗРП в сочетании с ПЭ чаще происходило уже во II триместре. Для беременных с ЗРП и ПЭ характерна большая частота кесарева сечения, преждевременных родов, перинатальной смертности. Заключение. Резервами для улучшения исходов беременности, осложненной ЗРП в сочетании с ПЭ, являются адекватная прегравидарная подготовка, раннее выявление беременных группы высокого риска развития преэклампсии и своевременная профилактика

Ключевые слова: беременность, плацента-ассоциированные осложнения, задержка роста плода, преэклампсия, плацентарная недостаточность, доплерометрия

Summary

Background. Preeclampsia (PE) and fetal growth restriction (FGR) are leading causes of maternal and fetal morbidity and mortality. PE and FGR share some pathophysiologic features and are both associated with placental insufficiency. However, the differential pathways that lead to a systemic maternal disease (PE) or to a restrained condition compromising the transfer of nutrients and oxygen to the fetus (FGR). Objectives. To describe medical history, pregnancy complications and the outcome in pregnancies complicated by PE and FGR. Study design. This was a cross-sectional study based on a cohort including pregnancies complicated by normotensive FGR (n=58) and PE with FGR (n=30). Results. Pregnancies complicated by PE and FGR are associated with chronic hypertension and obesity, prior preeclampsia, gestational diabetes, uterine and umbilical arteries Doppler changes are abnormally elevated. Gestational age at delivery was earlier in PE and FGR, with greater rates of preterm deliveries and perinatal mortality. Conclusion. Reserves for improving pregnancy outcomes complicated by FGR and PE are adequate pregravid preparation, early identification of pregnant women at high risk PE and timely prevention

Key words: pregnancy, placenta-mediated complications, fetal growth restriction, preeclampsia, placental insufficiency, doppler

Введение

Задержка роста плода (ЗРП), преэклампсия (ПЭ), отслойка плаценты, антенатальная гибель плода относятся к

плацента-ассоциированным осложнениям (ПАО) беременности, которые встречаются у 5-15% беременных, то есть у каждой шестой женщины, и являются основной причиной

перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2].

ПАО объединяет общий патогенез: нарушение плацентации, связанное с неполноценной инвазией цитотрофобласта и отсутствием ремоделирования мышечного слоя спиральных артерий, которые сохраняют свою чувствительность к вазоконстрикторам, в результате чего создается область с высокой резистентностью кровотока, развивается эндотелиальная дисфункция, активируется гемостаз, происходит тромбоз плацентарных сосудов, и как следствие всего этого, возникает плацентарная гипоперфузия [2, 3].

ПЭ и ЗРП являются лидерами среди ПАО, они осложняют от 2 до 10% всех беременностей, и занимают второе место в структуре причин материнской и перинатальной смертности [3, 4]. Известно, что в каждом пятом случае ПЭ встречается ЗРП и около 50-60% случаев ЗРП сочетается с ранней тяжелой ПЭ [5-7]. Росто-весовые показатели недоношенных детей, рожденных от матерей с ПЭ в среднем на 10-25% меньше, в сравнении с детьми, рожденными на этом же сроке, но от матерей без ПЭ [5].

Несмотря на общность патогенеза ЗРП и ПЭ, клинические фенотипы этих двух состояний различны, вероятно, имеются дифференцированные пути их развития, которые в одном случае приводят только к системной болезни матери (ПЭ), а в другом случае только к ограниченному состоянию, компрометирующему передачу питательных веществ и кислорода к плоду (ЗРП), и это подтверждают гистологические находки [8].

В связи с этим целью нашего исследования стало изучение особенностей анамнеза, течения беременности и исходов родов у женщин с ЗРП в сочетании с ПЭ.

Материалы и методы

Тип исследования: поперечный срез (cross-sectional study) на базе когортного. Исследуемая популяция: беременные женщины, родившие в Клинике ФГБОУ ВО Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ) Минздрава России в 2017-19 гг. Метод выборки: сплошной.

Критерий включения: наличие ЗРП, установленной по данным ультразвуковой фетометрии, наличие задержки внутриутробного развития у новорожденного.

Критерии исключения: онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, туберкулез и тяжелая соматическая патология, психические заболевания, наркомания, многоплодная беременность.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ (протокол заседания от 21.11.2017 № 9).

В исследование включено 88 женщин, которые в зависимости от наличия или отсутствия ПЭ они были разделены на 2 группы: группа 1 – 30 пациенток с ЗРП и ПЭ, группа 2 – 58 пациенток с ЗРП без ПЭ.

ЗРП диагностировалась на основании результатов ультразвуковой фетометрии во II или III триместре беременности; гемодинамические нарушения в маточных артериях и артериях пуповины устанавливались согласно существующим рекомендациям [9, 10]. Степень тяжести

преэклампсии (ПЭ) оценивалась согласно федеральным клиническим рекомендациям [4]. Постнатально диагноз «задержка внутриутробного развития» устанавливался на основании сопоставления параметров физического развития ребенка при рождении с должными параметрами [11] и оценки антропометрических показателей с использованием центильных таблиц и графиков Фентона [12].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS 23.0. Качественные признаки представлены в виде абсолютных величин и долей. Для сравнения групп по бинарному признаку были построены таблицы сопряженности. Значимость различий качественных признаков оценивалась с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера (при частоте встречаемости менее 5). Количественные данные в тексте представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$) - при параметрическом распределении; медианы и интерквартильного размаха (Me ; Q_{25} - Q_{75}) - при непараметрическом распределении. Для оценки различий количественных признаков между 2 группами при нормальном распределении и равенстве дисперсий применялся t-критерий Стьюдента; при распределении, отличном от нормального – U-критерий Манна-Уитни. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст беременных с ЗРП и ПЭ составил – $30,33 \pm 1,03$ лет, без ПЭ – $28,34 \pm 0,73$ лет без значимых различий. Фактором риска ПЭ и ЗРП по одним данным является возраст старше 35 лет [13], по другим – старше 40 [4, 14]. Среди обследованных нами пациенток старше 35 лет в группе 1 было шесть женщин (20%), в группе 2 – восемь (13,8%) женщин ($p > 0,05$); а старше 40 лет было две беременных (6,7%) только в группе с ПЭ.

ПЭ и ЗРП имеют общий патогенез, поэтому большинство факторов риска для них являются общими. Следующий из них - индекс массы тела (ИМТ). ИМТ > 30 кг/м² может увеличивать риск развития ПЭ в 2,8 раз [13], а ЗРП – в 1,5 раза [15]. У обследованных нами пациенток ИМТ > 30 кг/м² встречался достоверно чаще в группе 1 (группа 1 – 7 (23,3%); группа 2 – 3 (5,2%); $p = 0,016$). Но риск ЗРП возникает и при сниженном ИМТ [16, 17]. Среди обследованных нами беременных дефицит массы тела (ИМТ $< 18,5$ кг/м²) имели чаще пациентки с ЗРП без ПЭ (группа 1 – 1 (3,3%); группа 2 – 11 (19%); $p = 0,052$).

Табакокурение во время беременности достоверно чаще наблюдалось у женщин, имеющих только ЗРП (группа 1 – 1 (3,3%); группа 2 – 12 (20,7%); $p = 0,0031$). Возможно, это обусловлено так называемым явлением «smoking paradox», при котором курильщицы менее подвержены риску развития ПЭ вследствие различного производства плацентарных ангиогенных факторов [7].

У всех обследованных беременных была зарегистрирована высокая частота экстрагенитальной патологии (группа 1 – 35 (60,3%); группа 2 – 20 (66,7%); $p > 0,05$). Риск же развития ПАО связан с сосудистыми заболева-

ниями матери (хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет 1 или 2 типа) [4, 14]. В нашем исследовании установлено, что у каждой третьей пациентки с ЗРП и ПЭ (10 (33,3%)) встречалась ХАГ, тогда как у женщин без ПЭ только в четырех случаях (6,9%); $p=0,002$), но при этом частота ХАГ в данной группе все равно превышала показатель распространенности ХАГ среди беременных, который составляет от 0,9% до 3% [18, 19]. Кроме того, у женщин с ХАГ риск развития ПЭ увеличивается на 20–50%, это в 5 раз чаще, чем у беременных без ХАГ [19]. ПЭ, развивающаяся на фоне ХАГ, характеризуется ранней манифестацией и тяжелым течением [19]. Частота развития ЗРП при ХАГ также увеличивается в 2-3 раза [15, 20], а при наличии сопутствующей ПЭ может достигать 50%. В 2–4 раза выше при ХАГ частота перинатальной смертности [19].

Ожирение или избыточная масса тела (ИМТ >25 кг/м²) также значимо чаще выявлялись у женщин с ЗРП и ПЭ (группа 1 – 18 (60%); группа 2 – 11 (19%); $p<0,001$). Ожирение является фактором риска ПЭ и ЗРП, отрицательно влияя на ангиогенез, вызывая хроническое сосудистое воспаление и эндотелиальную дисфункцию. Дополнительно ожирение повышает риски развития ХАГ [7, 20]. Кроме того, инсулинорезистентность, наблюдающаяся при избытке массы тела, действуя содружественно с нарушенным балансом ангиогенных факторов, вызывает повышение риска ПЭ [21].

Гинекологические заболевания в анамнезе регистрировались одинаково часто у всех обследованных беременных (группа 1 – 22 (37,9%); группа 2 – 20 (36,7%); $p>0,05$). В их структуре у пациенток с ЗРП и ПЭ преобладала миома матки (группа 1 – 6 (20%); группа 2 – 4 (6,9%); $p>0,05$), только в этой группе встречался СПКЯ (3 (10%), $p=0,037$). У пациенток с ЗРП без ПЭ чаще наблюдались воспалительные заболевания органов малого таза (группа 1 – 4 (13,3%); группа 2 – 15 (25,9%); $p>0,05$).

Наличие ПАО в анамнезе увеличивает вероятность возникновения их в последующую беременность. Риск возникновения ПЭ при наличии ее в прошлую беременность составляет около 15%, увеличиваясь до 30% после двух последовательных беременностей, осложненных ПЭ [1]. Риск ЗРП увеличивается в 3,9 раз при рождении гипотрофичного ребенка в предыдущую беременность, при наличии в анамнезе мертворождения – в 6,4 раз, ПЭ – в 1,3 раза [15]. По нашим данным, в анамнезе женщин группы 1 значимо чаще регистрировалась ПЭ (группа 1 – 5 (16,7%); группа 2 – 1 (1,7%); $p=0,016$), только у этих пациенток отмечалась преждевременная отслойка плаценты (2 (6,7%); $p>0,05$). В каждой из групп было по одному случаю антенатальной гибели плода (группа 1 – 1 (3,3%); группа 2 – 1 (1,7%); $p>0,05$). Преждевременные роды достоверно чаще зафиксированы также в данной группе (группа 1 – 4 (13,3%); группа 2 – 1 (1,7%); $p=0,044$).

Из осложнений гестации в группе женщин с ЗРП без ПЭ регистрировались чаще цервикагинальные инфекции (группа 1 – 12 (40%); группа 2 – 38 (65,5%);

$p=0,026$) и анемия (группа 1 – 5 (16,7%); группа 2 – 18 (31%); $p>0,05$), а в группе с ЗРП и ПЭ – гестационный сахарный диабет (группа 1 – 9 (30%); группа 2 – 7 (12,1%); $p=0,047$). Большая распространенность гестационного сахарного диабета у беременных с ПЭ обусловлена высокой частотой ХАГ и ожирения в данной группе, так как в их основе лежат общие патогенетические механизмы – повышенная резистентность к инсулину и эндотелиальная дисфункция [20].

При оценке амниотического индекса, являющегося частью исследования биофизического профиля плода, в большинстве случаев в обеих группах выявлялось маловодие (группа 1 – 16 (53,3%); группа 2 – 30 (51,7%); $p>0,05$). Уменьшение количества околоплодных вод является маркером снижения оборота жидкости у плода вследствие ишемии почек плода при развитии централизации кровообращения [3, 22].

Согласно данным литературы, половина случаев ЗРП сочетается с ранней (манифестация до 34 недель) тяжелой ПЭ [5, 23]. В нашем исследовании ранняя ПЭ манифестировала у 21 (70%) беременной, при этом тяжелая ПЭ диагностирована у 12 (57,1%) из них. В целом, умеренная ПЭ зарегистрирована у 16 (53,3%) пациенток, тяжелая – у 14 (46,7%). С тяжелой ПЭ, в свою очередь, ассоциируется 50% случаев ранней ЗРП (до 32 недель гестации) [24]. По нашим данным, частота ранней ЗРП была примерно одинакова в обеих группах (группа 1 – 18 (60%); группа 2 – 32 (55,2%); $p>0,05$), однако, развитие ЗРП во II триместре происходило чаще у женщин с ПЭ (группа 1 – 10 (33,3%); группа 2 – 11 (19%); $p>0,05$).

Нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод» встречалось почти у всех беременных с ЗРП и ПЭ (группа 1 – 27 (90%); группа 2 – 40 (69%); $p=0,035$), причем возникало оно уже во II триместре (группа 1 – 26 (86,7%); группа 2 – 27 (46,6%); $p<0,001$), (группа 1 – 26 (86,7%); группа 2 – 27 (46,6%); $p<0,001$) и отличалось стойкостью выявленных изменений на протяжении всей беременности (группа 1 – 22 (73,3%); группа 2 – 22 (37,9%); $p=0,003$) (Таблица 1).

Гемодинамические расстройства в группе 1 в 50% случаев были представлены изолированным нарушением маточного кровотока (НМК) (группа 1 – 15 (50%); группа 2 – 20 (34,5%); $p>0,05$), которое, однако, во II триместре в два раза чаще выявлялось у пациенток с ПЭ (группа 1 – 20 (66,7%); группа 2 – 18 (31%); $p=0,002$). НМК, выявляющееся во II триместре и связанное с материнским фактором сосудистой мальперфузии плаценты, согласно данным большинства исследований, служит предиктором ПЭ [3, 25].

Нарушение пуповинного кровотока (НПК) наблюдалось одинаково часто в обеих группах (группа 1 – 12 (40%); группа 2 – 20 (34,5%); $p>0,05$), но у женщин с ЗРП и ПЭ всегда сочеталось с НМК (группа 1 – 12 (40%); группа 2 – 14 (24,1%); $p>0,05$). Считается, что НПК является наиболее частым проявлением ранней ЗРП, которая преобладала среди обследованных нами пациенток с ПЭ [25–27], что связано с высокой резистентностью кровотока в артерии пуповины вследствие неправильного развития

Таблица 1 Частота нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока у обследованных беременных, n (%)

Показатель	Группа 1 n=30/25	Группа 2 n=58/54	p
Нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод»	27 (90%)	40 (69%)	p=0,035
2 триместр	26 (86,7%)	27 (46,6%)	p<0,001
3 триместр	20 (80%)	31 (57,4%)	p>0,05
Стойкое нарушение кровотока	22 (73,3%)	22 (37,9%)	p=0,003
2 триместр	21 (70%)	17 (29,3%)	p<0,001
3 триместр	14 (56%)	11 (20,4%)	p=0,002

Примечание: статистически значимые различия между группами получены при $p < 0,05$

плацентарных ворсинок [25]. По встречаемости нулевого или ретроградного кровотока, говорящего о критическом состоянии плода и развивающейся децентрализации кровообращения, группы также не отличались, но во II триместре в группе 1 частота данных нарушений была в 3 раза больше (группа 1 – 5 (16,7%); группа 2 – 3 (5,2%); $p > 0,05$).

Отсутствие гемодинамических нарушений в артерии пуповины у части обследованных беременных свидетельствует о развитии поздней ЗРП, при которой плацентарные нарушения менее выражены. Кроме того, поздняя ЗРП в меньшей степени ассоциируется с ПЭ [27-29].

83,3% беременных с ЗРП и ПЭ были родоразрешены преждевременно, что оказалось в 3 раза больше в сравнении с беременными с ЗРП без ПЭ! (группа 1 – 25 (83,3%); группа 2 – 16 (27,6%); $p < 0,001$). Чаще это были ранние преждевременные роды (ПР) (группа 1 – 13 (43,3%); группа 2 – 8 (13,8%); $p = 0,003$), очень ранние ПР зарегистрированы в группе 1 в пяти (16,7%) случаях, в группе 2 – в четырех (6,9%, $p > 0,05$). Роды через естественные родовые пути произошли только у четырех (13,3%) из 30 женщин с ЗРП и ПЭ, остальные 26 (86,7%) пациенток были родоразрешены операцией кесарева сечения. В группе без ПЭ самостоятельные роды случились почти в половине случаев (27 (46,6%); $p = 0,002$).

Антенатальная гибель плода зафиксирована только в группе с ЗРП и ПЭ у двух беременных (6,7%). Перинатальная смертность составила в группе 1 – 200%, в группе 2 – 52% ($p = 0,057$).

Заключение

Таким образом, для беременных с задержкой роста плода в сочетании с преэклампсией было характерно на-

личие хронической артериальной гипертензии, ожирения или избыточной массы тела, преэклампсии в анамнезе, гестационного сахарного диабета в настоящую беременность. У данных пациенток преэклампсия отличалась ранним дебютом и тяжелым течением, сопровождалась стойкими гемодинамическими нарушениями в системе «мать-плацента-плод» со II триместра, в 50% случаев проявляющимися изолированным нарушением маточно-плацентарного кровотока. Манифестация задержки роста плода при развитии преэклампсии чаще происходила уже во II триместре. У беременных с задержкой роста плода в сочетании с преэклампсией отмечалась большая частота ранних и очень ранних преждевременных родов, что ассоциировалось с высокой перинатальной смертностью.

Резервом для снижения неблагоприятных исходов при задержке роста плода в сочетании с преэклампсией являются адекватная прегравидарная подготовка (снижение массы тела, компенсация хронической артериальной гипертензии, коррекция углеводных нарушений), раннее выявление беременных группы высокого риска развития преэклампсии и своевременное начало профилактических мероприятий. ■

Долгушина Валентина, Федоровна, Верейна Наталья Константиновна, Фартунина Юлия Вадимовна, Надвикова Татьяна Владимировна, Коляда Елена Валерьевна, Филиппова Наталия Александровна. Автор, ответственный за переписку – Фартунина Юлия Вадимовна, e-mail: fluffy13@mail.ru. Тел.: +79068664206, 454092, Российская Федерация, Уральский Федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

Литература:

1. Greer I.A., Aharon A., Brenner B., Gris J.C. Coagulation and placenta-mediated complications. *Rambam Maimonides Med J.* 2014; 5(4):e0034. doi:10.5041/RMMJ.10168
2. Lafalla O., Esteban L.M., Lou A.C. et al. Clinical utility of thrombophilia, anticoagulant treatment, and maternal variables as predictors of placenta-mediated pregnancy complications: an extensive analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 1–11. doi:10.1080/14767058.2019.1611764
3. Nardoza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C. et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295(5): 1061–1077. doi:10.1007/s00404-017-4341-9
4. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения). 2016. Доступно на: <http://www.rokb.ru/>

- [sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom periode_preeklampsiya_eklampsiya.pdf](#) (дата обращения: 05.02.2020)
5. McBride C.A., Bernstein I.M., Badger G.J., Soll R.F. Maternal Hypertension and Mortality in Small for Gestational Age 22- to 29-Week Infants. *Reprod Sci.* 2018; 25(2): 276–280. doi:10.1177/1933719117711260
 6. Wilkerson R.G., Ogunbodede A.C. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am.* 2019; 37(2): 301–316. doi:10.1016/j.emc.2019.01.008
 7. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol.* 2019; 134-135: 1–10. doi:10.1016/j.jri.2019.07.004
 8. Paules C., Youssef L., Rovira C. et al. Distinctive patterns of placental lesions in pre-eclampsia vs small-for-gestational age and their association with fetoplacental Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 54(5): 609–616. doi:10.1002/uog.20350
 9. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B. et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48(3): 333–339. doi:10.1002/uog.15884
 10. Вихарева О.Н., Воеводин С.М., Демидов В.Н., Михайлов А.В., Емельяненко Е.С., Юсупов К.Ф. Допплерометрическое исследование во время беременности // Клинические протоколы. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, 2015.
 11. Володин Н.Н., ред. Неонатология : Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007: 91-95.
 12. 2013 GROWTH CHART. Доступно на: <https://www.ualgary.ca/fenton/2013chart> (дата обращения: 05.02.2020)
 13. Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019; 124(7): 1094–1112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
 14. Webster K., Fishburn S., Maresh M., Findlay S.C., Chappell L.C. Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019; 366:l5119. doi:10.1136/bmj.l5119
 15. RCOG. *The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus.* 2014.
 16. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016; 10: 67–83. doi:10.4137/CMPEd.S40070
 17. Maternal anthropometry and pregnancy outcomes. A WHO Collaborative Study. *Bull World Health Organ.* 1995; 73: 1–98.
 18. Webster L.M., Conti-Ramsden F., Seed P.T., Webb A.J., Nelson-Piercy C., Chappell L.C. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(5): e005526. doi:10.1161/JAHA.117.005526
 19. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(1): e26–e50. doi:10.1097/AOG.0000000000003020
 20. Battarbee A.N., Sinkey R.G., Harper L.M., Oparil S., Tita A.T.N. Chronic Hypertension in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; S0002-9378(19)32613-4. doi:10.1016/j.ajog.2019.11.1243
 21. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15(5): 275–289. doi:10.1038/s41581-019-0119-6
 22. Ferrazzi E., Stampalija T., Makarenko K., Casati D. Fetal Growth Restriction (FGR) - Fetal Evaluation and Antepartum Intervention. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2013; 2: 112–121. doi: 10.1007/s13669-013-0043-x
 23. Dolgushina V.F., Syundyukova E.G., Fartunina Yu.V. The particularities of history, gestation course and outcomes of labor in the early-onset and late-onset preeclampsia. *Science Book Publishing House LLC, Yelm, WA, USA, 2015 : 23-32. Medicine: selected papers of the international scientific school "Paradigma" (Summer-2015, Varna, Bulgaria).*
 24. Monaghan C., Thilaganathan B. Fetal Growth Restriction (FGR): How the Differences Between Early and Late FGR Impact on Clinical Management? *J. Fetal Med.* 2016; 3: 101–107. doi: 10.1007/s40556-016-0098-7
 25. Smith G.C.S. Universal screening for foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 49: 16–28. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.02.008
 26. Mayer C., Joseph K.S. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(2): 136–145. doi:10.1002/uog.11204
 27. Figueras F., Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 38: 48–58. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006
 28. Nawathe A., Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 38: 24–37. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.08.005
 29. Audette M.C., Kingdom J.C. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018; 23(2): 119–125. doi:10.1016/j.siny.2017.11.004