

Фармакокорекція ендотеліальної дисфункції, що виникла на тлі залізодефіцитної анемії, як засіб профілактики ускладнень вагітності та пологів

В.М. Запорожан, І.А. Анчева

Одеський національний медичний університет

Метою дослідження було оцінювання клінічної ефективності комплексного лікування ендотеліальної дисфункції на тлі залізодефіцитної анемії (ЗДА). Показано, що застосована схема медикаментозної корекції дефіциту заліза є ефективною в усіх групах порівняння, внаслідок чого були досягнуті цільові значення параметрів ферокінетики. Обговорюється доцільність застосування заходів, спрямованих на відновлення депо заліза та зниження ризику маніфестованого залізодефіциту під час вагітності у пацієнток групи ризику. Розроблений комплекс профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів із включенням донатора NO при фармакокорекції ендотеліальної дисфункції на тлі ЗДА дозволив знизити частоту проявів гіпоксії плода при вагітності та пологах, а також зменшити кількість перинатальних ускладнень.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, дисфункція плаценти, ЗДА, вагітність, лікування.

Здоровий ендометрій експресує велику кількість біологічно активних сполук, що підтримують структуру стінки судини та забезпечують судинний гомеостаз. Залежно від рівня експресії цих факторів змінюється судинний тонус та регіональна гемодинаміка, формуються передумови для виникнення деяких видів патології [1, 2]. В останні роки досягнутий суттєвий прогрес у визначенні ролі ендотеліальної дисфункції у патогенезі ускладнень вагітності. За даними чеських авторів (Slavik L. et al., 2011), при вагітності зміни у структурі позаклітинного матриксу та в активності матриксних металопротеїназ мають переважно локальний характер і відбуваються лише на рівні матково-плацентарного комплексу. Утім, за наявності додаткових факторів ризику можливий розвиток системної ендотеліальної дисфункції [3], для оцінювання вираженості якої деякі автори пропонують використання неінвазивних функціональних проб.

За даними літератури, одним із проявів ендотеліальної дисфункції у вагітних може бути дисфункція плаценти (ДП) – клінічний синдром, зумовлений морфофункціональними змінами в плаценті і порушенням її компенсаторно-приспосувальних можливостей [5, 6]. Причинами ДП можуть бути порушення дозрівання і формування плаценти у жінок з патологією ендометрія, оваріально-гіпофізарні і наднирковозалозні порушення, асоційовані з попередніми абортami і звичним невиношуванням. У виникненні ДП велике значення мають прееклампсія, загроза переривання вагітності, ізосерологічні конфлікти, генітальний інфантилізм, а також екстрагенітальна патологія (анемія, дисфункція кори надниркових залоз, цукровий діабет, тиреотоксикоз та ін.). У зв'язку з цим спостерігається комплекс порушень транспортної, трофічної,

ендокринної та метаболічної функції плаценти, що лежать в основі патології плода та новонародженого. Ступінь і характер шкідливої дії на плід визначається багатьма аспектами: терміном вагітності, тривалістю впливу несприятливого фактора, станом компенсаторно-приспосувальних механізмів у системі «мати–плацента–плід» [7]. Одним з ймовірних патогенетичних чинників виникнення ендотеліальної дисфункції та зумовлених нею ДП є хронічна гіпоксія, в тому числі пов'язана з анемією вагітності.

Відповідно до сучасних уявлень про генез ДП на тлі залізодефіцитної анемії (ЗДА), основну роль у виникненні порушень відіграє розвиток явищ ендотеліоцитозу з дефіцитом синтезу монооксиду азоту на тлі хронічної гіпоксії [8–10]. При цьому основний акцент при виборі засобів медикаментозної терапії роблять на відновленні нормальної гемодинаміки у системі «плацента–плід». Однак досі уніфікованої схеми фармакокорекції ендотеліальної дисфункції, що виникла на тлі ЗДА, не запропоновано.

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності комплексного лікування проявів ендотеліальної дисфункції на тлі ЗДА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведене на базі пологового будинку № 2 м. Одеси. Обстежено 150 вагітних у II–III триместрі вагітності з проявами анемії відповідно до наказів МОЗ України № 782 від 29.12.2005 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» та МОЗ України № 624 від 03.11.2008 [11, 12].

Загальна вибірка вагітних із ЗДА була розподілена таким чином:

I група – 50 вагітних із сидеропенічним синдромом (без проявів ендотеліальної дисфункції);

II група – 50 вагітних із ЗДА, ускладненою ендотеліальною дисфункцією;

III група – 50 вагітних із ЗДА, які отримували прегравідарну підготовку та комплексне лікування протягом вагітності згідно з удосконаленим протоколом.

Вік жінок, у яких протягом вагітності діагностували ЗДА, коливався від 20 до 35 років (у середньому – $25,2 \pm 1,2$ року).

У якості контролю обстежено 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. Вік вагітних, віднесених до контрольної групи, коливався від 20 до 35 років (у середньому – $27,3 \pm 1,4$ року), більшість з них (66,7%) перебували у зареєстрованому шлюбі, 63,3% мали вищу освіту.

Критерії включення: вагітні у терміні гестації 28–40 тиж, клінічно маніфестований залізодефіцит (рівень гемоглобіну менше 110 г/л, рівень феритину менше 15 нг/мл).

Критерії виключення: інші види анемічного синдрому, багатоплідна вагітність, преєклампсія, передчасні пологи, попередні переливання крові, будь-які активні запальні процеси, ВІЛ-інфекція, інші гематологічні захворювання, а також непереносимість препаратів заліза.

Системну ендотеліальну дисфункцію оцінювали за допомогою дуплексного сканування *a. brachialis* з визначенням реакції ендотеліязалежної вазодилатації [8]. Неінвазивну діагностику функціонального стану ендотелію при вагітності проводили шляхом визначення приросту діаметра досліджуваних артерій: при реактивній гіперемії менше 10 % діагностують гестаційну ендотеліопатію (7,5–10,0% – I ступінь; 3–7,4% – II ступінь; менше 3% – III ступінь), 10,1–14,9% – сумнівну реакцію ендотеліязалежної вазодилатації та при значенні більше 15% – відсутність гестаційної ендотеліопатії. Транспортне залізо визначали за методикою Ненгу [14]. ЗЗЗС визначали здатність за допомогою набору реагентів «Вектор-Бест» (Росія). Діагностику ДП проводили на підставі клінічних спостережень за перебігом вагітності, ультразвукової фетоплацентометрії, доплерометрії [1, 11].

Лікування пацієнток проводили відповідно до клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗ України № 782 від 29.12.2005 та № 900 від 27.12.06 [13, 15]. Усі вагітні з верифікованою ЗДА одержували замісну антианемічну терапію із застосуванням препаратів двоцінного заліза (сорбіфер та актиферин) по 1 таблетці 2 рази на добу. Лікування проводили під контролем рівня заліза в крові. При відновленні рівня заліза та рівня гемоглобіну продовжували лікування ще протягом 2 міс, для формування запасів заліза в депо.

У II групі пацієнтки отримували актовегін внутрішньовенно без урахування ступеня ендотеліальної дисфункції та вираженості гемодинамічних порушень у структурах фетоплацентарного комплексу.

Вагітним III групи з ендотеліальною дисфункцією на тлі ЗДА призначали Тівортін. Тівортін призначали жінкам з верифікованим гестаційним ендотеліозом та системною ендотеліальною дисфункцією внутрішньовенно краплинно по 100 мл 4,2 % розчину протягом тижня, у формі сиропу перорально по 15 мл три рази на день протягом двох тижнів.

Запропонована програма підготовки жінок із ЗДА до вагітності і пологів включала:

1. Діагностику залізодефіцитного стану з проведенням відповідного лікування, спільно з прийняттям соціальних і медичних заходів щодо збалансування і раціоналізації харчування.

2. Виявлення синатропної патології та її корекція.

3. Вибір адекватного патогенетично обґрунтованого методу контрацепції для створення необхідного для проведення повноцінних терапевтичних заходів інтергенетичного інтервалу.

4. Проведення прекоцепційної та повноцінної пренатальної підготовки з виділенням вагітних групи ризику з розвитку ускладнень вагітності та пологів з обґрунтуванням тактики їх подальшого ведення та розродження.

В якості основних клінічних наслідків проведеного лікування враховували наявність позитивної динаміки за клініко-лабораторними та клініко-інструментальними показниками, кількість ускладнень у пологах, стан дитини при народженні.

Статистичне оброблення проводили за допомогою програми Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [16].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після проведеного лікування в усіх групах спостереження нормалізувалися показники гемограми та значно зросла за-

безпеченість організму залізом. При цьому рівень гемоглобіну у вагітних склав в середньому $119,6 \pm 1,4$ г/л, що достовірно вище вихідних значень. Концентрація феритину зросла з $12,2 \pm 1,2$ до $16,1 \pm 1,1$ нг/мл, що є порівнюваним зі значеннями, одержаними у контрольній групі ($15,9 \pm 1,4$ нг/мл), а вміст трансферину – з $2,0 \pm 0,1$ до $2,2 \pm 0,1$ мкг/мл (у контролі – $2,4 \pm 0,2$ мкг/мл). Вміст сироваткового заліза відповідно зріс з $11,3 \pm 0$, до $15,2 \pm 0,4$ мкг/мл (у контролі – $20,3 \pm 0,7$ мкг/мл). Описані зміни були статистично значущими ($p < 0,05$). Таким чином, аналіз динаміки маркерів ферокінетики виявив, що застосована терапія, спрямована на корекцію дефіциту заліза, була ефективною у всіх групах дослідження.

Після проведеного лікування у 20% пацієнток II групи були виявлені ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях у вигляді помірного зниження діастолічного компонента (індекс резистентності в групі склав $0,682 \pm 0,007$, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало 95-й перцентиль контрольних значень індексу резистентності для даного терміну вагітності ($0,627 \pm 0,003$) і відповіді ІА ступеня гемодинамічних порушень. Крім того, у 5 (10,0%) вагітних II групи у терміні гестації 29–30 тиж було діагностовано незначне збільшення індексу резистентності артерій пупкового канатика до $0,811 \pm 0,009$ і систоло-діастолічного співвідношення – $3,62 \pm 0,06$, що характерно для порушень кровотоку II ступеня). Таким чином, за відсутності диференційованої терапії навіть на тлі нормалізації ферокінетики у частини жінок зберігалися явища гемодинамічних порушень матково-плацентарного кровообігу.

При вивченні залежності перебігу пологового акту від наявності супутньої анемії та дисфункції плаценти, зумовленої ендотеліальною дисфункцією, було виявлено, що більшість ускладнень перебігу пологового акту у II групі спостерігалася значно частіше (ВШ – 1,6 (ДІ 95% 1,1–2,1). Найбільш часто у жінок із ЗДА реєстрували первинну слабкість пологових сил (25 випадків або 50,0%), якій, як правило, передували патологічний преліментарний період. Значно рідше спостерігалася обвиття пупковим канатиком (21 випадок або 42,0%). В 1 випадку у I групі виник дистрес-плода у перший період пологів тоді як частота даного ускладнення у II групі була достовірно вище (7 або 14,0%). Крім того, у II групі відзначено 4 (8,0%) випадки дистресу плода у другий період пологів, що змусило вдатися до використання вакуум-екстракції плода. Слід зазначити, що в одному з випадків було діагностовано абсолютно короткий пупковий канатик.

Наші спостереження також свідчать, що у жінок основної групи необхідність оперативного втручання при пологах виникала в 1,3 разу рідше, ніж у жінок з групи порівняння ($p < 0,05$). Слід зазначити, що середній рівень гемоглобіну після пологів в основній групі був порівнюваним з показниками у вагітних контрольної групи, що можна пояснити створенням адекватного запасу заліза в організмі.

При оцінюванні стану новонароджених встановлено, що у дітей, народжених від матерів з ДП, що виникла на тлі ЗДА, оцінка за шкалою Апгар в середньому становила $8,1 \pm 0,1$ бала, діти знаходилися на сумісному перебуванні з матерями. Середня маса новонароджених склала 3540 ± 50 г.

Усі пацієнтки I групи народжували при доношених термінах. При цьому через природні статеві шляхи народили 96,0% жінок, а оперативне розродження було застосовано лише у 2 (4,0%) вагітних.

Пацієнтки II групи також народжували при доношених термінах вагітності, 22 (44,0%) з яких – шляхом операції кесарева розтину. У 11 (22,0%) породілей показанням до операції був дистрес плода у перший період пологів. Іншими станами, що були показаннями до оперативного розродження, були рубець на матці та відмова від вагінальних пологів – 7 (14,0%) випадків, неспроможність рубця (10,0%), сполю-

Перинатальні наслідки у клінічних групах

Показники	I група (n=50)	II група (n=50)	III група (n=50)	Контрольна група (n=30)
Оцінка за шкалою Апгар, бали (перша хвилина)	8,1±0,1	7,5±0,1*	8,1±0,2	8,2±0,2
Оцінка за шкалою Апгар, бали (п'ята хвилина)	8,3±0,1	7,9±0,2	8,3±0,2	8,2±0,2
Середня маса тіла, г	3540±50*	3080±60*	3250±55*	3760±45

Примітка: * – відмінності з контролем є статистично значущими (p<0,05).

чення передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) та ножного передлежання – 8,0%, змішане сідничне передлежання – у 2 (4,0%) випадках. Незрілість шийки матки була показанням для кесарева розтину у 2 (4,0%) випадках, рубцева деформація шийки матки – у 1 (2%) випадку. Ще в 1 випадку відзначалося крайове передлежання плаценти.

Більш висока частота оперативного розродження у жінок II групи пояснюється впливом гемодинамічних порушень при ДП, які маніфестують з початком пологової діяльності. Загроза переривання вагітності виникла протягом періоду спостереження у 15 (10,0%) пацієнток, загроза передчасних пологів – у 12 (8,0%) жінок. В окремих випадках зустрічалися ножне та сідничне передлежання. Обвиття пупковим канатиком встановлено у 4 (2,8%) випадках.

Натомість, пацієнтки III групи також народжували при доношених термінах вагітності, однак шестеро (12,0%) з них були розроджені шляхом операції кесарева розтину. Слід зазначити, що на тлі комплексної терапії ризик розвитку інтранатального дистресу плода суттєво знижувався, даний патологічний стан спостерігався лише у трьох випадках. Причиною дистресу-плода у одному випадку був справжній вузол пупкового канатика, ще в одному – туго портупейне обвиття пупковим канатиком.

Усі новонароджені даної групи народилися в задовільному стані (з середньою оцінкою за шкалою Апгар 8,0±0,1 бала). Середня маса новонароджених склала 3080±60 г (таблиця).

У всіх пацієнток застосовували перидуральну анестезію. Новонароджені після операції кесарева розтину за загальним станом відповідали оцінці за шкалою Апгар – в середньому 7,2±0,3 бала, решта новонароджених мали кращий загальний стан – в середньому 8,1±0,2 бала за шкалою Апгар. Середня маса новонароджених склала 3250±55 г.

Прояви затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) відзначалися у 5 (10,0%) випадках. Відносно частим ускладненням було маловоддя (16 або 32,0% випадків) та багатоводдя (9 випадків або 18,0%). ПРПО було зареєстровано у 18 (36,0%) породілей, при чому переважна кількість (22,0%) з них належали до III групи. У 5 (10,0%) з них пологи завершилися кесаревим розтином.

Слід зазначити, що у контрольній групі середня маса новонароджених була більш високою (3760±45 г), а оцінка за шкалою Апгар складала 8,2±0,2 бала. Абсолютна більшість вагітних контрольної групи народжували через природні статеві шляхи. Однак 2 (6,7%) жінок контрольної групи були розроджені шляхом операції кесарева розтину у зв'язку з рекомендаціями суміжних спеціалістів щодо виключення другого періоду пологів.

При аналізі клінічних наслідків терапії, застосованої у пацієнток, віднесених до різних клінічних груп встановлено, що після курсу комплексного лікування із застосуванням Тівортину ДП Іа ступеня реєстрували лише у двох (5,0%) обстежених. Натомість, при застосуванні інших засобів впливу на реологічні властивості крові кількість вагітних з ДП Іб ступеня склала 3 (7,5%) особи, а з менш вираженою дисфункцією (Іа) – 7 (17,5%). Описані відмінності є статистично значущими ($\chi^2=6,1$ df=1, p<0,05).

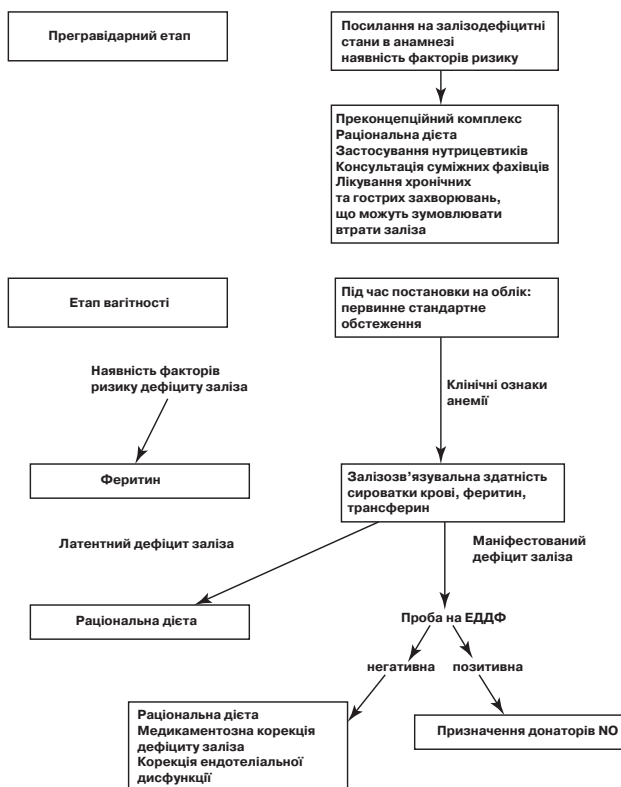
Таким чином, алгоритм клінічного ведення вагітних з ЗДА наведено на малюнку.

На прегравідарному етапі звертають увагу на наявність чинників ризику та на посилання на залізодефіцитні стани в анамнезі. За потреби застосовують прекоцепційний комплекс заходів, який передбачає корекцію раціону, застосування нутрицевтиків та продуктів функціонального харчування, а також лікування хронічних та гострих захворювань, що можуть зумовлювати втрати заліза.

Особливістю запропонованого алгоритму є включення на етапі ведення вагітності додаткових досліджень для з'ясування стану ферокінетики у вагітних з анемічними станами починаючи з ранніх термінів гестації, за наявності факторів ризику залізодефіциту у вагітної (нераціональне харчування, пізніе взяття на облік, наявність хронічної екстрагенітальної патології, низький паритет) визначають рівень феритину.

За наявності латентного залізодефіциту (нормальні показники гемограми та вмісту сироваткового заліза) проводять нутриціологічну корекцію забезпеченості організму вагітної залізом. Натомість, при маніфестованій ЗДА рекомендують медикаментозну корекцію дефіциту заліза.

Крім того, запропонований алгоритм передбачає на етапі планування вагітності застосування заходів, спрямованих на відновлення депо заліза та зменшення ризику маніфестованого залізодефіциту під час вагітності.



Малюнок. Алгоритм клінічного ведення вагітних з залізодефіцитом

ВИСНОВКИ

1. Застосована схема медикаментозної корекції залізодефіциту була ефективною в усіх групах порівняння, внаслідок чого були досягнуті цільові значення параметрів ферокінетики.

2. На етапі планування вагітності є доцільним застосування заходів, спрямованих на відновлення депо заліза та

зменшення ризику маніфестованого залізодефіциту під час вагітності.

3. Розроблений комплекс профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів щодо ведення вагітності і пологів у вагітних з ендотеліальною дисфункцією на тлі анемії дозволив знизити частоту проявів гіпоксії плода при вагітності та пологах, а також зменшити кількість перинатальних ускладнень.

Фармакокоррекция эндотелиальной дисфункции, возникшей на фоне железодефицитной анемии, как средство профилактики осложнений беременности и родов
В.Н. Запорожан, И.А. Анчева

Целью исследования была оценка клинической эффективности комплексного лечения эндотелиальной дисфункции на фоне железодефицитной анемии (ЖДА). Показано, что примененная схема медикаментозной коррекции дефицита железа является эффективной во всех группах сравнения, в результате чего были достигнуты целевые значения параметров ферокінетики. Обсуждается целесообразность применения мероприятий, направленных на восстановление депо железа и уменьшение риска манифестированного железодефицита во время беременности у пациенток группы риска. Разработанный комплекс профилактических, диагностических и лечебных мероприятий с включением донатора NO при фармакокоррекции эндотелиальной дисфункции на фоне ЖДА позволил снизить частоту проявлений гипоксии плода при беременности и родах, а также уменьшить количество перинатальных осложнений.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, дисфункция плаценты, железодефицитная анемия, беременность, лечение.

Pharmacocorrection of endothelial dysfunction, occurred during comorbid deficiency anemia as a means of preventing complications of pregnancy and childbirth
V.N. Zaporozhan, I.A. Ancheva

The aim of this study was to evaluate the clinical efficacy of combined treatment of endothelial dysfunction on the background of iron deficiency anemia. It is shown that the application of the scheme of drug correction of iron deficiency is effective in all comparison groups, with the result that has been achieved target values of ferrokinetics. We discuss the feasibility of measures aimed at restoring iron stores and reduce the risk of the manifested iron deficiency during pregnancy in patients at risk. The development of preventive, diagnostic and therapeutic measures to include NO donor in the treatment of the endothelial dysfunction on occurred during comorbid iron-deficiency anemia could reduce the incidence of manifestations of fetal hypoxia during pregnancy and childbirth, as well as reduce the number of perinatal complications.

Key words: endothelial dysfunction, placental dysfunction, iron deficiency anemia, pregnancy, treatment.

Сведения об авторах

Запорожан Валерий Николаевич – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г. Одесса, Валиховский переулок, 2.

Анчева Ирина Анатольевна – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г. Одесса, Валиховский переулок, 2. E-mail: irina.an-va@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Endothelial dysfunction after pregnancy-induced hypertension. / Henriques AC, Carvalho FH, Feitosa HN [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2014. – Vol. 124 (3). – P. 230–234.
2. Karthikeyan V.J. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy / Karthikeyan V.J., Lip G.Y. // Front Biosci (Elite Ed). – 2011. – Vol. 3. – P. 1100–1108.
3. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers / Slavik L., Prochazkova J., Prochazka M. [et al.] // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2011. – Vol. 155 (4). – P. 333–337.
4. Test-retest reliability of pulse amplitude tonometry measures of vascular endothelial function: implications for clinical trial design / McCrea C.E., Skulas-Ray A.C., Chow M., West S.G. // Vasc Med. – 2012. – Vol. 17 (1). – P. 29–36.
5. Saarelainen H. Endothelial Function and Regulation of Vascular Tone in Normal and Complicated Pregnancies / Heli Saarelainen Kuopio. – 2012. – 52 p.
6. Баранова И.В. Сравнительные аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности с антенатальной гибелью плода и с рождением живого новорожденного / И.В. Баранова, Ю.Б. Котов. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013, № 4. – С. 22–26.
7. Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.
8. Placental vascular dysfunction, fetal and childhood growth, and cardiovascular development: The generation R study / Gaillard R., Steegers E.A., Tiemeier H. [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128 (20). – P. 2202–2210.
9. Пат. № 77984 МПК (2013) А61В

- 10/00 Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності. Винахідники: Запорожан В.М., Коньков Д.Г., Галич С.Р., Луцкер О.Л. Правовласник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова Заявка № 2012 07436, заявл. 19.06.2012 Опубл. 11.03.2013 Бюл. 5
10. Ignarro L.J. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology / Louis J., Ignarro N.Y., Academic Press; 2 ed. – 2009. – 845 p.
11. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска, современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты / Э.М. Джобава, Л.А. Аминтаева, Д.Н. Алиева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 6. – С. 98–103.
12. Наказ МОЗ України № 782 від 29.12.2005 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Електронний ресурс. Режим доступу: www.moz.gov.ua
13. Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Електронний ресурс. Режим доступу: www.moz.gov.ua
14. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 798 с.
15. Наказ МОЗ України № 900 від 27.12.2006 Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів». Електронний ресурс. Режим доступу: www.moz.gov.ua
16. Боровиков В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В.П. Боровиков. – СПб., Питер, 2003. – 688 с.

Статья поступила в редакцию 12.02.2015