

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1

Т.Е. Белокриницкая, А.П. Филев, В.С. Баркан, С.И. Самойлова, Т.М. Баркан

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СЕЛЕКТИВНОГО БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА КОРВИТОЛА У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Читинская государственная медицинская академия (Чита)

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка влияния селективного бета-адреноблокатора корвитола и клофелина на гемодинамические показатели матери и состояние фетоплацентарного комплекса.

Были обследованы беременные с гипертонической болезнью II стадии и здоровые женщины, сопоставимые по возрасту и сроку гестации. Пациентки с артериальной гипертензией были разделены на 2 клинически равнозначные группы, первая из которых получала корвитол по 50 мг 2 раза в сутки (при стабилизации величин АД переходили на поддерживающую дозу — 25 мг/сутки), вторая — клофелин в дозе 0,075 мг 2–3 раза в день. Эффективность лечения оценивали по данным эхокардиографии матери, доплерометрии плодово-плацентарных сосудов, кардиоотографии плода, результатам гистологического исследования плаценты.

При лечении артериальной гипертензии беременных корвитол более эффективно, чем клофелин снижал величины артериального давления, нормализовал показатели центральной гемодинамики матери, восстанавливал кровоток в фетоплацентарной системе, повышал реактивность сердечно-сосудистой системы плода. Перинатальные исходы были лучше у беременных, получавших селективный бета-блокатор. Морфологические исследования после родов подтвердили преимущества корвитола.

Применение селективного бета-адреноблокатора корвитола при лечении беременных с гипертонической болезнью и гиперкинетическим типом центральной гемодинамики патогенетически обосновано и имеет высокую клиническую эффективность.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, корвитол

CLINICAL EFFECTS OF APPLICATION OF SELECTIVE BETA-ADRENOBLOCKER CORVITOL IN PREGNANTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Т.Ye. Belokrinitskaya, A.P. Filiov, V.S. Barcan, S.I. Samoiloa, T.M. Barcan

Chita State Medical Academy, Chita

The purpose of the study was to assess effect of selective beta-adrenoblocker corvitol (metoprolol) on mother's hemodynamic parameters and fetoplacental system in wound discharge as compared to clofelin (clonidine) antihypertensive therapy.

Pregnants with arterial hypertension of the 2nd degree and healthy women adults of the same age and age of gestation were studied. The patients were divided into 2 groups. Group 1 (basic) included 30 women whose wounds were treated with corvitol (25–100 mg/day), while in the control group (30 patients) — clofelin in antihypertensive dose (0,075 mg 2–3 times a day). The efficacy of hypotensive treatment was assessed by the following parameters: blood pressure, Doppler-echocardiography, fetoplacental vessels dopplerometry, fetal cardiocytography and placenta morphological examination.

The monotherapy with corvitol being more effective decreased blood pressure, normalized mother's central hemodynamic parameters and fetoplacental blood circulation, increased reactivity of fetuses cardiovascular system especially in patients with hyperkinetic type of blood circulation. Perinatal outcomes and placenta morphological examination results were better in pregnant treated by selective beta-adrenoblocker.

Application of selective beta-adrenoblocker corvitol in pregnant with arterial hypertension and hyperkinetic type of blood circulation has pathogenetic basis and high clinical efficacy.

Key words: arterial hypertension, gestation, corvitol

Гипертоническая болезнь является наиболее часто встречающимся сердечно-сосудистым заболеванием [3]. Медикосоциальная значимость проблемы заключается еще и в том, что осложнения артериальной гипертензии, возникающие во время беременности, занимают важное место в структуре материнской заболеваемости и смертности [4]. По данным ВОЗ (1998), с артериальной гипер-

тензией связано 20–33 % случаев материнской смертности, при этом в развитых странах мира артериальная гипертензия обнаруживается примерно у 10 % беременных женщин [7].

Проблема лечения артериальной гипертензии у беременных остается актуальной до настоящего времени, несмотря на широкий арсенал применяемых в клинической практике гипотензивных препаратов.

Одним из наиболее часто используемых препаратов для лекарственной терапии гипертонической болезни и симптоматической артериальной гипертензии является клофелин (клонедин), который с хорошим клиническим эффектом на протяжении многих лет применяется при лечении артериальной гипертензии, в том числе у беременных [1].

В последние годы для лечения гипертонической болезни и симптоматической артериальной гипертензии в терапевтической практике с успехом стали применяться селективные бета-адреноблокаторы II поколения — корвитол (метопролол) и III поколения — небилет (небивалол). Однако в доступной литературе имеются лишь единичные работы об их использовании для коррекции артериального давления у беременных. Между тем, известно, что эти препараты не обладают тератогенным эффектом и не противопоказаны во II — III триместрах гестации.

Целью нашего исследования явилось проведение сравнительной оценки клинической эффективности лечения артериальной гипертензии у беременных препаратами корвитол и клофелин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели была проведена проспективная и ретроспективная оценка течения беременности и родов у беременных с гипертонической болезнью II стадии, находившихся на лечении в кардиологическом отделении городской клинической больницы № 1 г. Читы и в отделениях патологии беременных родильных объединений № 1 и 2 г. Читы. Для сравнительной оценки показателей функциональных методов исследования было обследовано 20 практически здоровых беременных женщин на 32 неделе гестации. Возраст обследуемых составлял от 32 до 42 лет (в среднем 36,8 лет). Средний срок беременности на начало лечения у женщин с артериальной гипертензией, включенных в обследование, составил $33 \pm 1,5$ недели. Величина среднего артериального давления (АД) до лечения составила $129,4 \pm 3,9$ мм рт. ст., ЧСС — $75,5 \pm 3,5$ ударов в минуту.

В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, в редакции 2000)). У всех женщин было получено информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Беременные с гипертонической болезнью были разделены на 2 клинически равнозначные группы, первая из которых в качестве гипотензивного средства получала корвитол по 50 мг 2 раза в сутки (при стабилизации величин АД переходили на поддерживающую дозу — 25 мг/сутки), вторая — клофелин в дозе 0,075 мг 2 — 3 раза в день.

До начала лечения всем пациенткам было выполнено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование на ультразвуковом сканере «Секвойя-512» фирмы Акусон (США) и комбинированное суточное мониторирование электрокардиограммы

(ЭКГ) и АД (СМАД и ЭКГ) с помощью комплекса «Кардиотехника 4000АД» фирмы Инкарт г. Санкт-Петербург.

При ЭхоКГ оценивались фракция выброса (ФВ), систолическое укорочение (СУ), ударный (УО) и минутный (МО) объемы, ударный (УИ) и систолический (СИ) индексы, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и на основании анализа этих показателей устанавливался тип центральной гемодинамики. При СМАД и ЭКГ оценивались особенности суточного профиля АД (dippers, non-dippers, night-reakers), средние показатели САД, ДАД и СрАД днем и ночью, СНС САД и ДАД, средняя ЧСС днем и ночью, циркадный индекс (ЦИ), показатели спектрального (VLF, LF, HF) анализа вариабельности сердечного ритма (BPC). СМАД и ЭКГ проводилось в течение 24 часов днем через 15 минут, ночью через 30 минут. Мониторирование начинали и заканчивали в 13 — 14 часов, чтобы исключить наложение эффекта «привыкания» на результаты утренних измерений.

Для оценки состояния плода и диагностики фетоплацентарной недостаточности производили ультразвуковое исследование с фетометрией и плацентометрией на аппарате ACUSON Computed Sonography 128/хр (USA) конвексным (3,5 МГц) и трансвагинальным (7,5 МГц) датчиками, работающими в реальном масштабе времени. Ультразвуковую доплерографию с расчетом систолодиастолического отношения (СДО) выполняли на этом же аппарате конвексным датчиком [2].

Оценку реактивности сердечно-сосудистой системы плода проводили при записи кардиотокограмм (КТГ) на аппарате Sonicaid Team Fetal Monitor Oxford Instrument (Great Britain). При расшифровке записи КТГ пользовались шкалой оценки реактивности сердечно-сосудистой системы плода, предложенной W. Fischer (1973), где 8 и более баллов — реактивность сердечно-сосудистой системы плода в пределах нормы; 6 — 7 баллов — легкое нарушение реактивности; 4 — 5 баллов — выраженное нарушение; 3 и менее баллов — терминальное состояние плода.

В течение всего периода приема препаратов осуществляли динамическое клиничко-лабораторное обследование беременных в соответствии с существующими отраслевыми стандартами. Через 3 недели от начала гипотензивной терапии проводили повторное контрольное эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование АД и оценку состояния фетоплацентарного комплекса.

После родоразрешения пациенток оценивали состояние плода по шкале В. Апгар (1957) и выполняли гистологическое исследование плацент (специализированная лаборатория эмбриофетопатологии и плацентологии областного патологоанатомического бюро г. Читы, начальник — к.м.н. Н.Н. Чарторижская).

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи программного обес-

печения Microsoft Office 2003 Professional for Windows XP на компьютере Intel Pentium 4. При проведении вариационного анализа использовали критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования нами были оценены типы центральной гемодинамики (ЦГД) у 20 здоровых и 40 беременных, страдающих гипертонической болезнью II стадии, отобранных методом случайной выборки. В группе здоровых матерей преобладал эукинетический тип ЦГД – 18 женщин (90 %). В когорте пациенток с повышенными величинами АД распределение типов ЦГД было неравномерным: гиперкинетический тип имели 24 человека (60 %), эукинетический – 10 (25 %), гипокинетический – 6 (15 %).

Для гиперкинетического типа ЦГД были характерны повышенные цифры фракции выброса (ФВ), систолического укорочения (СУ), времени систолического укорочения волокон миокарда (Vcf), ударного объема (УО), минутного объема (МО), ударного индекса (УИ) и систолического индекса (СИ), значительно снижены показатели общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). При эукинетическом типе ФВ, СУ, Vcf, УО, МО, УИ и СИ соответствовали средним величинам и практически не отличались от показателей здоровых беременных, ОПСС было на нижней границе нормы или незначительно понижено. При гипокинетическом типе – показатели ФВ, СУ соответствовали нижней границе нормы; показатели насосной функции левого желудочка (УО, МО, УИ и СИ) – снижены, ОПСС – в норме или несколько повышено (табл. 1).

У всех пациенток с артериальной гипертензией при исследовании вариабельности ритма серд-

ца общая мощность спектра (tP) была снижена, частота VLF высокой и достигала 68 – 71 %, соотношение волн LF и HF свидетельствовали о выраженной симпатикотонии и угнетении парасимпатического влияния.

На втором этапе исследования мы провели сравнительную оценку клинической эффективности гипотензивных препаратов корвитол и клофелин. Для этого были сформированы 2 клинически равнозначные группы беременных с гипертонической болезнью в зависимости от типа ЦГД по 30 человек в каждой.

Выявлено, что в группе женщин, получавших корвитол, быстрее нормализовались величины АД, при этом гипотензивный эффект применения селективного бета-блокатора был более стойкий, чем при использовании клофелина. Через неделю от начала лечения показатель САД составил $104,2 \pm 2,2$ мм рт. ст., у беременных, принимающих корвитол, и $115,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. – при лечении клофелином ($p < 0,01$).

Повторное суточное мониторирование величин артериального давления, ЭхоКГ и ЭКГ также выявило преимущества терапии корвитолом. Практически у всех пациенток на фоне терапии корвитолом отмечена нормализация величин артериального давления, а при контрольном исследовании вариабельности ритма сердца – увеличение общей мощности спектра и уменьшение величины соотношения nLF/nHF. Положительная динамика аналогичных показателей на фоне приема клофелином была зарегистрирована у меньшего числа больных. Следует отметить, что наиболее значимые позитивные отличия в параметрах ЭхоКГ были выявлены у беременных с гиперкинетическим типом ЦГД при лечении корвитолом и женщин с гипокинетическим типом кровообращения, получавших клофелин (табл. 1, 2).

Таблица 1
Основные показатели гемодинамики у беременных с гипертонической болезнью на фоне лечения корвитолом ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые беременные (n = 20)	Беременные с гипертонической болезнью					
		Типы гемодинамики					
		гипокинетический (n = 9)		гиперкинетический (n = 12)		эукинетический (n = 9)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФВ, %	70,7 ± 2,5	62,2 ± 1,6	64,8 ± 1,8	83,3 ± 3,1	73,4 ± 3,3*	67,8 ± 3,3	66,5 ± 3,5
СУ, %	40,7 ± 2,1	32,4 ± 2,1	34,2 ± 2,2	52,3 ± 2,5	41,9 ± 1,8*	38,4 ± 2,6	38,9 ± 2,1
УО, мл	71,7 ± 2,2	57,8 ± 3,5	61,3 ± 2,5	104,2 ± 5,3	78,8 ± 2,6*	74,6 ± 3,5	71,8 ± 3,1
МО, л/мин	5,8 ± 1,1	4,2 ± 0,9	4,5 ± 0,5	10,1 ± 0,9	6,4 ± 1,1*	6,6 ± 0,6	6,3 ± 0,6
УИ	41,3 ± 2,8	26,8 ± 2,2	32,6 ± 2,4	56,1 ± 3,5	43,6 ± 2,1*	44,2 ± 2,1	43,6 ± 1,9
СИ	3,5 ± 0,4	2,2 ± 0,2	2,8 ± 0,4	5,5 ± 0,3	3,6 ± 0,4*	3,6 ± 0,6	3,5 ± 0,7
Vcf	1,5 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2	2,4 ± 0,4	1,5 ± 0,3*	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2
ОПСС	920,8 ± 102	1246,5 ± 86,4	1009,5 ± 81	643,2 ± 36,8	853,6 ± 94*	896,7 ± 68,5	918,4 ± 66

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Основные показатели гемодинамики у беременных с гипертонической болезнью на фоне лечения клофелином (M ± t)

Показатели	Здоровые беременные (n=20)	Беременные с гипертонической болезнью					
		Типы гемодинамики					
		гипокинетический (n = 9)		гиперкинетический (n = 12)		эукинетический (n = 9)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФВ, %	70,7 ± 2,5	62,2 ± 1,6	68,2 ± 1,3*	83,3 ± 3,1	78,6 ± 2,6	67,8 ± 3,3	67,1 ± 2,9
СУ, %	40,7 ± 2,1	32,4 ± 2,1	36,2 ± 2,1	52,3 ± 2,5	48,6 ± 2,5	38,4 ± 2,6	37,2 ± 2,1
УО, мл	71,7 ± 2,2	57,8 ± 3,5	69,1 ± 2,3*	104,2 ± 5,3	88,6 ± 3,4*	74,6 ± 3,5	73,2 ± 3,2
МО, л/мин	5,8 ± 1,1	4,2 ± 0,9	5,4 ± 0,6*	10,1 ± 0,9	8,7 ± 1,3	6,6 ± 0,6	6,4 ± 0,4
УИ	41,3 ± 2,8	26,8 ± 2,2	37,4 ± 2,3*	56,1 ± 3,5	53,4 ± 2,2	44,2 ± 2,1	43,6 ± 2,2
СИ	3,5 ± 0,4	2,2 ± 0,2	3,3 ± 0,3*	5,5 ± 0,2	4,6 ± 0,18*	3,6 ± 0,6	3,6 ± 0,5
Vcf	1,5 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2	2,4 ± 0,4	1,8 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,3
ОПСС	920,8 ± 102	1246,5 ± 86,4	984,6 ± 91,2*	643,2 ± 36,8	785,9 ± 96	896,7 ± 68,5	928,6 ± 72,4

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными до лечения (p < 0,05).

При функциональной оценке состояния фетоплацентарного комплекса у беременных, леченных корвитолом, субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности встречалась в 1,8 раз реже, чем при применении клофелина (соответственно у 10 и 18 человек). Клиническими проявлениями плацентарной недостаточности у пациенток 1-й группы в 9 случаях была хроническая внутриутробная гипоксия плода (оценка кардиотокограммы 6 – 7 баллов, дыхательные движения плода при ультразвуковом исследовании), в 1 – сочетание хронической гипоксии и асимметричной формы задержки развития плода I степени. Проявлениями хронической плацентарной недостаточности во 2-й клинической группе были: у 12 женщин – хроническая внутриутробная гипоксия плода; у 4 – асимметричная форма задержки развития плода I степени; у 2 – сочетание внутриут-

робной гипоксии и асимметричной формы задержки развития плода I и II степени.

При оценке пуповинно-плацентарного кровотока нормативным доплерометрическим показателем СДО для срока беременности 32 – 34 недель считали 2,52, для 35 – 37 недель – 2,4 [6].

Исходные величины СДО в артериях пуповины у беременных с гипертонической болезнью составили 2,92 ± 0,16, что свидетельствовало о выраженном нарушении плацентарно-плодового кровотока. На фоне нормализации величин артериального давления при приеме корвитола у обследуемых пациенток при повторном обследовании в 35 – 36 недель гестации регистрировалось снижение СДО до 2,52 ± 0,12 (p < 0,05). У беременных, получавших клофелин, величина СДО не имела достоверных отличий от исходных показателей и составила 2,71 ± 0,11 (p > 0,05) (рис. 1).

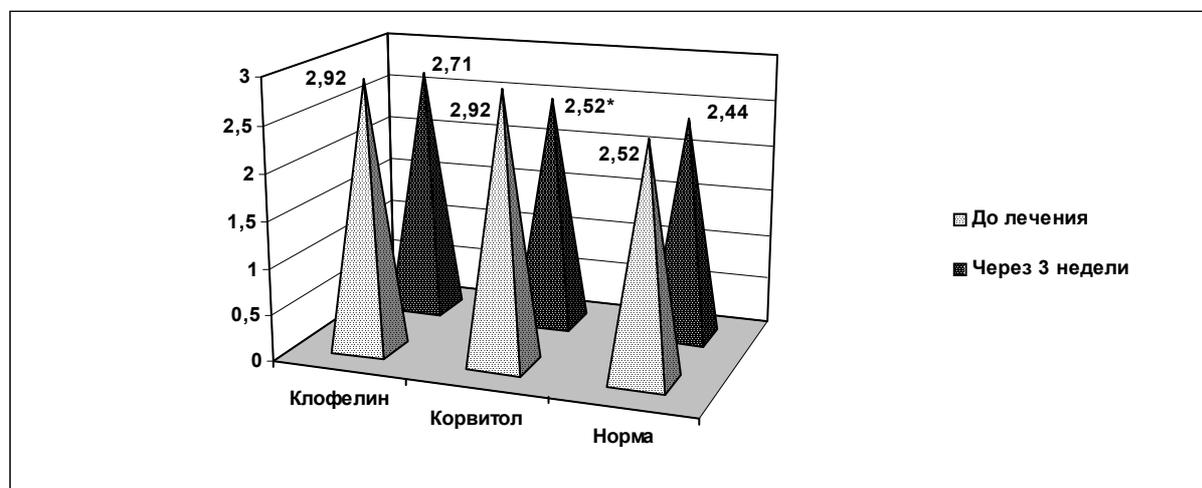


Рис. 1. Влияние корвитола и клофелина на величину систолиадиастолического отношения в артериях пуповины.

Стабилизация артериального давления на величинах относительной нормотонии у беременных 1-й клинической группы и нормализация кровотока в системе «мать-плацента-плод» закономерно приводили к улучшению реактивности сердечно-сосудистой системы их плодов. Средняя суммарная оценка параметров кардиотокограмм у беременных, получавших корвитол, составила $7,5 \pm 0,3$ балла против $5,3 \pm 0,3$ балла до лечения ($p < 0,05$) и $6,2 \pm 0,3$ балла на фоне лечения клофелином ($p > 0,05$) (рис. 2).

Нормализация гемодинамических показателей и относительно удовлетворительное состояние фетоплацентарного комплекса у пациенток 1 группы привели к тому, что средние сроки родоразрешения составили $37,5 \pm 0,5$ недель при использовании корвитола против $35,7 \pm 0,7$ недель у женщин, получавших клофелин ($p < 0,05$). Следует отметить, что у пациенток, получавших корвитол, ни в одном случае роды не были преждевременными.

20 женщин были родоразрешены операцией кесарева сечения, показаниями к которой в 12 случаях явились неготовые родовые пути и хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность (3 получали корвитол, 9 — клофелин); в 6 случаях (по 3 в каждой группе) — наличие рубца на матке (кесарево сечение в анамнезе) и высокий перинатальный риск; в 2 — преждевременное излитие околоплодных вод при неготовых родовых путях.

Патологической кровопотери при родах не отмечено ни в одном случае.

Средняя масса и длина плодов в 1 группе беременных были 2962 ± 255 г и $49,3 \pm 1,3$ см, во 2-й — 2488 ± 168 г и $43,5 \pm 1,5$ см соответственно. Средняя оценка детей по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила $7,4 \pm 0,5$ баллов у матерей 1-й клинической группы и $5,3 \pm 0,3$ балла — во 2-й клинической группе ($p < 0,05$).

Гистологические исследования плацент выявили, что у всех пациенток 1-й группы имела место относительная хроническая плацентарная не-

достаточность, морфологическими признаками которой были: стаз большого числа материнских эритроцитов, наличие групп тесно сближенных ворсин со спавшимися плодными капиллярами (компенсированный ангиоматоз терминальных ворсин), сужением межворсинчатого пространства, содержащего единичные материнские эритроциты (так называемые нефункциональные зоны) на фоне умеренно выраженных компенсаторно-приспособительных процессов (некоторое увеличение массы плаценты, увеличение количества терминальных ворсин малого калибра и синцитиальных узелков) [5]. Дистрофических изменений плацент в этой клинической группе зарегистрировано не было.

В плацентах 6 женщин, получавших клофелин и родивших детей с задержкой внутриутробного развития, обнаружены очаговые инволютивно-дистрофические изменения стромы и эпителия ворсин с отложением фибриноида в интервиллезном пространстве с известковой инкрустацией, наличием очаговых псевдоинфарктов, вследствие нарушения кровообращения в интервиллезном пространстве; фокальный некроз синцитиотрофобласта; стаз большого числа материнских эритроцитов. Отмечено большое количество незрелых ворсин, а также тромбоз межворсинчатого пространства, который является признаком выраженного нарушения кровообращения в плаценте [5].

ВЫВОДЫ

1. Сравнительная оценка гипотензивных эффектов препаратов корвитола и клофелина в терапии беременных с гипертонической болезнью убедительно доказала высокий клинический эффект селективного бета-адреноблокатора, что проявляется в более быстром и стойком снижении показателей артериального давления, купировании клинических проявлений хронической фетоплацентарной недостаточности, обусловленной гемодинамическими нарушениями у матери.

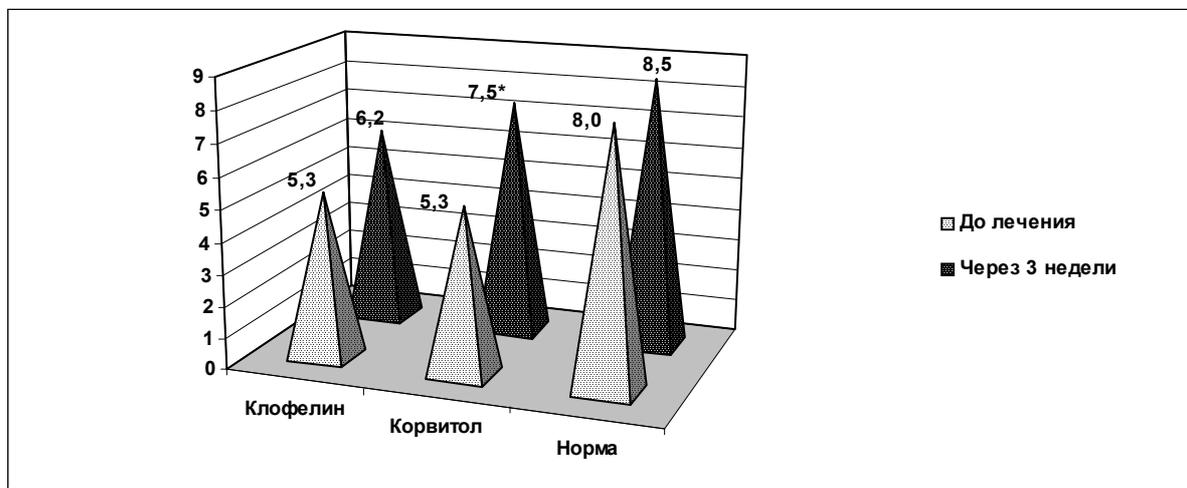


Рис. 2. Влияние корвитола и клофелина на параметры кардиотокограммы плода.

2. При выборе препаратов для гипотензивной терапии беременным с артериальной гипертензией следует учитывать преимущества корвитола при гиперкинетическом типе центральной гемодинамики, клофелина — при гипокинетическом типе кровообращения.

3. Применение корвитола позволило пролонгировать беременность до доношенного срока и получить живых детей с удовлетворительными массо-ростовыми показателями и достаточно высокой оценкой по шкале Апгар. Гипотензивная терапия клофелином оказывала менее выраженное позитивное влияние на клиническое течение беременности, состояние фетоплацентарного комплекса, что, в конечном итоге, привело к рождению детей с задержкой внутриутробного развития и более низкой оценкой по шкале В. Апгар в первую минуту жизни.

4. Стабилизация системной гемодинамики матери и снижение общего периферического сопротивления сосудов на фоне лечения корвитолом, по данным гистологического исследования, способствовали сохранению компенсаторно-приспособительных процессов и отсутствию дистрофических изменений в плацентах. Антигипертензивная терапия клофелином не оказывала столь выраженного позитивного влияния на морфологию плаценты: в этой группе пациенток обнаруживались признаки выраженного нарушения кровообращения в плаценте, очаговые инволютивно-дистрофические изменения стромы и эпителия ворсин.

5. Положительные клинические эффекты селективного бета-адреноблокатора корвитола служат основанием для его активного внедрения и более широкого применения в лечении гипертонической болезни у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Клофелин в комплексной терапии гестоза в родах / В.В. Абрамченко, Т.В. Геворкян // Рос. мед. журн. — 2001. — № 3. — С. 29–31.
2. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике / М.И. Агеева. — М.: Издательский дом Видар-М, 2000. — 112 с.
3. Артериальная гипертензия. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов. — М., 2001. — 20 с.
4. Бурдули Г.М. Репродуктивные потери в акушерстве / Г.М. Бурдули, О.Г. Фролова. — М.: Триада-Х, 1997. — 188 с.
5. Милованов А.П. Патология системы «мать-плацента-плод»: Руководство для врачей / А.П. Милованов. — М.: Медицина, 1999. — 448 с.
6. Стрижаков А.Н. Новые подходы к оценке плодового кровотока при физиологической беременности // А.Н. Стрижаков, О.Р. Баев, Э.И. Черкезова // Акушер. и гинекол. — 2002. — № 5. — С. 11–15.
7. Шехтман М.М. Руководство по экстрагениальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. — М.: Триада-Х, 1999. — 816 с.