

DOI 10.37882/2223-2966.2022.10-2.20

КОМБИНИРОВАННЫЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ, КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА.

COMBINED BIOCHEMICAL SCREENING OF THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY AS A POSSIBLE PREDICTOR OF ANTENATAL FETAL DEATH

*E. Palyutina
I. Kozlovskaya
S. Tikhomirova
E. Sotina*

Summary. Despite significant progress in decrease of infant mortality, the rate of antenatal fetal death remains constant and low controllable. Due to the stillbirth multifactoriality it is relevant to perform an in-depth analysis of gestation course cases and acts of delivery to identify possible predictors of antenatal fetal death aiming at the development of preventive activities. The article reviews the analysis of possible connection of combined biochemical first trimester screening of pregnant patients having antenatal fetal death with a normal karyotype.

Keywords: antenatal fetal death, first trimester ultrasound and biochemical screening.

Палютина Елена Юрьевна

К.м.н

Ярославский государственный медицинский университет
peyu260562@mail.ru

Козловская Ирина Александровна

К.м.н

Областной перинатальный центр
kia801980@mail.ru

Тихомирова Светлана Владиславовна

К.б.н

Ярославский государственный медицинский университет;

Цитогенетик ГБУЗ Ярославской области
«Областной перинатальный центр»
svetlana-yar-2010@yandex.ru

Сотина Елена Михайловна

Врач патологоанатом высшей квалификационной категории

ГБУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр»
sota.len@yandex.ru

Аннотация. Несмотря на значительный прогресс по снижению младенческой смертности коэффициент антенатальной гибели плода остается стабильным и мало управляемым. В связи с мультифакторностью мертворождения, актуальным является углубленный анализ случаев течения беременности и родов для выявления возможных предикторов антенатальной гибели плода с целью разработки профилактических мероприятий. В статье рассматривается анализ возможной связи результатов комбинированного биохимического скрининга I триместра беременности в группе пациенток с антенатальной гибелью плода с нормальным кариотипом.

Ключевые слова: антенатальная гибель плода, биохимический и ультразвуковой скрининг первого триместра беременности.

Несмотря на значительный прогресс по снижению коэффициента младенческой смертности с 11,0 в 2005 году до 4,5 к 2020 году, коэффициент антенатальной гибели плода остается стабильным и мало управляемым. В литературе ежегодно публикуется множество работ, где обсуждаются возможные факторы риска гибели плода во время беременности. Еще в 2014 году Коротова С.В. с соавторами рекомендовала разработать математическую модель прогнозирования

данного осложнения в каждом триместре беременности для дальнейшего формирования групп повышенного риска и более тщательного динамического наблюдения за состоянием плода [6]. Результатом исследований американских и британских коллег 2017 года было создание «калькулятора МР (мертворождения), который продемонстрировал свою клиническую эффективность и простоту использования. Но, главный недостаток этого калькулятора — отсутствие критериев отбора значи-

мых факторов риска, которые могут быть применены к иной популяции с целью коррекции модели. Каждый случай антенатальной гибели плода подлежит клиническому разбору. На рецензию, как правило предоставляют обменную карту беременной, историю родов и протоколов посмертного патологоанатомического исследования плода и гистологического исследования последа. Перед рецензентом стоит вопрос — кто виноват? — врач или пациент. Большинство авторов сходятся во мнении, что прежде всего это патология плаценты и пуповины, внутриутробная задержка роста плода, внутриутробная инфекция, экстрагенитальная патология, осложнения, возникшие во время беременности и т.д. А, что является первостепенным, а что следствием? Волков В.Г. и Кастор М.В. в своей статье за 2020 год приводит сравнительную характеристику классификаций мертворождения по Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) и лучшей из имевшихся на сегодня системы классификации — Causes of Death and Associated Conditions (CODAC) [2]. Особо следует подчеркнуть, что в CODAC кодируются только причины и сопутствующие состояния мертворождения (МР), но не ее механизмы. Так, авторы системы CODAC справедливо отмечают, что никакая система классификации МР сама по себе не компенсирует недостаток данных и ошибки выбора: в качестве причин могут быть выбраны наиболее легко наблюдаемые состояния, которые на самом деле могут быть вовсе не связаны с мертворождением [9]. Туманова У.Н. и Щеголев А.И. в своей статье за 2017 год предлагает расширить объем морфологического исследования последа, включающий не только макроскопические и гистологические, но и иммуногистохимические и молекулярно-генетические тесты [7]. Но, не стоит забывать, что возможности федеральных научно-исследовательских центров и региональных учреждений разные. Какое исследование должны проходить все беременные в первом триместре беременности? Это комплексное скрининговое исследование первого триместра беременности, включающее биохимическое исследование крови в медико-генетической лаборатории и ультразвуковое исследование, цель которого выявление возможной хромосомной, генетической патологии и пороков развития плода. Важным аспектом биохимического скрининга является то, что отклонения маркерных белков могут служить прогностическим признаком неблагоприятного течения беременности [4].

Цель исследования

Проанализировать возможную связь уровня сывороточных маркеров комплексного скринингового исследования в первом триместре беременности с антенатальной гибелью плода у пациенток с нормальным кариотипом плода.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ 91 обменных карт с результатами биохимического и ультразвукового исследований, проведенных специалистами медико-генетической лаборатории совместно со специалистами ультразвуковой диагностики Областного перинатального центра города Ярославля за 2017–2020 годы и анализ историй родов и протоколов посмертного патологоанатомического исследования плодов и гистологического исследования последов. Группу сравнения составили 122 пациентки, родившие живых детей в срок с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов.

Оценка проводилась по критериям, входящим в программу «Astraia». Алгоритм пренатального скрининга ASTRAIA состоит из ультразвукового исследования беременной женщины строго на сроках 11–13,6 недель, трансабдоминальным или трансвагинальным путем и определения концентрации сывороточных маркеров аномалий развития плода биохимическим методом. В программу расчета индивидуального риска включаются возраст матери, этническая принадлежность, вес и рост пациентки на дату забора крови, паритет, курение, наличие сахарного диабета 1 и 2 типа, вариант зачатия, уровень PAPP-A белка, свободной β -субъединицы ХГЧ и данные, полученные при ультразвуковом исследовании: толщина воротникового пространства (ТВП), наличие носовой кости, копчиково-теменной размер (КТР), частота сердечных сокращений (ЧСС) плода и наличие ультразвуковых маркеров аномалий плода. К сожалению, до 2020 года при расчете рисков не учитывали пульсационный индекс в маточных артериях, полученный при доплерометрии. Снижение маточного кровотока повышает риски не только задержки внутриутробного роста плода, преэклампсии, но и риск антенатальной гибели плода.

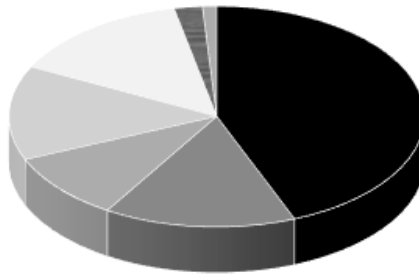
Критерии исключения: срок антенатальной гибели плода менее 22 недель, многоплодная беременность, наличие врожденных пороков развития плода и нарушений кариотипа по результатам комплексного ультразвукового и биохимического скрининга.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS22.

Результаты исследования и обсуждение

При анализе полученных данных следует отметить, что наибольший процент 49,5% случаев антенатальной гибели произошел в сроке с 28 недель до 36 недель и 6 дней, т.е. на начало третьего триместра, что не проти-

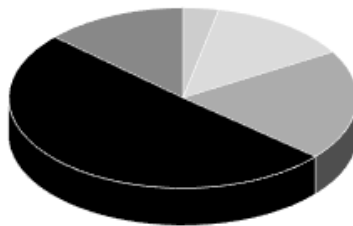
ПРИЧИНЫ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДОВ



- причина неясна 43,9%
- внутриутробная задержка роста плода 14,9%
- внутриутробная инфекция 9,8%
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты 13,8%
- патология пуповины 14,3%
- гемолитическая болезнь новорожденного 2,2%
- неимунная водянка 1,1%

Рис. 1. Причины антенатальной гибели плодов по результатам патоморфологических исследований

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСЛЕДОВ В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ



- патология пуповины 3,3%
- без патологии 13,2%
- признаки воспаления 19,8%
- плацентарная недостаточность 50,5%
- сочетание признаков плацентарно недостаточности и воспаления 13,2%

Рис. 2. Результаты гистологического исследования последов в группе с антенатальной гибелью плода;

Таблица 1. Сравнительная характеристика основной группы и группы сравнения по паритету

Подгруппа по паритету	Кол-во AFD N=91	%	Кол-во NOR N=122	%	p<0,05
Первобеременные первородящие	22	24,1%	30	24,5%	0,945
Повторнобеременные первородящие	7	7,7%	12	9,8%	0,588
Повторнобеременные повторнородящие	62	68,1%	80	65,6%	0,696

воречит другим исследованиям [10], в 24,2% случаев это были глубоко недоношенные плоды, а на доношенный срок приходилось только 26,3% случаев.

Плоды мужского пола составили 52 случая (57,2%), плоды женского пола — 39(42,8%), достоверной разницы между группами не выявлено.

До настоящего времени причина антенатальной гибели плода устанавливается на основании посмертного патологоанатомического исследования плода и гистологического исследования последа. Адекватность оценки причин смерти зависит от многих причин: время нахождения мертвого плода в утробе матери, время от момента родоразрешения до начала исследований, где и как хранился материал для исследования?!

По результатам 91 посмертного патологоанатомического исследования плодов можно сделать выводы, что причины гипоксии плодов с последующей их гибелью (рисунок 1.) можно разделить на три большие группы — это прежде всего острая гипоксия в результате преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) с кровотечением — 13,8% случаев, что привело к экстренному родоразрешению путем операции кесарево сечение и выпадение петель пуповины вне лечебного учреждения — 2 случая, родоразрешенных через естественные родовые пути. Вторая большая группа, это хроническая гипоксия в результате патологии со стороны пуповины в 14,3% случаев: прежде всего это тугое обвитие пуповиной, истинные узлы пуповины и сдавление пуповины опухолью и патологии плаценты, которая привела к внутриутробной задержке роста плода (ВЗРП) в 14,9% случаев. Третья большая группа — это выявленная внутриутробная инфекция (ВУИ) в 9,8% случаев.

Отдельно следует отметить, что в 43,9% случаев у плодов патологии не было выявлено в рамках ограниченных возможностей патоморфологии на свето-оптическом уровне (в данном случае необходимо проведение цитогенетических исследований — секвенирование и иммуногистохимических исследований).

При анализе 91 гистологического заключения последов мертворожденных плодов были получены дан-

ные представленные на рисунке 2, из которых следует, что в 50,5% случаев причиной поздних плодовых потерь явилась плацентарная недостаточность, признаками которой являлись гипоплазия плаценты, нарушение созревание плаценты (диссоциированное созревание ворсин), нарушение кровообращения в плаценте (межворсинчатые тромбы, фиброз ворсин, ишемические инфаркты, недостаточность плаценты с признаками материнской мальформации), что не противоречит данным, полученным другими авторами [2].

В 19,8% случаев были выявлены воспалительные изменения в плаценте такие как хориоамнионит, хорионит, плацентит, фуникулит. В последние годы было установлено, что нелеченая инфекция у беременной может стать причиной формирования плацентарной недостаточности [6]. До сих пор дискутируется вопрос: является ли патология плаценты причиной гибели плода или только способствует ее развитию [7]. В 13,2% случаев патологию плаценты установить существующими доступными методами не удалось, что требует проведения более углубленного исследования в том числе и молекулярно-генетического. Обобщая вышеполученные данные, можно сделать вывод, что в большинстве своем причиной антенатальной гибели плода является несостоятельность плаценты. Плацентарная недостаточность после 22 недель — это дефект закладки хориона или она всегда вторична? В связи с тем, что практически все маркеры, используемые при проведении биохимического скрининга, имеют плодное происхождение — продуцируются цитотрофобластом, количественное их изменение может свидетельствовать о нарушении процессов формирования и развития плаценты, а следовательно, служить ранним маркером возможного развития таких осложнений беременности, как ФПН [5, 4]. Учитывая эту гипотезу, мы провели анализ данных, необходимых при проведении комплексного ультразвукового и биохимического исследований и полученных в итоге результатов.

По возрасту пациентки обеих групп были идентичны между собой — 31,15±6,29 лет в основной группе и 30,42±4,84 лет в группе сравнения. Сексенова А.Б. и соавторы утверждали, что возраст и паритет не играют существенную роль в исходе беременности и в развитии антенатальной гибели плода [1]. При анализе

Таблица 2. Сравнительная характеристика основной группы и группы сравнения по возрасту

Подгруппа по возрасту	Кол-во AFD N=91	%	Кол-во NOR N=122	%	p<0,05	RR
17–19 лет	4	4,4%	1	0,008%	0,089	
20–24 года	7	7,7%	15	12,2%	0,275	
25–30 лет	36	39,5%	40	32,8%	0,309	
31–35 лет	23	25,2%	52	42,6%	0,009	0.622
36–40 лет	11	12,1%	12	9,8%	0,601	
41–45 лет	10	11%	3	2,4%	0,011	1.899



Рис. 3. Весо-ростовые показатели в группах сравнения

паритета в сравниваемых группах мы действительно не получили достоверных различий между группами (таблица 1).

При сравнительном анализе подгрупп по возрасту была найдена достоверная разница, представленная в таблице 2.

Если относительный риск (RR) меньше 1, то шанс антенатальной гибели плода достоверно снижается в подгруппе пациенток в возрасте 31–35 лет, а при RR больше 1 шанс повышается в подгруппе 41–45 лет. Erika Ota и соавторы [8] 2020 году опубликовали результаты 43 Кокрейновских обзоров по целесообразности тех или иных мероприятий во время беременности для предотвращения мертворождения. Были получены четкие доказательства пользы от сопровождения беременных женщин акушеркой как источника первичной медицинской помощи и явные доказательства

вреда — это сокращение числа посещений женской консультации, которое вероятно, приведет к увеличению перинатальной смертности. Полученные нами данные не противоречат этим утверждениям. Следует отметить, что в основной группе 5 пациенток из 91 не состояли на диспансерном учете по беременности, что достоверно ($p=0,009$) отличает эту группу от группы сравнения, в которой все женщины наблюдались в женской консультации. Достоверная ($p<0,0001$) разница между группами была выявлена и по количеству явок в женскую консультацию: $9,84\pm 3,54$ явок в основной группе и $12,7\pm 2,63$ явок в группе сравнения. При этом срок постановки на учет по беременности в обеих группах был идентичный: $9,33\pm 3,53$ недели в основной группе и $9,34\pm 2,83$ недели в группе сравнения.

Карелина О.Б. и соавторы [3] в своем исследовании выявили, что одними из факторов риска асфиксии новорожденных являются рост женщины менее 160 см

Таблица 3. Ультразвуковые данные, полученные при комплексном скрининговом исследовании первого триместра в группах сравнения

УЗИ показатели	AFD	NOR	p<0,05
Частота сердечных сокращений плода (ударов/минуту)	157,07±10,8 N=71	159,39±7,876 N=94	0,111
Толщина воротникового пространства плода (мм)	1,79±0,45 N=70	1,69±0,353 N=114	0,095
Копчико-теменной размер плода (мм)	64,48±8,93 N=71	62,76±8,646 N=116	0,193

Таблица 4. Уровни свободной бета-субъединицы ХГЧ в исследованных группах

Биохимические показатели	AFD N=69	NOR N=108	p<0,05
бета-субъединицы ХГЧ (МЕ/л)	34,45±19,5	50,88±29,6	0,00001
бета-субъединицы ХГЧ (МоМ)	1,05±0,55	1,47±0,88	0,0005

и наличие ожирения (особенно II и III степеней), которое могло стать фоном для развития преэклампсии и плацентарной недостаточности. При анализе весо-ростовых показателей были выявлены достоверные различия между группами: в основной группе пациентки были меньше ростом 163,13±5,48 см против 165,59±5,48 (p=0,0014), но больше весом 69,59±15,84 против 65,32±12,672 (p=0,034) (рисунок 3).

При более детальном анализе было выявлено, что достоверно (p=0,001) большее количество женщин 28(30,8%) имели ИМТ 30 и более в основной группе, а в группе сравнения только 13 (10,6%) пациенток.

Следует отметить, что УЗИ в первом триместре беременности не прошли 18 (20%) женщин из основной группы и 9 (7%) беременных из группы сравнения (p=0,008), RR=1.699. А обязательное полное комплексное скрининговое исследование с 11 недели до 13 недели и 6 дней беременности, включающее биохимическое исследование крови и ультразвуковое исследование прошли только 69 (76%) беременных основной группы и 108 (89%) пациенток группы сравнения (p=0,015) RR=0.638. Полученные результаты могут быть связаны с низкой информированностью беременных о важности данного исследования или ограниченной доступности метода, особенно для жительниц области.

Для расчета рисков хромосомных аномалий и сроков развития плода использовались данные из заключения УЗИ: срок беременности, копчико-теменной размер плода (КТР) и толщина воротникового пространства (ТВП). Группы были абсолютно идентичны по данным полученным при скрининговом ультразвуковом исследовании первого триместра в группах сравнения (таблица 3).

Отсутствие достоверных отличий между группами можно объяснить критериями исключения.

Маркеры, используемые при проведении биохимического скрининга в основном, продуцируются цитотрофобластом и их количественное изменение может свидетельствовать о нарушении процессов формирования и развития плаценты. При анализе уровней свободной бета-субъединицы ХГЧ и плазменного ассоциированного с беременностью белка PAPP-A в крови пациенток были получены следующие данные, представленные в таблице 4.

Несмотря на то, что полученные данные находятся в пределах референтных значений, тем не менее уровень свободной бета-субъединицы ХГЧ в группе с антенатальной гибелью плода достоверно ниже, чем в группе с благоприятным перинатальным исходом. Еще Макаров И.О. и соавторы [5] в 2011 году доказали, что уровень ХГЧ на ранних этапах развития плода может служить прогностическим критерием дальнейшего течения беременности. При более детальном исследовании уровней свободной бета-субъединицы ХГЧ была выявлена достоверная разница между группами сравнения, представленная в таблице 4.

Уровень свободной бета-субъединицы ХГЧ более 2 МоМ снижает риск антенатальной гибели плода — RR0,383 с ДИ 0,168–0,87.

При анализе уровня плазменного ассоциированного с беременностью белка PAPP-A (таблица 5.) в крови пациенток групп сравнения, полученные данные находились в пределах референтных значений и достоверной разницы между ними не было. Макаров И.О. и соавторы [5] указывают на то, что при хромосомных аномалиях концентрация PAPP-A в первом и начале

Таблица 5. Уровни свободной бета-субъединицы ХГЧ в группах сравнения

Биохимические показатели	AFD N=69	%	NOR N=108	%	p<0,05
бета-субъединицы ХГЧ менее 0,5 МоМ	7	0,1%	6	0,05%	0,254
бета-субъединицы ХГЧ от 0,5 до 2,0 МоМ	57	82,6%	77	71,3%	0,087
бета-субъединицы ХГЧ более 2 МоМ	5	7,2%	25	23,1%	0,006

Таблица 6. Уровни PAPP-A в исследованных группах

Биохимические показатели	AFD N=69	NOR N=108	p<0,05
PAPP-A (ME/л)	2,64±2,19	3,34±2,84	0,087
PAPP-A (МоМ)	0,98±0,57	1,08±0,58	0,266

Таблица 7. Уровни PAPP-A в группах сравнения

Биохимические показатели	AFD N=69	%	NOR N=108	%	p<0,05
PAPP-A менее 0,5 МоМ	11	15,9%	12	11,1%	0,352
PAPP-A от 0,5 до 2,0 МоМ	52	75,3%	88	81,4%	0,329
PAPP-A более 2,0 МоМ	6	8,6%	8	7,4%	0,757

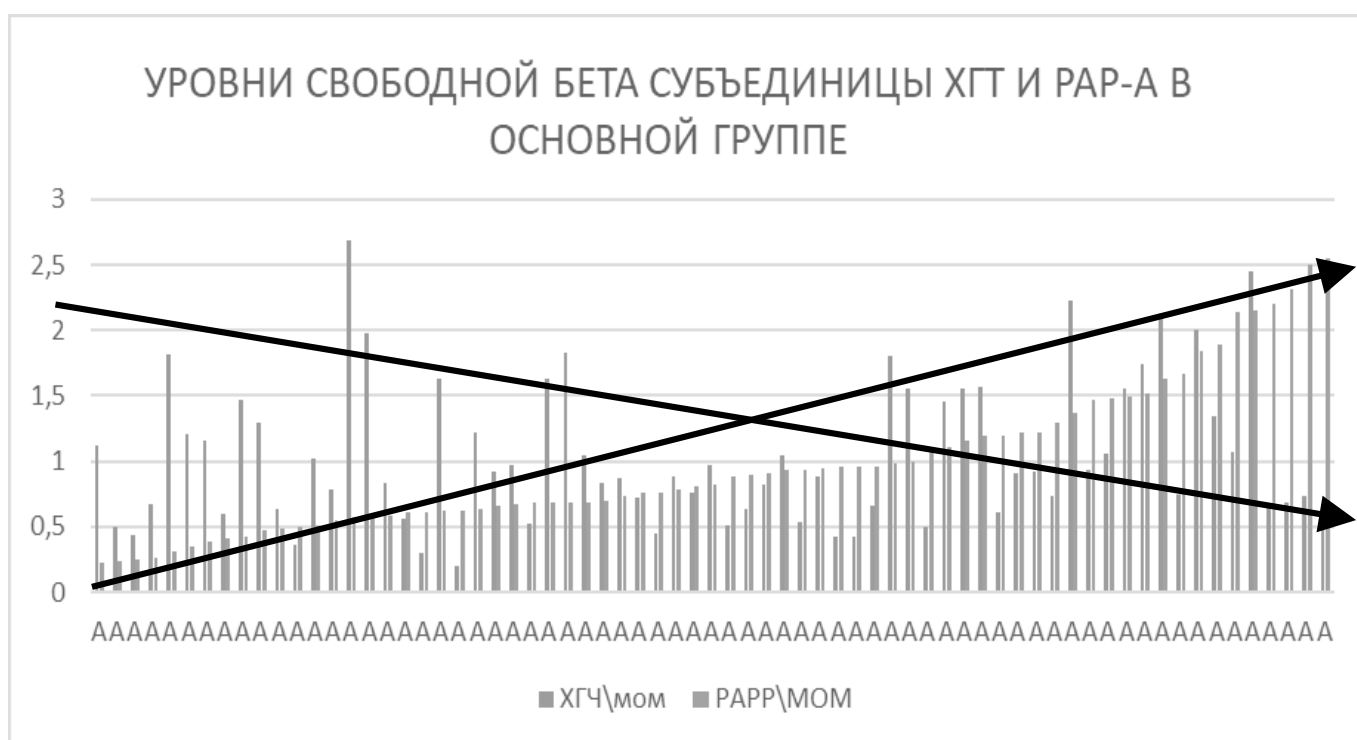


Рис. 4. Графическое соотношение уровня свободной бета-субъединицы ХГЧ к уровню плазменного ассоциированного с беременностью белка PAPP-A в группе с антенатальной гибелью плода.

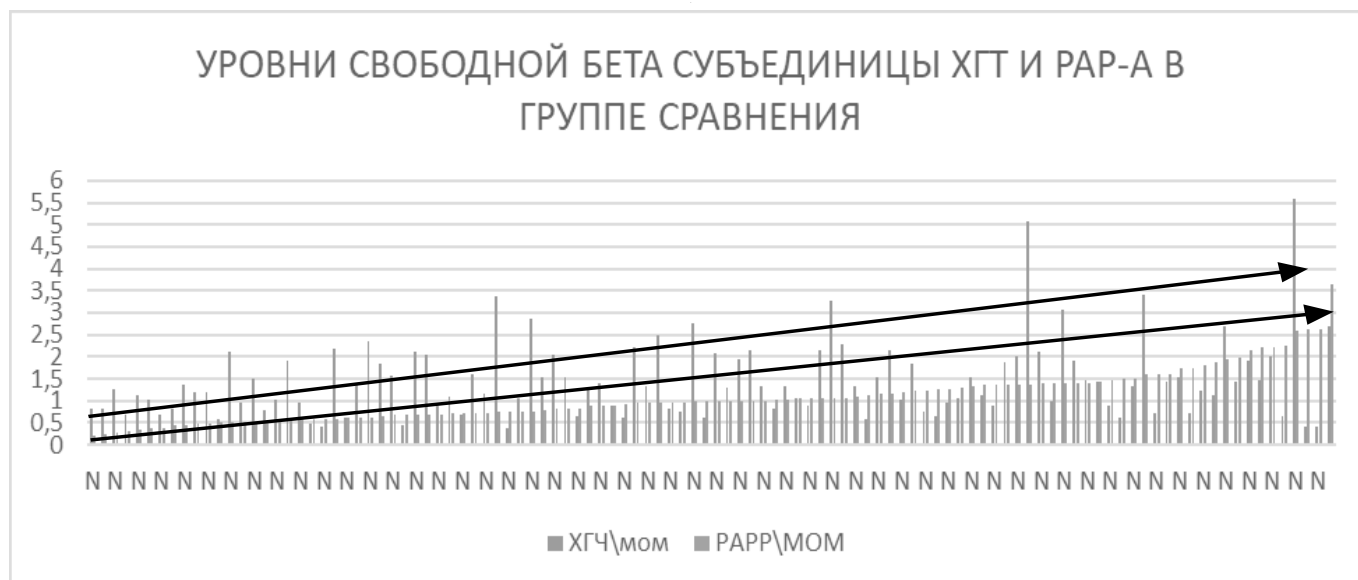


Рис. 5. Графическое соотношение уровня свободной бета-субъединицы ХГЧ к уровню плазменного ассоциированного с беременностью белка PAPP-A в группе сравнения.

второго триместра существенно снижается, причем наиболее выражено это снижение на 10–11 неделе беременности (около 0,5 МоМ). Но следует отметить, что из исследования были исключены пациентки с подозрением на хромосомную патологию.

Макаров И.О. и соавторы [5] отмечают, что низкий уровень PAPP-A в I триместре беременности может являться прогностическим маркером развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода.

Не было выявлено достоверной разницы между группами и при детальном анализе уровней PAPP-A (таблица 6.)

Макаров И.О. и соавторы [5] исключают целесообразность изолированного определения лишь одного из описанных маркеров и обосновывают необходимость использования сочетанного теста (PAPP-A и β -ХГЧ) для дифференциальной диагностики физиологической и осложненной беременности. Было показано, что физиологическому течению беременности свойственны однонаправленные изменения данных маркеров: низким концентрациям PAPP-A соответствуют низкие уровни β -ХГЧ, высокие уровни PAPP-A сопровождаются повышением содержания β -ХГЧ.

При графическом анализе биохимических маркеров основной группы вырисовываться «ножницы», т.е. разнонаправленные изменения PAPP-A и β -ХГЧ, что могло быть прогностическим признаком осложненное течение беременности.

А при графическом анализе биохимических маркеров в группе сравнения вырисовываются «параллели», т.е. однонаправленные изменения PAPP-A и β -ХГЧ, что могло быть прогностическим признаком благоприятного течения беременности.

Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать выводы: что в основе снижения риска антенатальной гибели плода лежит своевременное информирование женщины о важности ранней постановки на учет по беременности и 100% доступность проведения комплексного ультразвукового и биохимического исследования в сроке 11–13 недель и 6 дней, вне зависимости от места проживания. При проведении ультразвукового скринингового исследования первого триместра следует не только в обязательном порядке определять кровотоки в маточных артериях, но и включать полученные пульсационные индексы в расчет рисков при проведении биохимического скрининга.

При выявлении разнонаправленных значений биохимических маркеров (даже в том случае, если показания укладываются в нормативные значения) формировать группы риска по возможным осложнениям течения беременности с последующим динамическим наблюдением и обязательным проведением ультразвукового исследования с доплерометрией с начала третьего триместра беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антенатальная гибель плода: возможные причины и анализ / А.Б. Сексенова, Ж.О. Бузумова, Ж.У. Базарбаева (и др.) // Вестник КазНМУ. — 2017. — № 3. — С. 11–13.
2. Волков В.Г. Современные взгляды на проблему классификации и определения причин мертворождения / В.Г. Волков, М.В. Кастор // Российский вестник акушера гинеколога. — 2020. — Т. 20, № 3. — С. 29–34.
3. Карелина О.Б. Факторы риска асфиксии новорожденных у женщин с ожирением / О.Б. Карелина, Н.В. Артымук // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2016. — Т. 1, № 2. — С. 30–37.
4. Кашеева Т.К. Новые технологии и тенденции развития пренатальной диагностики / Т.К. Кашеева, Т.В. Кузнецова, В.С. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66, № 2. — С. 33–39.
5. Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности на основании биохимического скрининга 1 триместра / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова (и др.) // Акушерство. Гинекология. Репродукция. — 2011. — Т. 5, № 1. — С. 18–21.
6. Современный взгляд на проблему антенатальной гибели плода / С.В. Коротова, И.Б. Фаткуллина, Л.С. Намжилова (и др.) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2014. № 7. — С. 5–10.
7. Туманова У.Н. Поражения плаценты в генезе мертворождения (обзор литературы) / У.Н. Туманова, А.И. Щеголев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2017. № 3. — С. 77–81.
8. Antenatal interventions for preventing stillbirth, fetal loss and perinatal death: an overview of Cochrane systematic reviews / Erika Ota, Katharina da Silva Lopes, Philippa Middleton (and all) // Система базы данных Кокрейна, пересмотренная 18 декабря 2020 года. — 12. — P.12.
9. Causes of death and associated conditions (Codac) — a utilitarian approach to the classification of perinatal deaths. BMC Pregnancy Childbirth. / J. Frøen, H. Pinar, V. Flenady (and all). — 2009. — 9 (1). — P.22.
10. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death Ultrasound / J. Man, J.C. Hutchinson, A.E. Heazell (and all) // Obstet Gynecol. — 2016. — Nov. 48 (5). — P. 579–584.

© Палютина Елена Юрьевна (peyu260562@mail.ru), Козловская Ирина Александровна (kia801980@mail.ru),
Тихомирова Светлана Владиславовна (svetlana-yar-2010@yandex.ru), Сотина Елена Михайловна (sota.len@yandex.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»