

УДК 618.36-008.64:612.666.69

**СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
МАТЕРИНСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И
ВАЗОАКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЭНДОТЕЛИЯ
У БЕРЕМЕННЫХ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Гудков Георгий Владимирович – к.м.н.

*МУЗ ГБ N2 «КМЛДО», Кубанский
государственный медицинский университет,
Краснодар, Россия*

Пенжоян Григорий Артемович, д.м.н.

*МУЗ Городская больница №2 «КМЛДО»,
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Поморцев Алексей Викторович, д.м.н., профессор

*Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Астафьева Ольга Викторовна, к.м.н.

*Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Филиппов Евгений Федорович, к.м.н.

МУЗ "Перинатальный центр" г. Сочи

Оценка типов гемодинамики и степени
выраженности эндотелиальной дисфункции
отражают не только степень тяжести
фетоплацентарной недостаточности, но и
являются высоко информативными критериями
перинатального риска.

Ключевые слова: ФЕТОПЛАЦЕНТАРНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ЭНДОТЕЛИН,
ТИПЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ, ОКСИД АЗОТА,
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

UDC 618.36-008.64:612.666.69

**THE CONDITION OF CENTRAL
MATERNAL HEMODYNAMICS AND
VASOACTIVE ENDOTHELIAL SYSTEM IN
PREGNANT WITH FETO-PLACENTAR
INSUFFICIENCY**

Gudkov Georgii Vladimirovich – MD

*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
City Hospital № 2 Krasnodar, Russia*

Penjoyan Grigorii Artemovich, MD

*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
City Hospital № 2, Krasnodar, Russia*

Pomorzev Aleksei Viktorovich, MD, prof.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Astafieva Olga Viktorovna, MD

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Filippov Evgenii Fedorovich, MD

City Hospital, Sochi, Russia

The assessment of hemodynamic types and extent
of endothelial dysfunction reveals not only the level
of feto-placental insufficiency, but can be the high
informational criteria of prenatal risk.

Key words: FETO-PLACENTAR
INSUFFICIENCY, ENDOTHELIN,
HEMODYNAMIC TYPES, NITROGEN OXIDE,
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Введение

Фетоплацентарная недостаточность (ФПН), с учетом огромного влияния на развитие плода и новорожденного, является одной из важнейших проблем не только акушерства, перинатологии, педиатрии, но и генофонда нации в целом. Частота ФПН очень высокая (24-46%) и не имеет тенденции к снижению. В связи с этим проблема совершенствования пренатальной акушерской и неонатологической помощи имеет особую медико-социальную значимость [1, 2]. ФПН сопровождает практически все осложнения беременности и развивается на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях, реализуясь в компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формах [3, 4, 5].

В патогенезе ФПН ведущее значение имеют изменения центральной материнской гемодинамики с расстройством микроциркуляции, в том числе и маточно-плацентарного кровообращения. Это ведет к активации вторичных прессорных механизмов, включающих целый ряд вазоактивных веществ [6]. Среди них, нарушение баланса в вазоактивной системе оксид азота/эндотелин-1 (NO/ЭТ-1) рассматривается как основной механизм артериальной гипертензии у беременных с плацентарными нарушениями (ПН) [7]. Другим маркером эндотелиальной дисфункции, приводящим также к серьезным расстройствам сосудисто-тромбоцитарного гемостаза является гипергомоцистеинемия [8]. Широкий спектр био-эффектов этих медиаторов определяет актуальность их изучения при осложненном течении беременности, когда эндотелиальная дисфункция формирует в организме матери многокомпонентный симптомокомплекс, в основе которого лежит патологическое перераспределение кровотока в маточно-фетоплацентарном комплексе.

Целью работы являлось исследование нарушений центральной материнской гемодинамики и эндотелиальной дисфункции у беременных с ФПН как факторов высокого перинатального риска.

Материалы и методы

На основании ретроспективного анализа перинатальных исходов у беременных с ФПН, госпитализируемых в сроках гестации 30-32 недели, а также среди женщин с физиологическим течением беременности были сформированы клинические группы: 1-я группа (контрольная группа, n = 120) – с физиологическим течением беременности, родов и периода ранней адаптации новорожденного; 2-я группа – компенсированная ФПН (n = 200) с нормоксическим состоянием плода, позволяющим пролонгировать беременность до доношенного срока; 3-я группа – субкомпенсированная ФПН (n = 150) с признаками гипоксии плода на момент госпитализации, которая по мере прогрессирования беременности осложнялась срывом его адаптационных резервов, что требовало досрочного родоразрешения; 4-я группа – декомпенсированная ФПН (n = 50) с тяжелой гипоксией плода требующей экстренного досрочного родоразрешения и родившие детей в тяжелом состоянии, либо погибших антенатально, либо в первые 7 суток жизни. Группы были сопоставимы по возрасту, месту жительства и социальному статусу. Из исследования исключали пациенток с многоплодной беременностью, маркерами хромосомной патологии, а также тех, у которых нарушения состояния плода и новорожденного были связаны с патологическим течением родов.

У всех беременные с ФПН были выявлены различные социально-бытовые факторы риска и отягощенный акушерско-гинекологический и соматический анамнез. Среди них возраст менее 17 лет (6,8%) и старше 35 лет (10,3%), значительная доля первобеременных (28,5%), репродуктивные потери (28,3%), осложненный гинекологический анамнез (63,5%), заболевания сердечно-сосудистой системы (19,3%), почек (14,0%) и щитовидной железы (10,3%), сахарный диабет (4,0%), ожирение (2,0%), гиперандрогения (12,0%), инфекции, передаваемые половым путем (18,0%).

В течении настоящей беременности была установлена высокая частота гестоза (73,5%), задержки роста плода (ЗРП) (70,3%), угрозы самопроизвольного аборта (27,8%) и преждевременных родов (35,8%). Особую значимость в определении степени тяжести ФПН имели соматические заболевания, выявленные впервые после 20 недель настоящей беременности: гестационный пиелонефрит (5,0%); гестационный сахарный диабет (1,0%), анемия беременных средней и тяжелой степени (12,3%). Уточнение срока гестации, при котором впервые был установлен диагноз ФПН, показало, что у трети беременных (29,8%) он приходился на период ранее 16 недель.

В экстренном порядке в сроках гестации 32-33 недели были родоразрешены 19 (4,8%) женщин, в сроках гестации 34-36 недель – 161 (40,3%), рожали в срок – 220 (55,0%). Частота оперативного родоразрешения беременных с ФПН достигала высоких цифр (55,3%) из-за тяжести пренатального фона, акушерской и соматической патологии. Основными показаниями к операции кесарева сечения были прогрессирующая гипоксия плода (86,0%), нарастание тяжести гестоза при неподготовленности родовых путей (24,9%), ЗРП II-III степени (43,4%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) (13,6%), отсутствие эффекта от проводимой терапии. Антенатально погибло 3 плода (4-я группа) и 3 ребенка умерли в раннем неонатальном периоде (3-я группа). У 54,0% новорожденных отмечалось осложненное течение периода ранней адаптации: дыхательные нарушения (54,0%), церебральная ишемия I-II степени (29,0%) и внутричерепные кровоизлияния I степени (3,8%), гемолитическая болезнь (17,5%), внутриутробная пневмония (13,8%), кардит (5,6%), энтероколит (6,3%) и пиелонефрит (4,1%).

Диагноз и степень тяжести ФПН подтверждались диагностическими исследованиями, которые включали как определение общепринятых в

акушерских стационарах клинико-биохимических тестов, ультразвукового сканирования (фетометрия, биофизический профиль плода, доплерометрия) и кардиомониторного наблюдения за плодом ("Sonicaid Oxford 8002" фирмы "Оксфорд-Медикол", Англия). О влиянии на функцию эндотелия судили по содержанию в сыворотке общего нитрита, который определяли фотометрическим методом (540 нм) с использованием реактива Грисса, эндотелина-1 (ИФА тест-система "Biomedica Group", 450 нм) и гомоцистеина (тест-системы ELISA "Axis-Shield", Норвегия). Исследование центральной материнской гемодинамики проводили методом тетраполярной реографии ("Dash 3000" с блоком неинвазивной оценки кровообращения, "GE Healthcare", США) [9]. Объемные и концентрационные показатели крови оценивали по дефициту объема циркулирующей крови (ОЦК) ("Индикатор ДЦК", фирма "РИК", Саратов), криоскопической осмолярности ("Миллиосмометр-криоскоп МТ-4", Санкт-Петербург) и расчетного онкотического давления плазмы крови [10].

Для статистической обработки данных использовали программу STATISTICA® for Windows, Release 6.0 компании Stat Soft® Inc., США. Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера, достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента и его аналогу для непараметрических распределений – критерию Манна-Уитни с применением поправок для множественных сравнений (критерии Бонферони и Краскела). Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гиповолемия и гемоконцентрация, нарушение коллоидно-осмотического состояния (КОС) крови, центральной материнской гемодинамики и микроциркуляции являются основными патогенетическими механизмами развития декомпенсации материнского

гомеостаза. Тип гемодинамики – это интегральная характеристика кровообращения одновременно отражающая как производительность сердца (минутный сердечный выброс – МСВ), так и общее периферическое сопротивление сосудистого русла (ОПСС). Основными критериями, определяющими тип кровообращения, являются частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем (УО) и ОПСС. На их основе определяли сердечный (СИ) и ударный (УИ) индексы.

Таблица 1 - Диапазоны изменений гемодинамических параметров при различных типах гемодинамики по данным реографии

Тип гемодинамики	МСВ л/мин	СИ л/(мин × м ²)	УО мл	УИ мл/м ²	ОПСС дин × с ⁻¹ × см ⁻⁵
Гипердинамический	6,88±0,89 (6,5 – 9,0)	3,71±0,52 (3,8 – 5,0)	80,6±7,17 (65 – 90)	43,7±4,16 (36 – 50)	1231,5±158,6 (800 – 1500)
Эудинамический	4,63±0,71 (4,5 – 6,4)	2,17±0,27 (2,0 – 3,7)	53,7±6,41 (45 – 64)	28,6±3,75 (25 – 35)	2017,1±243,9 (1500 – 2500)
Гиподинамический	2,81±0,26 (2,6 – 4,4)	1,52±0,12 (1,4 – 2,0)	38,2±7,32 (35 – 44)	21,3±2,87 (19 – 24)	3243,7±352,4 (более 2500)
Физиологическая беременность в III триместре [Стрижаков А.Н., и др., 1995]	6,68±0,93	3,71 ±0,62	77,6±12,3	43,1±9,2	1135,2±216,0

У обследованных беременных по данным тетраполярной реографии, были выделены три типа кровообращения: гипердинамический, эудинамический и гиподинамический (табл. 1). Гипердинамический тип в наиболее полной степени обеспечивал кровообращение в соответствии с потребностями организма женщины, предъявляемыми прогрессирующей беременностью в III триместре. Он характеризовался наиболее низкими значениями ОПСС на фоне значительно повышенной производительности сердца (МСВ). При эудинамическом типе кровообращения показатели производительности сердца достоверно снижались, а значения ОПСС возрастали. Гиподинамический тип кровообращения характеризовался

наиболее высокими значениями ОПСС на фоне значительно сниженной производительности сердца.

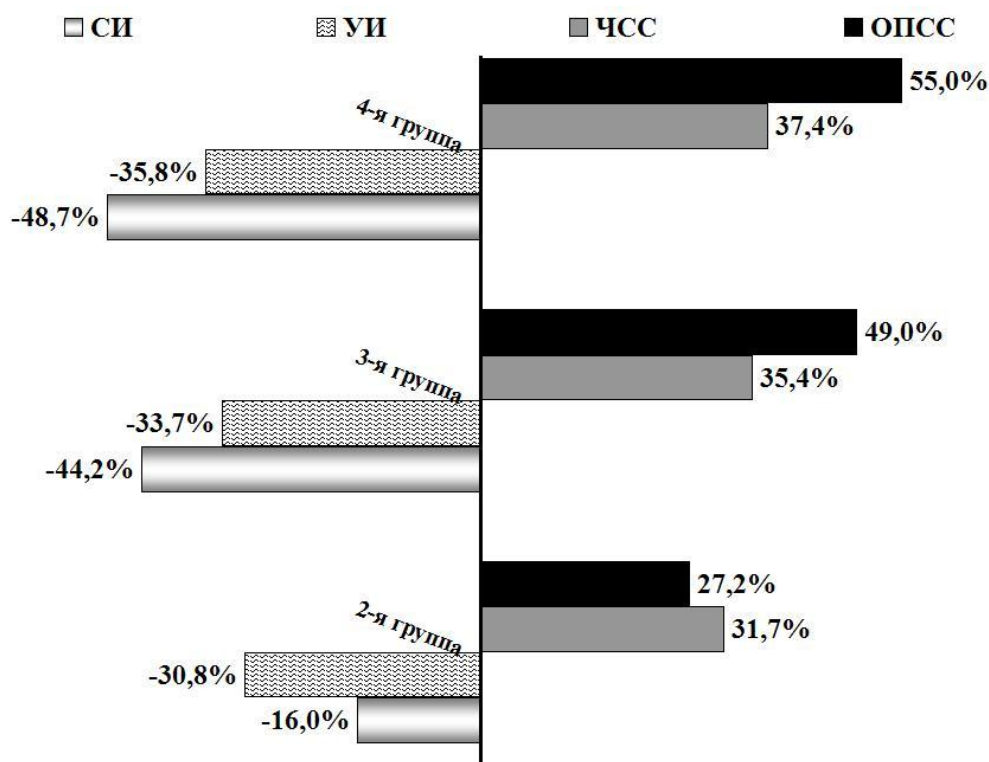


Рисунок 1. Относительное отклонение основных гемодинамических показателей у беременных с ФПН относительно значений в контрольной группе

Анализ полученных данных показал (рис. 1), что в 1-й группе УИ снижался в большей степени (на 30,8%), чем СИ (на 16,0%), за счет компенсаторной тахикардии (на 31,7%) и тем самым периферическое кровообращение страдало в меньшей степени. В 3-й и 4-й группах, наоборот, УИ снижался сильнее (на 33,7% и 35,8%, соответственно), чем СИ (на 44,2% и 48,7%, соответственно), т. к. имел место резкий роста ОПСС (на 49,0% и 55,0% соответственно). Развитие выраженной тахикардии было не достаточно для компенсации такого значительного снижения УИ. Фракция выброса (ФВ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) была достоверно снижена только в 4-й группе (на 4,9%). Как

следствие, у этих беременных развивались нарушения перфузии органов и тканей, в том числе и фетоплацентарного комплекса.

В клинических группах доля женщин с гиподинамическим типом кровообращения и артериальной гипертензией разной степени выраженности возрастала с 10%, при компенсированной ФПН (2-я группа), до 76,0% – при декомпенсированной ФПН (4-я группа) (рис. 2).

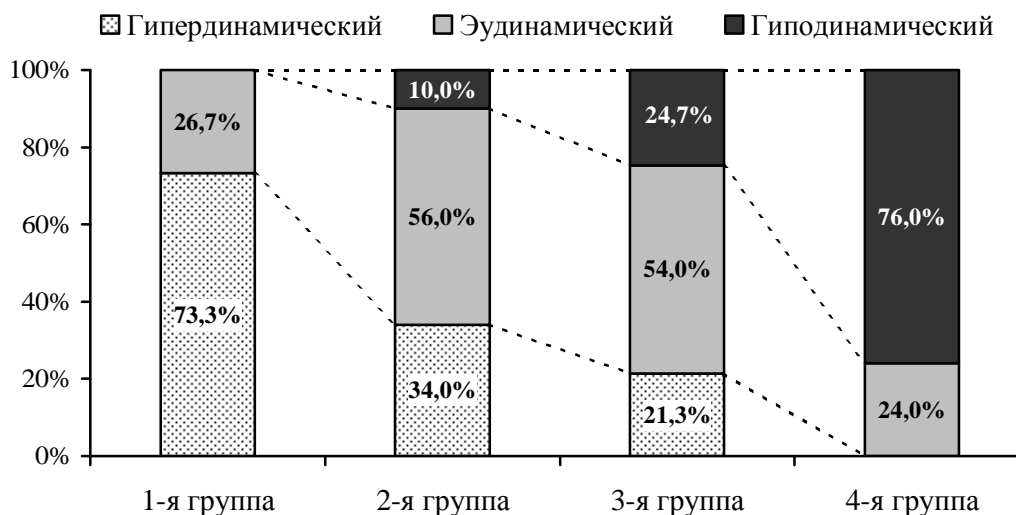


Рисунок 2. Структура типов кровообращения по клиническим группам

Эудинамический тип кровообращения наиболее часто регистрировали во 2-й (56,0%) и 3-й (68,0%) группах, а гипердинамический – в 1-й группе (73,3%). Выраженная артериальная гипертензия была выявлена у 138 (34,5%) беременных с ФПН, причем у 12 из них (8,7%) на фоне гипердинамического кровообращения, у 31 (22,5%) – эудинамического и у 95 (68,8%) – гиподинамического.

Исследование осмолярности у беременных с ФПН показало нарастание доли гипер- (более 290 ммоль/л) и гипоосмолярных (менее 280 мосм/л) состояний плазмы крови у женщин с наиболее неблагоприятными исходами беременности. Повышение проницаемости сосудистой стенки для молекул белка, а также потери последнего с мочой, нарушение белковообразовательной функции печени и потребление его при хроническом ДВС-синдроме способствовали развитию гипоонкотического

состояния плазмы крови и, как следствие, гиповолемии. В группах беременных с ФПН отмечалось прогрессивное снижение содержания общего белка в крови, особенно доли приходящаяся на фракцию альбуминов – с 47,1% до 45,1%, соответственно. Кроме того, имела место высокая корреляционная взаимосвязь степени гипопроteinемии и уровня протеинурии ($r = +0.74$).

Таблица 2 - Значения показателей гемодинамики, коллоидно-осмотического состояния крови и маркеров эндотелиальной дисфункции у беременных основной когорты

Показатели	Контроль ная группа	Группы беременных с ФПН, n = 400			Достоверность, p		
	1-я	2-я	3-я	4-я			
	n = 120	n = 200	n = 150	n = 50			
САД, мм.рт.ст	80,9 ±4,62	89,2 ±2,81	101,7 ±3,66	106,9 ±3,89	1:2>0,05 1:3<0,05	1:4<0,05 2:3<0,05	2:4<0,05 3:4>0,05
ФВ, % (по данным ЭхоКГ)	63,3 ±0,36	64,7 ±1,14	62,1 ±0,82	60,2 ±1,02	1:2>0,05 1:3>0,05	1:4<0,05 2:3>0,05	2:4<0,05 3:4>0,05
	±7,78	±8,46	±6,86	±5,09	1:3>0,05	2:3>0,05	3:4>0,05
МСВ, л/мин	6,48 ±0,69	6,21 ±0,46	5,02 ±0,34	4,48 ±0,29	1:2>0,05 1:3>0,05	1:4<0,05 2:3<0,05	2:4<0,05 3:4>0,05
ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$	1483,5 ±178,1	1525,3 ±183,6	2631 ±242,3	2877,9 ±258,7	1:2>0,05 1:3<0,05	1:4<0,05 2:3<0,05	2:4<0,05 3:4>0,05
ДЦК, мл/кг	0,53 ±0,34	2,28 ±1,37	5,14 ±2,14	8,60 ±2,38	1:2>0,05 1:3<0,05	1:4<0,05 2:3>0,05	2:4<0,05 3:4>0,05
КОД, мм.рт.ст.	25,2 ±1,26	22,4 ±1,35	19,3 ±1,64	18,7 ±1,63	1:2>0,05 1:3<0,05	1:4<0,05 2:3>0,05	2:4>0,05 3:4>0,05
Осмолярность, мосм/л	284,2 ±1,37	285,3 ±1,85	291,2 ±2,18	293,4 ±2,14	1:2>0,05 1:3<0,05	1:4<0,05 2:3<0,05	2:4<0,05 3:4>0,05
Эндотелин-1 (пг/мл)	1,33 ±1,17	3,14 ±1,21	7,87 ±1,56	10,6 ±1,83	1:2>0,05 1:3<0,05	1:4<0,05 2:3<0,05	2:4<0,05 3:4>0,05
НО (мкмоль/л)	18,9 ±2,66	25,4 ±2,79	28,8 ±3,13	35,3 ±3,62	1:2>0,05 1:3<0,05	1:4<0,05 2:3>0,05	2:4<0,05 3:4>0,05
Коэффициент НО/ЭТ-1	14,2 ±3,16	8,09 ±1,79	3,66 ±1,23	3,33 ±1,22	1:2>0,05 1:3<0,05	1:4<0,05 2:3<0,05	2:4<0,05 3:4>0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л	6,32 ±1,13	8,21 ±2,07	12,9 ±2,81	18,8 ±4,16	1:2>0,05 1:3<0,05	1:4<0,05 2:3>0,05	2:4<0,05 3:4>0,05

Пик нагрузки на систему кровообращения приходится на 28-29 недели беременности, когда при физиологически протекающей беременности

МСВ возрастает на 30-40%, а ОЦК достигает в среднем 82 мл/кг (у небеременных женщин – 66 мл/кг) [11]. В сроках гестации 30-32 недели у беременных с ФПН отмечалось снижение ОЦК, причем в 3-й группе – в 1,12 раза, а в 4-й – в 1,19 раза (табл. 2).

Более чем у половины беременных с ФПН (54,2%) были выявлены разной степени выраженности нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения (МППК) (табл. 3). Сопоставление их с типами центральной гемодинамики у матери показало, что при гипердинамическом типе тяжесть нарушений МППК не превышала I-ю степень (3,0%), при эудинамическом типе доля женщин с нарушениями МППК II-III-й степени возрастала до 23,0%, а при гиподинамическом – до 30,5%.

Таблица 3 - Степень нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения при различных типах центральной материнской гемодинамики

Степень нарушения МППК	Тип центральной материнской гемодинамики						Всего	
	Гипердинамический		Эудинамический		Гиподинамический			
	n = 100		n = 205		n = 95		n = 400	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	68	68,0	87	42,4	28	29,5	183	45,8
I степень	29	29,0	71	34,6	38	40,0	138	34,5
II степень	3	3,0	36	17,6	16	16,8	55	13,8
III степень	0	0,0	11	5,4	13	13,7	24	6,0
Всего	100	100,0	205	100,0	95	100,0	400	100,0

Таким образом, доплерометрические исследования подтверждают предположение о том, что при гиперкинетическом типе кровообращения у подавляющего большинства беременных (68,0%) сохраняется адекватный маточно-плацентарный кровоток, даже на фоне гипертензивного синдрома. Состояние центральной материнской гемодинамики по типу эу- и гиподинамического типа характеризует последовательные этапы декомпенсации МППК. При этом данные типы гемодинамики

обеспечивали требуемый уровень перфузии фетоплацентарного комплекса только у 42,4% и 29,5% беременных соответственно. Следует отметить, что по мере реализации ФПН и ухудшения центральной материнской гемодинамики вначале регистрировали изолированные нарушения МППК в одной из артерий – преимущественно маточной артерии (МА). При этом на стадии компенсации, изолированному спазму подвергалась только субдоминантная МА (23,5%). Его эффективно снимали в ходе терапии, т. к. в бассейне этой артерии нет значительных морфологических преобразований и она "чувствительна" к вазоактивной терапии. При суб- и декомпенсированной ФПН изолированные нарушения МППК в подавляющем числе наблюдений исходно проявлялись нарушениями кровотока преимущественно в пуповинной артерии (ПА). Прогрессирование беременности на этом фоне в дальнейшем осложнялось появлением сочетанных нарушений кровотока в обеих артериях, вплоть до критического (6,0%).

Исследование вазоактивной системы эндотелин-1 (ЭТ-1) – оксид азота (NO) позволило уточнить их патогенетическую роль в развитии эндотелиальной дисфункции и гемодинамических нарушений у беременных с ФПН. Полученные результаты показали, что нарушение баланса между синтезом NO, обладающего мощным вазодилаторным действием, и вазоконстриктором ЭТ-1 ($NO/ЭТ-1 < 4$ против $14,2 \pm 3,16$ в контроле), как наиболее ранней фазы повреждения сосудов, играло ключевую роль в прогнозировании декомпенсации фетоплацентарного гомеостаза и реализации тяжелых последствий ФПН (тяжелый гестоз, ЗРП, угроза преждевременных родов, перинатальные потери). При субкомпенсированной (3-я группа) и декомпенсированной (4-я группа) ФПН снижение коэффициента $NO/ЭТ-1$ относительно контроля было достоверным. Это позволяет предположить наличие выраженных изменений в функциональном состоянии сосудистого эндотелия.

Относительная гипергомоцистеинемия (15 мкмоль/л) была выявлена у 80 (20,0%) беременных с субкомпенсированной (53,7%) и декомпенсированной (46,3%) ФПН. Анализ расширенных коагулограмм выявил у этих беременных угнетение фибринолиза (22,5%), изолированную тромбоцитопатию (15,0%), хронический ДВС-синдром в стадии гиперкоагуляции (27,0%) или гиперфибринолиза (15,0%), антифосфолипидный синдром (20,0%). Для выяснения причин гипергомоцистеинемии анализировали результаты ДНК-диагностики наследственных дефектов ферментов, участвующих в обмене метионина и фолиевой кислоты, в частности, 5-метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR). Мутация в гене MTHFR была выявлена у 54 (67,5%) беременных с гипергомоцистеинемией.

Таким образом, связь гипергомоцистеинемии с высоким перинатальным риском (3 и 4-я группы) доказывает ее патогенетическое значение в реализации степени тяжести ФПН. Сочетание неблагоприятных для беременности типов центральной материнской гемодинамики (эу- и гиподинамический) с маркерами эндотелиальной дисфункции (нарушение баланса NO/ЭТ-1, гипергомоцистеинемия) отражает не только выраженные расстройства перфузии и микроциркуляции, но и вызывает нарушения в системе свертывания крови. Следствием этого являются нарушения МППК и создаются условия для прогрессирования ФПН. Согласно полученным данным можно сделать вполне обоснованное заключение о том, что оценка типов гемодинамики и степени выраженности эндотелиальной дисфункции отражают не только степень тяжести ФПН, но и являются высоко информативными критериями перинатального риска.

Литература

1. *Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р.* Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика и лечение // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2003. - №2 (2). - С. 53-64.
2. *Филиппов О.С., Карнаухова Е.В., Казанцева А.А.* Плацентарная недостаточность: современный взгляд на проблему. - М.: МЕДпрессинформ, 2009. - 160 с.
3. *Радзинский В.Е., Милованов А.П.* Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. - М.: Мед. информ. агентство, 2004. - 393 с.
4. *Тришкин А.Г., Артымук Н.В., Николаева Л.Б.* Функциональная диагностика фетоплацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - Т. 9, № 2. - С. 83-86.
5. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А. и др.* Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - № 5. - С. 87-95.
6. *Орлов А.В.* Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Ростов-на-Дону., 2006. – 48 с.
7. *Пиганова Н.Л.* Эндотелины и их роль в акушерской патологии // Акуш. и гин. - № 2. - 1995. - С. 9-11.
8. *Савельева Г.М., Ефимов В.С., Кашежева А.З.* Осложненное течение беременности и гипергомоцистеинемия // Акуш. и гин. - 2000. - № 3. - С. 3-5.
9. *Пушкарь Ю.Т., Цветкова А.А., Хеймец Г.И.* Автоматизированное определение минутного объема методом реографии // Бюл. Всесоюзн. кардиол. научн. центра АМН СССР, 1980, № 1, с. 45-48.
10. *Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р., Нистратов А.П., Кармаза А.П.* Коллоидно-осмотическое давление и осмолярность инфузионных сред. - Анестезиология и реанимация. - 1993. - №2. - С. 17-19.
11. *Серов В.Н.* Диагностика и терапия плацентарной недостаточности // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 7, № 10. - С. 340-343.