

Гребнева О.С.<sup>1</sup>, Зильбер М.Ю.<sup>1,2</sup>

## Роль эндокринного и механического факторов в развитии острой плацентарной недостаточности

1 - Гинекологическое отделение МБУ ЦГКБ № 24, г. Екатеринбург; 2 - ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

*Grebneva O.S., Zilber M.Yu.*

### Role of endocrine and mechanical factors in development of acute placental insufficiency

#### Резюме

Цель исследования – оценить влияние эндокринного и механического факторов на развитие острой плацентарной недостаточности. Проведено ретроспективное рандомизированное исследование, в котором участвовало 90 женщин в возрасте от 18 до 38 лет (средний возраст 27,89 (5,27)). Данная группа женщин была разделена на три подгруппы. Первая подгруппа (n=30) – женщины с ОПН и нарушением менструального цикла в анамнезе (позднее менархе, установление менструации более, чем через 2 года от менархе, нарушение менструального цикла в репродуктивном возрасте). Вторая подгруппа (n= 30) – женщины с ОПН и рубцом на матке, пороками развития матки (седловидная, двурогая), миомой матки. Третья подгруппа (n=30) – женщины с ОПН и без механического и эндокринного факторов. Критерием исключения были женщины с многоплодной беременностью, с гестозом тяжелой степени. Выводы. 1. Острая плацентарная недостаточность является манифестацией длительно текущего патологического процесса. 2. Острая плацентарная недостаточность имеет многофакторную этиологию. 3. Полученные результаты позволяют предположить о доминирующей роли эндокринного и механического факторов, как причины неполноценной имплантации и плацентации. 4. В развитии острой плацентарной недостаточности также играет роль инфекционный фактор и экстрагенитальная патология. 5. Исключение факторов наиболее значимых в развитии острой плацентарной недостаточности может позволить осуществить своевременное начало профилактики данного осложнения гестации. **Ключевые слова:** острая плацентарная недостаточность, эндокринный фактор, механический фактор

#### Summary

Objective of research – to estimate influence of endocrine and mechanical factors on development of acute placental insufficiency. Retrospective randomized research involving 90 women at the age from 18 till 38 years (middle age 27,89 (5,27)) is carried out. This group of women was divided into three subgroups. The first subgroup (n=30) – women with API and violation of a menstrual cycle in the anamnesis (later menarhe, periods establishment more, than in 2 years from menarhe, violation of a menstrual cycle at reproductive age). The second subgroup (n = 30) – women with API and a hem on a uterus, uterus developmental anomalies (sedlovidny, two-horned), uterus myoma. The third subgroup (n=30) – women with API and without mechanical and endocrine factors. Women with plural pregnancy, with gestozy heavy degree were criterion of an exception. Conclusions. 1. Acute placental insufficiency is demonstration is long current pathological process. 2. Acute placental insufficiency has a multiple-factor etiology. 3. The received results allow to assume about a dominating role of endocrine and mechanical factors, as the reasons of defective implantation and placentation. 4. In development of acute placental insufficiency also plays a role the infectious factor and extragenital pathology. 5. The exception of factors of the most significant in development of acute placental insufficiency presumes to carry out the timely beginning of preventive maintenance of the given complication of pregnancy. **Keywords:** acute placental insufficiency, endocrine factors, mechanical factors

#### Введение

Острая плацентарная недостаточность характеризуется быстро развивающимися нарушениями функции плаценты вследствие обширного кровонизлияния или ее отслойки и является грозным осложнением опасным для жизни женщины и плода [6, 15, 18, 21].

Достижения акушерской науки и практики, анестезиологии и реанимации, патоморфологии способствовали определенным успехам в решении этой проблемы [3, 17, 26]. Однако в общей структуре акушерских кровотечений острая плацентарная недостаточность составляет 20-45,1% [1, 5, 10, 14]. Данное осложнение гестации, по

сведениям различных авторов, встречается от 0,5% до 5% случаев [2, 16, 23]. Несмотря на солидную научную историю вопроса, проблема механизма развития острой плацентарной недостаточности не может считаться окончательно решенной [8, 12, 20, 24]. Анализ различных аспектов современного уровня понимания этой проблемы позволяет полагать, что необычайно выражена «многофакторность» её патогенеза [7, 11, 19, 22]. Отсутствие в настоящее время четких представлений о патогенетических механизмах на различных уровнях не позволяет прогнозировать риск и проводить профилактические мероприятия [4, 9, 13, 25].

**Цель исследования** – оценить влияние эндокринного и механического факторов на развитие острой плацентарной недостаточности.

## Материалы и методы

Проанализировано 90 историй болезни женщин с острой плацентарной недостаточностью (ОПН) за период с 2008 по 2009 гг. на базе роддома МБУ ЦГКБ №20. Данная группа женщин была разделена на три подгруппы. Первая подгруппа (n=30) – женщины с ОПН и нарушением менструального цикла в анамнезе (позднее менархе, установление менструации более, чем через 2 года от менархе, нарушение менструального цикла в репродуктивном возрасте). Вторая подгруппа (n= 30) – женщины с ОПН и рубцом на матке, пороками развития матки (седловидная, двурогая), миомой матки. Третья подгруппа (n=30) – женщины с ОПН и без механического и эндокринного факторов. Критерием исключения были женщины с многоплодной беременностью, с гестозом тяжелой степени. Средний возраст составил 26,5(4,7); 31,2(5,5); 26,2(4,6) соответственно, статистически достоверных отличий не выявлено:  $p_{12}=0,389$ ,  $p_{13}=0,912$ ,  $p_{23}=0,331$ . Группы выровнены по национальности, уровню образования, особенностям трудовой деятельности во время беременности.

В ходе анализа оценивались: анамнез жизни, особенности соматического и гинекологического анамнеза, данные акушерского осмотра, лабораторные методы (общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, биохимический анализ крови, оценка гемостазиологических параметров, результаты мазка на флору, посевов из цервикального канала), инструментальные методы диагностики (данные ультразвуковой диагностики: оценка состояния фетоплацентарного комплекса, биофизический профиль плода, доплерометрия). Также оценивалась общая кровопотеря у женщин после отслойки плаценты. Кровопотеря до 700 мл. оценивалась, как легкая степень, 800-1200 мл – средняя степень тяжести, более 1200 мл. – тяжелая степень кровопотери. Для анализа данных применялись методы суммарных статистик, корреляционного анализа, использована статистическая программа MedCalc. Были использованы математические методы распознавания образов, реализованные в пакетах «КВАЗАР», «КВАЗАР-ПЛЮС» (разработанные Институтом механики и математики УрО РАН).

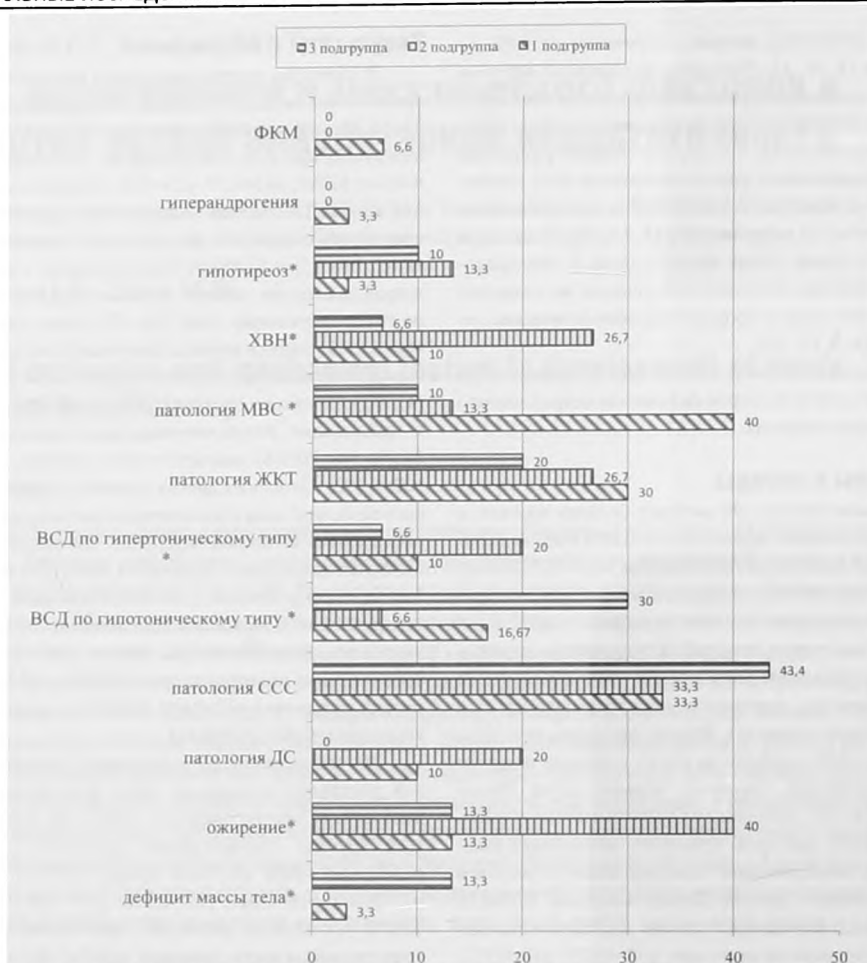
## Результаты и обсуждение

В структуре экстрагенитальной патологии (рис. 1) преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы 33,3%(10) в 1й и во 2й подгруппах и 43,3% (13) в третьей подгруппе, при этом статистически достоверных отличий нет  $p_{12}=1$ ,  $p_{13}=0,79$ ,  $p_{23}=0,79$ . Интересно отметить, что в первой и третьей подгруппе это преобладание за счет вегето-сосудистой дистонии по гипотоническому типу 50% (5) и 61,5%(8) соответственно, тогда как во второй подгруппе за счет вегето-сосудистой дистонии по гипертоническому типу 70% (7). Также часто встречаются заболевания мочевыделительной системы инфекционного генеза (цистит, пиелонефрит) 40% (12), 13,3% (4), 10% (3) соответственно  $p_{12}=0,05$ ,  $p_{13}=0,01$ ,  $p_{23}=0,5$ ; и заболевания желудочно-кишечного тракта 30% (9), 26,7% (8), 20%(6) соответственно  $p_{12}=0,86$ ,  $p_{13}=0,46$ ,  $p_{23}=0,592$ . Патология других органов и систем встречалась реже, при этом статистически достоверные отличия наблюдались во второй подгруппе, где ожирение и избыточная масса тела встречались в 40% (12) случаев против 13,3%(4)  $p_{12}=0,013$ ,  $p_{23}=0,013$  (в первой и третьей подгруппах этот показатель одинаковый)  $p_{13}=1$ . Также во второй подгруппе достоверно чаще встречается хроническая венозная недостаточность 26,7%(8) против 10%(3) первой подгруппы  $p_{12}=0,041$  и 6,6%(2) во второй подгруппе  $p_{23}=0,003$ ,  $p_{13}=0,324$ .

Из заболеваний репродуктивной системы в первой подгруппе достоверно чаще выявлялась бесплодие 1 20%(6) против 6,6%(2) и 10%(3) во второй и третьей группах соответственно  $p_{12}=0,013$ ,  $p_{13}=0,047$ ,  $p_{23}=0,326$ ; ЦМВ 26,7%(8) против 6,6%(2) и 10%(3)  $p_{12}=0,003$ ,  $p_{13}=0,041$ ,  $p_{23}=0,326$ ; ВПГ 30%(9) против 13,3%(4) и 6,6%(2)  $p_{12}=0,011$ ,  $p_{13} 0,001$ ,  $p_{23}=0,101$ ; оперированные кисты яичников 46,67%(14) случаев против 6,6%(2) во второй подгруппе  $p_{12} 0,001$ , данная патология в третьей подгруппе отсутствует; неразвивающаяся беременность 20%(6) против 6,6%(2) и 3,3%(1) во второй и третьей подгруппе соответственно  $p_{12}=0,013$ ,  $p_{13} 0,001$ ,  $p_{23}=0,086$ . Из гинекологического анамнеза во второй подгруппе преобладает частота абортов 60%(18) против 36,67%(11) и 33,3%(10)  $p_{12}=0,072$ ,  $p_{13}=0,79$ ,  $p_{23}=0,039$ ; хронический эндометрит 26,7%(8) против 13,3%(4) и 6,6%(2)  $p_{12}=0,163$ ,  $p_{13}=0,01$ ,  $p_{23}=0,003$ ; хронический аднексит 20%(6) vs 13,3%(4) и 3,3%(1) в первой и третьей группах соответственно  $p_{12}=0,386$ ,  $p_{13}=0,001$ ,  $p_{23} 0,001$ ; уреаплазмоз и моноплазмоз 20%(4) vs 6,6%(2) и 3,3%(1) в первой и третьей подгруппе соответственно  $p_{12}=0,013$ ,  $p_{13} 0,001$ ,  $p_{23}=0,086$ . Одна из наиболее часто встречающихся патологий во всех группах – кольпит, неспецифической этиологии в первой подгруппе 36,67%(11) случаев, во второй 33,3%(10), в третьей 26,7%(8)  $p_{12}=0,906$ ,  $p_{13}=0,647$ ,  $p_{23}=0,733$ .

По паритету беременные исследуемых подгрупп распределились следующим образом: первородящие в первой подгруппе составили 80%(24), во второй 20% (6), в третьей 43,3% (13)  $p_{12} 0,001$ ,  $p_{13} 0,001$ ,  $p_{23}=0,16$ .

Структура осложненной беременности была проанализирована по триместрам и отражена в таблице 1. Во



**Рис.1.** Структура экстрагенитальной патологии в исследуемых подгруппах (%). \* - достоверное различие между группами  $p < 0,05$ . ДС – дыхательная система, ССС – сердечно-сосудистая система, ВСД – вегето-сосудистая дистония, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, МВС- мочевыделительная система, ХВН – хроническая венозная недостаточность, ФКМ – фиброзно-кистозная мастопатия.

всех подгруппах наблюдается перманентная угроза прерывания беременности, чаще в третьей подгруппе в 80%(24) случаев vs 53,33%(16) и 46,67%(14) в первой и второй подгруппах соответственно  $p_{12}=0,907$ ,  $p_{13}=0,253$ ,  $p_{23}=0,24$ ; гестоз 70,37%(21), 46,67%(14), 46,67%(14) соответственно в подгруппах  $p_{12}=0,065$ ,  $p_{13}=0,065$ ,  $p_{23}=1$ . Анемия в первом триместре 16,67%(5), 13,3%(4), 6,6%(2) соответственно в подгруппах, тогда как к третьему триместру соотношение данной патологии распределилось следующим образом: 40,74%(12) 46,67%(14) 66,67%(20)  $p_{12}=0,951$ ,  $p_{13}=0,816$ ,  $p_{23}=0,762$ . Кольпит в 33,3%(10) в первой подгруппе, 6,6%(2) во второй, 43,3%(13) в третьей  $p_{12}=0,001$ ,  $p_{13}=0,809$ ,  $p_{23}=0,001$ . Одинаково часто формировалась хроническая плацентарная недостаточность в подгруппах 36,67%(11), 33,3%(10) 46,67%(14) соответственно  $p_{12}=0,906$ ,  $p_{13}=0,853$ ,  $p_{23}=0,762$ . Однако нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока чаще встречается во второй подгруппе 20%(6) vs 6,6%(2) в первой подгруппе и 6,6%(2) в третьей  $p_{12}=0,013$ ,  $p_{13}=1$ ,

$p_{23}=0,013$ . Достоверно чаще встречалась преждевременная плаценты и низкое расположение плаценты в первой 30%(9) и во второй подгруппах 20%(6) по сравнению с третьей 6,6%(2)  $p_{12}=0,623$ ,  $p_{13}=0,001$ ,  $p_{23}=0,001$ .

Чаще острая плацентарная недостаточность возникла до начала родовой деятельности 56,67%(17) в первой подгруппе, 73,3%(22) во второй и 80%(24) в третьей  $p_{12}=0,542$ ,  $p_{13}=0,255$ ,  $p_{23}=0,592$ . Во второй подгруппе достоверно чаще ОПН происходила преждевременно (в сроке до 37 недель гестации) 73,3%(22) vs по 30%(9) в первой и третьей подгруппах. Также острой плацентарной недостаточности предшествовало преждевременное излитие околоплодных вод в 30%(9) в первой подгруппе, в 20%(6) во второй и 26,67%(8)  $p_{12}=0,469$ ,  $p_{13}=0,849$ ,  $p_{23}=0,592$ .

у одной женщины (3,3%) в первой подгруппе наблюдалась дискоординация родовой деятельности, у одной (3,3%) слабость родовой деятельности. Также слабость родовой деятельности отмечена у трех женщин (10%) в третьей подгруппе.

Таблица 1. Структура осложнений гестации в исследуемых подгруппах (%)

ПРИЗНАК	1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа	p12	p13	p23
Первый триместр						
Угроза	46,67	26,67	13,3	0,52	0,043	0,163
Токсикоз	13,3	6,6	16,67	0,101	0,624	0,034
Анемия	16,67	13,33	6,6	0,624	0,034	0,101
Инфекции МВП	13,3	13,3	3,3	1	0,001	0,001
ОРВИ	13,3	0	3,3	0,001	0,001	0,001
Кольпит	40	6,66	16,67	0,001	0,0147	0,034
Второй триместр						
Угроза	46,67	33,33	43,33	0,762	0,971	0,790
Гестоз	13,3	26,67	13,3	0,167	1	0,167
Гипотония	30	0	36,67	0,001	0,788	0,001
Повышенное АД	10	20	10	0,127	1	0,127
Кольпит	26,67	13,3	16,67	0,163	0,362	0,624
Анемия	33,3	33,3	30	1	0,88	0,88
ОРВИ	16,67	6,6	10	0,034	0,249	0,326
Бактериурия	10	13,3	3,3	0,505	0,007	0,001
ПН	10	6,6	0	0,326	0,001	0,001
Многоводие	3,3	7,1	6,6	0,06	0,082	0,858
Плацента по передней стенке	43	60	33,3	0,095	0,790	0,083
Третий триместр						
Угроза	55,56	46,67	80	0,997	0,253	0,240
Гестоз	70,37	46,67	46,67	0,0659	0,065	1
Гипотония	25,93	6,6	33,3	0,004	0,718	0,001
Повышенное АД	22,2	20,0	20,0	0,828	0,828	1
Анемия	40,74	46,67	66,67	0,951	0,816	0,762
Кольпит	33,3	6,6	43,33	0,001	0,809	0,001
Бактериурия	3,7	20,0	3,3	0,001	0,798	0,001
Пиелонефрит	0	13,3	3,3	0,001	0,001	0,001
ПН	36,67	33,33	46,67	0,906	0,853	0,762
НМППК	6,6	20	6,60	0,013	1	0,013
ЗВУР	23,33	26,67	20,0	0,812	0,766	0,592
Предлежание плаценты и низкая плацентация	30	20	6,6	0,623	0,001	0,001

Таблица 2. Прогностические признаки острой плацентарной недостаточности в исследуемых подгруппах

1 подгруппа (n=30)	2 подгруппа (n=30)	3 подгруппа (n=30)
1. Первородящие с ОАА	1. Повторнородящие	1. Перманентная угроза прерывания беременности
2. Гестоз	2. Преждевременные роды	2. Анемия
3. Перманентная угроза прерывания беременности	3. Аборты	3. Гестоз
4. Оперированная киста яичника в анамнезе	4. Перманентная угроза прерывания беременности	4. ПН
5. Анемия	5. Гестоз	5. Заболевания ССС (ВСД по гипотоническому типу)
6. ПН	6. Анемия	6. Аборты в анамнезе
7. Аборты	7. Уреаплазмоз, микоплазмоз	7. Преждевременные роды
8. Низкое расположение плаценты	8. ПН	8. ПИОВ
9. Преждевременные роды	9. Эндометрит	9. Кольпит
10. ВПГ, ЦМВ	10. Низкое расположение плаценты	10. Уреаплазмоз, микоплазмоз

Прогностические признаки острой плацентарной недостаточности в исследуемых подгруппах распределены следующим образом (табл. 2):

- в первой подгруппе: первородящие с отягощенным акушерским анамнезом (аборты, самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность) (информативность составила 0,940), гестоз (0,870), перманентная угроза прерывания беременности (0,810), оперированная киста яичника в анамнезе (0,740), анемия (0,680), ФПН (0,610), аборты в анамнезе (0,550), низкое расположение плаценты (0,490), преждевременные роды (0,420), ВПГ (0,360);

- во второй подгруппе: повторнородящие (0,940), преждевременные роды (0,890), аборты в анамнезе

(0,810), перманентная угроза прерывания беременности (0,740), гестоз (0,740), анемия (0,740), уреаплазмоз, микоплазмоз (0,610), ФПН (0,550), эндометрит (0,420), Низкое расположение плаценты (0,360);

- в третьей подгруппе: перманентная угроза прерывания беременности (0,940), анемия (0,810), гестоз (0,760), ФПН (0,740), заболевания ССС (ВСД по гипотоническому типу) (0,550), аборты в анамнезе (0,550), преждевременные роды (0,510), ПИОВ (0,460), кольпит (0,460), уреаплазмоз, микоплазмоз (0,380).

Полученное распределение прогностических признаков острой плацентарной недостаточности позволяет предположить о значительной роли исходного состояния

эндометрия у женщин с данным осложнением гестации. Подтверждением этому является присутствие аборт в анамнезе во всех трех подгруппах, отягощенный акушерский анамнез в первой подгруппе, хронический эндометрит во второй. Кроме того не последнее место среди прогностических признаков занимает гестоз и плацентарная недостаточность. По современным представлениям полноценное функционирование плаценты определяется степенью инвазии клеток ворсинчатого цитотрофобласта в стенки спиральных артерий плацентарного ложа и подлежащего эндометрия матки. Недостаточная инвазия является причиной развития плацентарной недостаточности и формирования гестоза. Полноценная децидуализация эндометрия - необходимое условие для успешной имплантации, а затем плацентации. Основными регуляторами изменений, происходящих в эндометрии в течение менструального цикла и в начале беременности, считаются синтезируемые в яичниках стероиды: прогестерон и эстрогены. Любые события, которые влияют на действие гормонов, тормозят нормальное развитие децидуальной оболочки. Факторы, которые могут помешать децидуальной функции могут быть анатомические, гормональные и иммунные, чаще они сочетаются. В первой подгруппе, где женщины имели нарушение менструального цикла в анамнезе доминируют гормональные нарушения, также вирусные инфекции. Во второй подгруппе мы наблюдаем сочетание механического фактора и бактериальных инфекций. В третьей подгруппе преобладает роль вегето-сосудистой дистонии по гипотоническому типу и инфекционный фактор (подтверждением этому служат такие прогностические признаки, как преждевременное излитие околоплодных вод, кольпит, диагностированный уреаплазмоз и микоплазмоз).

Острая плацентарная недостаточность является манифестацией длительно текущих хронических изменений происходящих в плаценте, что подтверждается морфологическими изменениями плацент женщин с острой плацентарной недостаточностью. Наиболее частыми

морфологическими находками явились: незрелые ворсинки виллезного дерева, нарушение дифференцировки ворсинчатого хориона в основном по типу хаотического склерозирования, дистрофические процессы и нарушение кровообращения в виде ангиопатии сосудов, микроинфаркты. Во второй и третьей и подгруппах наряду с хроническими изменениями описаны: очаги некроза в базальной пластинке, диффузная гиперемия ворсин хориона, лейкоцитарная инфильтрация, что подтверждает роль инфекционно-воспалительного процесса в формировании ОПН у данной группы женщин.

## Выводы

1. Острая плацентарная недостаточность является манифестацией длительно текущего патологического процесса.
2. Острая плацентарная недостаточность имеет многофакторную этиологию.
3. Полученные результаты позволяют предположить о доминирующей роли эндокринного и механического факторов, как причины неполноценной имплантации и плацентации.
4. В развитии острой плацентарной недостаточности также играет роль инфекционный фактор и экстрагенитальная патология.
5. Исключение факторов наиболее значимых в развитии острой плацентарной недостаточности может позволить осуществить своевременное начало профилактики данного осложнения гестации. ■

*Гребнева О.С. - врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ЦГКБ № 24, г. Екатеринбург; Зильбер М.Ю. - д.м.н., профессор, зам. главного врача по акушерству и гинекологии МБУ ЦГКБ № 24, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Гребнева Ольга Сергеевна, г. Екатеринбург, 620042, ул. Бакинских Комиссаров, д.62, кв. 73; тел. 89222183428*

## Литература:

1. Айламазян Э.К. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 1200с.
2. Зайнулина М.С. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: патогенетические аспекты, прогнозируемый риск, профилактика. / М.С. Зайнулина / Автореф. дис. докт. мед. наук. - Санкт Петербург. 2006г.
3. Иванова Н.Л. Роль плаценты и плацентарного ложа матки в генезе недонашивания беременности / Н.Л. Иванова / Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2002.
4. Корнилова Н.К. Патоморфология ворсин и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // Автореф. диссерт. Канд. мед. наук. - М.: 2003г. - 122с.
5. Мхеидзе Н.Э. Клиническое значение выявления генетически обусловленной и приобретенной тромбофилии у беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в анамнезе. // Автореф. диссерт. Канд. мед. наук. - М.: 2006г. - 122с.
6. Милованов А. П., Корнилова Н. К., Фадеев А. С., Федорова М. В. Патоморфология матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // Архив патологии: двухмесячный научно-теоретический журнал. 2006. - Том 68, № 1. - С. 25-27.
7. Милованов А.П. Анализ причин материнской смертности / Руководство для врачей / М.: МДВ, 2008. - 228 с.
8. Савицкий А.Г. Проблема преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты А.Г. Савицкий, Г.А. Савицкий ГУНИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН Автореф. дис. докт. мед. наук. - Санкт Петербург. 2009г.
9. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. - 2е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 352с.
10. Серов В.Н. Профилактика осложнений беременности и родов // Русский медицинский журнал. 2003. - Том

11. № 16
11. Радзинский В.Е. Особенности плаценты и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты / Радзинский В.Е., Милованов А.П., Оразмурадов А.А., Хубецова М.Т. и др. // Акушерство и гинекология. 2003г №3 с 21-25
12. Рамазанова О.Г. Прогнозирование и профилактика угрожающего позднего выкидыша во II триместре: авто-реф. дис. канд. мед. наук / Рамазановой О.Г. М., 2009. - 21 с.
13. Ткачева О.Н. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертонии у беременных. - М.: ПАГРИ, 2006 - 140с.
14. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность / О.С. Филиппов. - М.: МЕДпресс-информ, 2009.- 160с.
15. Хубецова М.Т. Особенности плаценты и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. - 2001. - 20с.
16. Anjum N., Baker P.N., Robinson N.J., Aplin J.D. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009 Feb
17. Cabar F.R., Nomura R.M., Machado T.R., Zugaib M. Fetal death in placental abruption: comparison of two different time periods *Rev Assoc Med Bras.* 2008 May-Jun;54(3):256-60.
18. Costa S.L., Proctor L., Dodd J.M., Toal M., Okun N., Johnson J.A., Windrim R., Kingdom J.C. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? // *Placenta.* 2008. 29(12), p. 1034-40.
19. Chaiworapongsa T., Espinoza J Gotsch f et al the maternal plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation. *J. Matern Fetal Neonatal MED* 2008; C 25-40
20. Halperin R., Peller S., Rotschild M. et al. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000. - V.50, №2. - P.84-87.
21. Kramarenko O.P. Prognosis, prophylaxis and early therapy of fetoplacental insufficiency / O.R.Kramarenko // *Lik.Sprava.* 2002.-N 2 — P.50 -53.
22. Laurenti R, Jorge MH, Gotlieb SL. Deaths due to infectious diseases in women: occurrences in pregnancy and puerperium. // *Rev Assoc Med Bras.* 2009 Jan-Feb;55(1):p.64-9
23. Leeman M. Arterial hypertension in pregnancy *Rev Med Brux.* 2008 Sep;29(4):340-5. French.
24. Linduska N., Dekan S., Messerschmidt A., Kasprian G., Brugger P.C., Chalubinski K., Weber M., Prayer D. Placental pathologies in fetal MRI with pathohistological correlation. *Placenta.* 2009 Jun;30(6): p. 555-9.
25. Placental iodothyronine deiodinase expression in normal and growthrestricted human pregnancies S. Chan, S. Kachilele. E. Hobbs et al. *J of Clin. Endocr. and Metab.* 2003. N