

Роль «индикаторов» фетоплацентарного комплекса в гестационной адаптации при комбинированных вариантах эндокринной патологии

М.В. Трегубова, врач акушер-гинеколог МУ ГКБ №24, г. Екатеринбург
М.Ю. Зильбер, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета УГМА, зам. Главного врача по акушерству и гинекологии МУ ГКБ №24, г. Екатеринбург
О.В. Перевозкина, врач акушер-гинеколог МУ ГКБ №40, г. Екатеринбург

The role of the placental indicators to the gestational adaptation in the presence of the combinational endocrine pathology

M. Tregubova, M. Zilber, O. Perevzokina

Резюме

Цель работы: изучить влияние белков и гормонов плаценты для оценки течения и исхода гестационного процесса и обнаружения отклонений в формировании внутриутробного плода при беременности, осложненной комбинированной эндокринной патологией.

Материалы и методы: Основная группа представлена 50 беременными с микроаденомой гипофиза. Из них в 1а подгруппу вошли 30 беременных без сочетанной эндокринной патологии, в 1б подгруппу – 20 беременных с сочетанной эндокринной патологией (гипотиреоз, гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита – АИТ, гестационный сахарный диабет – ГСД, гиперандрогения). Вторая группа сравнения представлена 45 беременными с гиперпролактинемией неопухолевого генеза. Из них во 2а подгруппу были включены 25 беременных без сочетанной эндокринной патологии, во 2б подгруппу – 20 беременных с сочетанной эндокринной патологией. Группа контроля включила 30 беременных без эндокринных заболеваний. Использовались клинический, лабораторный и инструментальный методы исследования. Обследование беременных с вышеуказанной целью проводилось в расширенном временном интервале (достоверно чаще в группах с эндокринной патологией от 10 до 37 недель), при чем констатировалась нестабильность их значений, связанная с разными вариантами эндокринной патологии. Статистические группы формировались по срокам гестации: – 10-12 недель; 20 недель; 28 недель; 33 недели и 37 недель.

Результаты: в I триместре частота угрожающих выкидышей определялась достоверно чаще в группах с гиперпролактинемией – в 56% случаях по сравнению с 20% в группе контроля ($p < 0,001$). По результатам УЗИ-диагностики, доплерометрии, КТГ была выявлена тенденция к увеличению частоты отклонений в группе с микроаденомой гипофиза и подгруппах с сочетанной эндокринной патологией. В качестве маркеров ПН и ненормальной адаптации плода были отмечены низкая плацентация, маловодие, нарушение фетального кровотока, оценка по КТГ менее 8 баллов, СЗРП. Раннее снижение плацентарного лактогена, прогестерона у беременных с гиперпролактинемией дают основания для предположения о раннем развитии плацентарной недостаточности, а замедление прироста плацентарного лактогена к 32 неделе в основной группе указывает на более раннее снижение функции плаценты относительно группы сравнения. К 37 неделям показатели эстриола у беременных с гиперпролактинемией были достоверно ниже показателей группы контроля и составили в основной группе $4,89 \pm 0,56$ нг/мл, в группе сравнения $5,34 \pm 0,59$ нг/мл, в группе контроля – $8,31 \pm 0,73$ нг/мл ($p < 0,05$). В 26-28 недель было отмечено статистически значимое превышение показателя ТБГ в группе сравнения $137,02 \pm 14,2$ мкг/л относительно группы контроля $100,12 \pm 11,2$ мкг/л ($p < 0,05$), что можно расценить как «напряжение» плацентарной функции. Заключение: методы гормональной диагностики дополняют данные других методов исследования состояния фетоплацентарного комплекса и позволяют дать комплексную оценку, что позволяет получить более достоверную информацию, учесть различные аспекты функционального состояния, а также устранить ошибки и погрешности отдельных методов.

Ключевые слова: беременность, гиперпролактинемия, плацентарный лактоген, трофобластический бета-глобулин, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, гиперандрогения

Resume

The object of research. To study of the influence of the placental proteins and hormones for the estimation the course and the results of the gestation and to find the defects in the fetal when the gestation is complicated by the combinational endocrine pathology.

The Materials and methods of the research: 1-st group – the 50 pregnant females with microadenoma of hypophysis: 1a – the 30 pregnant females without combinational endocrine pathology, 1b - the 20 pregnant females with combinational endocrine pathology. 2-nd group – the 45 pregnant females with idiopathic hyperprolactinemia: 1a – the 25 pregnant females without

combinational endocrine pathology, 1b - the 20 pregnant females with combinational endocrine pathology 3-d - the 30 pregnant females without endocrine pathology. The clinical, laboratorial, instrumental methods of the research were used.

The results. The most frequent gestation complication in early gestation was the threat of the gestation loss: in the groups with hyperprolactinemia - 56%, in the 3-d group - 20% ($p < 0.001$). The results of the ultrasound research, dopplerometry, cardiotocography showed more defects in the placental complex in the 1-st group and in the groups with combinational endocrine pathology. Low placentation, defects of the dopplerometry, the stage by the cardiotocography lower than 8 balls, the syndrome of the delay by fetal development were advanced as indicates of the pathological fetus adaptation.

The analyses of the placental lactogen and progesterone showed low levels in the 1-st and 2-nd groups early. At 37 week of the gestation the level of estriol was lower in the groups with hyperprolactinemia: in the 1-st group 4.89 ± 0.56 ng/ml, in the 2-nd group 5.34 ± 0.59 ng/ml, in the 3-d group - 8.31 ± 0.73 ng/ml ($p < 0.05$). The conclusion. The methods of the hormonal diagnostics are added the facts of the other methods of the research by the placental complex and helped to show the complex estimation. So the mistakes and the defects of the separate methods can be taken away.

Key words: hyperprolactinemia, pregnancy, placental hormones, hyperandrogenia, hypothyroidism, diabetes mellitus, microadenoma of hypophysis.

Введение

Изучение репродуктивной системы женщины позволило определить не только основные закономерности ее функционирования, но и установить различные типы ее нарушений при патологии [1]. Прослежена связь между функцией яичников и секрецией гонадотропинов, определены механизмы регуляции фолликулогенеза в яичниках, сформулирована теория о влиянии уровня половых гормонов на тоническую и циклическую секрецию гонадотропинов гипофизом, показан цирхоральный ритм их работы.

Многолетние исследования ученых показали, что у 14,6% больных причина нарушения репродуктивной функции имеет висоварияльную, гипоталамо-гипофизарную природу, и требует дифференцированного лечебного подхода. К тому же, имеются экспериментальные и клинические данные, подтверждающие прямое угнетающее действие пролактина на стероидогенез в яичниках. Вместе с тем, гиперпролактинемия может быть следствием многих причин, ведущие из которых представлены на рисунке 1.

В частности, при первичном гипотиреозе повышается синтез тиреолиберина и чувствительности лактофоров к его влиянию [2].

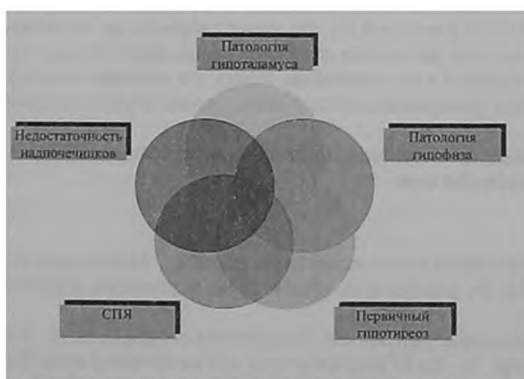


Рисунок 1. Ведущие патологические причины гиперпролактинемии [Melmed S., 1995].

Среди нейроэндокринных нарушений, встречающихся у беременных, большое научное и практическое значение имеет синдром гиперпролактинемии, гипотиреоза, гиперандрогении и сахарный диабет. Эти состояния сопровождаются метаболическими нарушениями, изменениями в гормональной регуляции репродуктивной функции и иммунного статуса, и влияют на нарушения формирования и созревания плаценты. Исследование белков и гормонов фетоплацентарного комплекса в материнской крови имеет существенное диагностическое значение в акушерской практике, являясь «индикатором» адаптации матери и плода к беременности [3].

В связи с этим, было проведено исследование по изучению характера фетоплацентарных взаимоотношений у беременных с различными вариантами гиперпролактинемии и сочетанной эндокринной патологией, определяющее цель нашей работы.

Цель исследования: изучить влияние белков и гормонов плаценты на оценку течения и исхода гестационного процесса и отклонений в формировании внутриутробного плода при беременности, осложненной комбинированной эндокринной патологией.

Материал и методы

Работа проведена в период с 2002 по 2009 гг. Обследовано 125 беременных, разделенных на 3 группы. Основная группа представлена 50 беременными с микроаденомой гипофиза. Из них в 1а подгруппу вошли 30 беременных без сочетанной эндокринной патологии, в 1б подгруппу – 20 беременных с сочетанной эндокринной патологией (гипотиреоз, гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита – АИТ, гестационный сахарный диабет – ГСД, гиперандрогения). Вторая группа сравнения представлена 45 беременными с гиперпролактинемией неопухолевого генеза. Из них во 2а подгруппу были включены 25 беременных без сочетанной эндокринной патологии, во 2б подгруппу – 20 беременных с сочетанной эндокринной патологией. Группа контроля включила 30 беременных без эндокринных заболеваний.

Критерием постановки диагноза гиперпролактинемия в прегестационный период явилось двукратное превышение уровня пролактина в сыворотке крови более 550 мМЕ/л. Диагноз микроаденома гипофиза подтверж-

дался результатами МР-томографии. Критерием исключения являлись гормонально-неактивные аденомы гипофиза. Длительность терапии бромокриптином (парлоделом), достигавшая была индивидуальной и зависела от стажа заболевания. При наступлении беременности препараты отменялись.

В составе сочетанной эндокринной патологии рассматривались: субклинический гипотиреоз, субклинический гипотиреоз в исходе АИТ, гиперандрогения надпочечникового и яичникового генеза, гестационный сахарный диабет. Диагноз субклинический гипотиреоз устанавливался на основании изолированного повышения ТТГ (более 2,0 мМЕ/л), при нормальном СТ4. 2 случая диагноза были поставлены в I триместре беременности, остальные – до зачатия и к моменту наступления беременности имели компенсацию. Диагноз АИТ был поставлен на основании трех «больших» признаков: первичный гипотиреоз, обнаружение антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), характерными УЗ-признаками при исследовании щитовидной железы. Все случаи заболевания были выявлены до беременности, которая наступила на фоне компенсации гипотиреоза L-тироксинном. На протяжении беременности гормональная терапия продолжалась с повышенными дозами.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) был установлен в сроки 18-26 недель беременности по наличию характерного клинического симптомокомплекса (сухость во рту, жажда) и по результатам глюкозотолерантного теста (через 2 часа уровень гликемии в плазме крови превышал 7,8 ммоль/л). Во всех случаях проводилась диетотерапия, показаний к инсулинотерапии не было выявлено.

Гиперандрогения надпочечникового генеза была поставлена на основании повышения уровня ДГЭА-с (более 7,2 мкмоль/л) и проведенных провокационных проб. Диагноз гиперандрогении яичникового генеза был поставлен на основании превышения нормативных показателей уровня общего тестостерона (более 4,5 ммоль/л), 17-ОН-прогестерон (более 4,3 нг/мл). Все случаи заболевания были поставлены до беременности, лечение проводилось в зависимости от вида гиперандрогении дексаметазоном, препаратом Ярина. В случаях надпочечниковой гиперандрогении лечение дексаметазоном (или преднизолоном) было продолжено до 15-16 недель гестации.

Частота встречаемости гестационного сахарного диабета в 16 подгруппе составила – 2 (10%) случая, во 26 подгруппе – 1 (5%); гиперандрогении – 10 (50%) и 11 (55%) соответственно; гипотиреоза 6 (30%) и 3 (15%) соответственно; гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ) – 8 (40%) и 5 (25%) соответственно. При этом в основной группе отмечено 6 (30%) случаев одновременного сочетания гиперпролактинемии, гипотиреоза и гиперандрогении, тогда как во второй группе таких комбинаций нет.

Использовались клинический, лабораторный, инструментальный (УЗИ, доплерометрия, кардиотокография) и математические методы исследования. Определялось содержание уровней гормонов: хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), трофобластический

бета-гликопротеин (ТБГ), эстриола (Е3), плацентарного лактогена (ПЛ), прогестерона (ПГ)

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась использованием пакета прикладных программ MS Excel для Windows Vista, «Statistica 8.0». Данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm m$). Достоверность различий между группами оценивалась критерием Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Особенностью гестационного процесса в группах с гиперпролактинемией явилась высокая частота угрожающих выкидышей. Угрожающий выкидыш был отмечен в основной группе – в 28 (56%) случаях, во второй группе – в 23 (51,1%) по сравнению с группой контроля – в 6 (20%) случаях ($p1:k < 0,001$, $p2:k < 0,01$). При этом в подгруппах с сочетанной эндокринной патологией была отмечена тенденция к более высоким показателям, но без достоверных различий при сравнении с подгруппами без сочетанной эндокринной патологии. Истмико-цервикальная недостаточность, как одна из причин невынашивания беременности, в исследуемых группах была отмечена только в группах с гиперпролактинемией: в основной группе – 3 (6%) случая, в группе сравнения – 2 (4,4%).

Учитывая, что наиболее частым ранним проявлением плацентарной недостаточности является угроза прерывания [4], сопровождающаяся сниженной функцией желтого тела и первичным нарушением функции трофобласта, нами был проведен анализ ранних угрожающих выкидышей при условии назначения гестагенов с момента установления беременности. Для этого мы рассмотрели 16 подгруппу, в которой доля беременных с ранним началом приема гестагенов статистически не отличалась от доли беременных без раннего приема препарата: 9 (45%) и 11 (55%) соответственно. Частота угрожающих выкидышей до 12 недель у этих беременных составила – 2 (22,2%) и 10 (90,9%) случаев соответственно. Полученные данные свидетельствуют о ведущей роли дефицита прогестерона в патогенезе угрожающих состояний у обследуемых беременных и о высокой эффективности гестагенной коррекции, которая позволила снизить частоту угрожающего выкидыша в 4,1 раза.

В исследуемых группах была отмечена высокая частота развития ПН: в основной группе – 44 (88%) случаев, в группе сравнения 38 (84,4%) по сравнению с – 5 (16,6%) в группе контроля ($p < 0,001$).

Диагностика ПН при проведении ультразвукового исследования в сроке 22-24 недели составила в основной группе – 9 (20%) случаев, в группе сравнения – 12 (36,4%). К маркерам первичной ПН относят аномалии предлежания и прикрепления плаценты [4]. Из этой группы маркеров в нашем исследовании имела место низкая плацентация, которая встречалась в основной группе в 6 (12%), в группе сравнения – в 5 (11,1%), в группе контроля – 1 (3,3%) ($p < 0,01$ по сравнению с группой контро-

Таблица 1. Оценка степени компенсации плацентарной недостаточности в группах исследовании

Степень компенсации	1а подгруппа		1б подгруппа		2а подгруппа		2б подгруппа		контроль	
	N=26	%	N=18	%	N=21	%	N=17	%	n=5	%
Компенсированная	19	73,1	12	66,7	15	71,4	11	64,7	4	80
Субкомпенсированная	7	26,9	6	33,3*	6	28,6	6	35,3*	1	20

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля

ля). Анализ количества околоплодных вод у беременных с плацентарной недостаточностью выявил частоту маловодия в основной группе в 6 (12%) случаях и в группе сравнения – в 3 (6,6%) случаях ($p < 0,05$). Увеличение толщины плаценты относительно сроков гестации было отмечено в основной группе 25 (50%) случаях, в группе сравнения – в 22 (48,8%). Истончение плаценты было отмечено в основной группе в 6 (12%) случаях по сравнению с 2 (4,4%) случаями во второй группе ($p < 0,001$). При ультразвуковом исследовании признаки преждевременного созревания плаценты на 1-2 недели были отмечены в основной группе – в 21 (42%) случае, в группе сравнения – в 18 (81,2%), во 2б подгруппе – в 14 (77,7%), в группе контроля – в 1 (3,3%) ($p < 0,01$ по сравнению с группой контроля).

Частота встречаемости плацентарной недостаточности компенсированной и субкомпенсированной форм представлена в таблице 1.

Приведенные данные показывают тенденцию к более тяжелому течению плацентарной недостаточности в подгруппах с сочетанной эндокринной патологией, что статистически значимо при сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

По оценке показателей доплерометрии маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока снижение фетального кровотока I А степени (М.В.Медведев, 1996) у беременных основной группы было отмечено в 3 (6%) случаях, в группе сравнения – в 2 (4,4%) ($p > 0,05$) (рис.2).

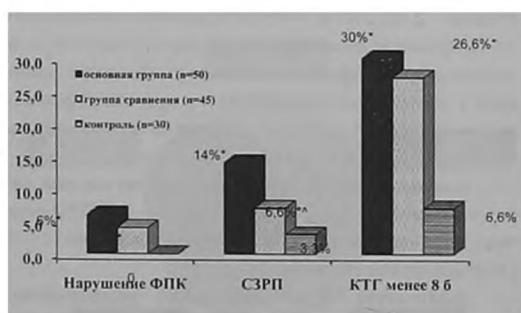


Рисунок 2. Сравнительная характеристика маркеров ПН у беременных по группам

* - различия статистически значимые с группой контроля

^ - различия статистически значимы при сравнении основной группы и группы сравнения $p < 0,001$

Синдром задержки развития плода был диагностирован у всех женщин с субкомпенсированной плацентарной недостаточностью. Во всех случаях была выявлена первая степень тяжести синдрома задержки развития плода (СЗРП) по асимметричному типу. Наиболее часто СЗРП был отмечен в основной группе (7 (14%), vs 3 (6,6%) во второй группе - $p < 0,01$), что статистически значимо по сравнению с группой - 1 (3,3%) ($p < 0,001$).

Начальные признаки страдания плода по результатам КТГ установлены в основной группе в 15 (30%) случаях, в группе сравнения – в 12 (26,6%) по сравнению с группой контроля – 2 (6,6%) ($p < 0,01$).

Исходя из вышеизложенного, во всех группах с гиперпролактинемией наблюдается высокий уровень осложнений гестации, что статистически значимо при сравнении с группой контроля. При сравнительном анализе было установлено, что распространенность и степень выраженности осложнений гестации зависит как от генеза гиперпролактинемии, так и от наличия сочетанной эндокринной патологии.

Для установления последовательности и тяжести нарушения функции плаценты и плода нами было проведено определение плацентарных гормонов (хорионического гонадотропина человека - ХГЧ, плацентарного лактогена - ПЛ, прогестерона), эстриола, трофобластического бета-гликопротеина – ТБГ.

При сравнении ПЛ группы контроля с группами беременных с гиперпролактинемией были отмечены следующие изменения (табл.2). У беременных основной группы в I триместре было выявлено снижение показателей с достоверной разницей при сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Статистически значимое превышение показателей ПЛ было отмечено во II триместре в первой и второй группах, что свидетельствовало об активации компенсаторно-приспособительных механизмов фето-плацентарного комплекса. Но к 33 неделе – в основной группе были отмечены уже более низкие показатели ПЛ, чем в группе сравнения и группе контроля ($p < 0,05$): в основной группе $4,29 \pm 0,49$ мг/л, в группе сравнения $7,47 \pm 0,71$ мг/л, в группе контроля - $5,65 \pm 0,58$ мг/л ($p < 0,05$). К концу беременности показатели ПЛ были достоверно ниже в обеих группах с гиперпролактинемией ($p < 0,05$).

При сопоставлении показателей ХГЧ по группам нами не было выявлено достоверных различий ($p > 0,05$), концентрация этого гормона во всех группах была в пределах нормативных показателей.

Таблица 2. Уровень плацентарного лактогена (ПЛ) (мг/л)
в сыворотке крови у беременных исследуемых групп ($M \pm m$)

Триместры беременности	ПЛ 10-12 недель	ПЛ 20 недель	ПЛ III триместр	
			33 нед.	37 нед.
Контрольная группа	$0,37 \pm 0,03$	$2,05 \pm 0,23$	$5,65 \pm 0,58$	$7,34 \pm 0,75$
Основная группа	$0,21 \pm 0,03^*$	$3,39 \pm 0,41^*$	$4,29 \pm 0,49^*$	$5,24 \pm 0,53^*$
Группа сравнения	$0,28 \pm 0,04$	$3,18 \pm 0,37^*$	$7,47 \pm 0,71^*$	$6,11 \pm 0,63$

* - различия статистически значимы при сравнении с группой контроля $p < 0,05$

Исследования уровня прогестерона показали плавный постоянный прирост прогестерона во всех группах, но в группах с гиперпролактинемией показатели были смещены к нижней границе нормативного уровня, что было статистически значимо при сравнении с группой контроля ($p < 0,05$) (таб.3). Мы считаем, что истинные цифры прогестерона в I триместре значительно ниже определяемых в виду проведения анализов на фоне гестагенной коррекции.

Анализ показателей ТБГ не выявил достоверных различий в I и II триместрах, в 26-28 недель было от-

мечено статистически значимое превышение показателя ТБГ в группе сравнения $137,02 \pm 14,2$ мг/л относительно группы контроля $100,12 \pm 11,2$ мг/л ($p < 0,05$), что можно расценить как «напряжение» плацентарной функции.

Уровень эстриола в группах с гиперпролактинемией не выходил за рамки допустимых значений, но с 22-24 недель прирост показателей был меньшим, чем в группе контроля (рис.3). К 37 неделям показатели эстриола у беременных с гиперпролактинемией были достоверно ниже показателей группы контроля и составили в основной группе $4,89 \pm 0,56$ нг/мл, в группе сравнения $5,34 \pm 0,59$

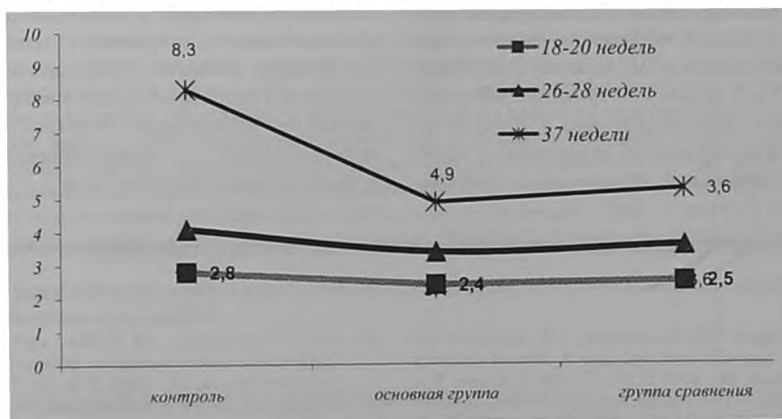


Рисунок 3. Динамика уровня эстриола (нг/мл)
в сыворотке крови у беременных
исследуемых групп

* - различия статистически значимы при сравнении с группой контроля $p < 0,05$

Таблица 3. Уровень прогестерона (нмоль/л) в сыворотке крови
у беременных исследуемых групп ($M \pm m$)

Срок беременности	10-12 недель	26-28 недель	37 недель
Контроль	$62,7 \pm 2,85$	$197,15 \pm 18,81$	$582,15 \pm 52,31$
1а подгруппа	$44,1 \pm 3,56^*$	$105,2 \pm 11,32^*$	$436,2 \pm 41,142^*$
2а подгруппа	$47,1 \pm 4,34^*$	$118,2 \pm 12,72^*$	$478,2 \pm 52,71^*$

* - различия статистически значимы при сравнении с группой контроля $p < 0,05$

нг/мл, в группе контроля - $8,31 \pm 0,73$ нг/мл ($p < 0,05$).

Раннее снижение ПЛ, прогестерона у беременных с гиперпролактинемией дают основания для предположения о раннем развитии плацентарной недостаточности, а замедление прироста ПЛ к 32 неделе в основной группе указывает на более раннее снижение функции плаценты относительно группы сравнения.

В ходе проведенного исследования были выявлены следующие особенности гормональной диагностики плацентарной недостаточности. Информативность оценки уровня плацентарных гормонов и белков повышается при их динамическом наблюдении. Несмотря на тот факт, что в практическом акушерстве они не нашли широкого распространения как маркеры угрожающего выкидыша из-за длительности постановки лабораторных тестов, перспективным является использование плацентарных гормонов как маркеров плацентарной дисфункции, особенно в группах высокого риска. Оценка гормонов в динамике позволяет установить не только срывы адаптации в доклинический период, но и оценить эффективность проводимой терапии.

Эндокринные синдромы приводят к метаболическим, иммунным нарушениям уже на ранних сроках беременности, способствуя нарушению 1 волны инвазии трофобласта и развитию первичной плацентарной недостаточности. Несмотря на это, наиболее распространенный метод УЗ-диагностики ПН позволил верифицировать диагноз в 1 и 2 группах в III триместре достоверно чаще, чем во время проведения второго УЗИ-скрининга. Это может свидетельствовать об эффективности проводимой дифференцированной терапии в целях профилак-

тики ПН в этих группах, которая длительно поддерживает компенсаторно-приспособительные потенции плаценты.

Сопоставления данных лабораторного обследования с инструментальными исследованиями показало увеличение патологических состояний со стороны фетоплацентарного комплекса в группе с микроаденомой гипофиза и в подгруппах с сочетанной эндокринной патологией.

Выводы

1. Комплексное использование методов гормональной и инструментальной диагностики позволяет получить более достоверную информацию о состоянии фетоплацентарного комплекса, а также устранить ошибки и погрешности отдельных методов.

2. Угрожающий выкидыш в ранние сроки беременности может служить маркером начальных нарушений в формировании плаценты. Поэтому в I триместре гестации в комплекс мероприятий по профилактике ПН необходимо применить в алгоритме лечения гестагены, с желательной плановой госпитализацией для оценки исходного состояния гормонального фона.

3. Беременные с микроаденомой гипофиза и гиперпролактинемией в составе сочетанной эндокринной патологии проявляют большее напряжение функции плаценты и дизадаптацию плода к нарушениям в фетоплацентарном комплексе, чем беременные без эндокринной патологии. Это определяет важность этапного и дифференцированного подхода к профилактике и лечению ПН. ■

Литература:

1. М.М. Шехтман, Т.М. Варламова, Г.М. Бурдули. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных. М., 2001. С.27-29; 60 И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова. Синдром гиперпролактинемии. М., 2004. С. 142-156; 267-273
2. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова. Синдром гиперпролактинемии. М., 2004. С. 142-156; 267-273
3. К.В. Шмагель, В.А. Черешев. Иммуитет беременной женщины. М., 2003. С.70-74; 108-144.
4. И.С. Сидорова, И.О. Макаров. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. М., 2005. С. 6-10; 48-50.
5. С.В. Булатова, Т.А. Обоскалова, Я.Б. Бейкин, Г.Н. Замараева, Т.В. Постникова. Функциональное состояние эндокринной системы во время беременности. Пособие для врачей. Екатеринбург, 2003. С.36-37.
6. Melmed S. The Pituitary.-Cambridge, MA, Blackwell Science, 1995.-p.729.