

**ДЛИТЕЛЬНАЯ УГРОЗА ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
КАК ПРЕДИКТОР ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ МОЗГА***Елена Александровна Морозова, Гульчачак Ахметовна Шаймарданова**Казанская государственная медицинская академия, кафедра детской неврологии,
420012, Казань, ул. Муштары, д. 11, e-mail: ratner@bk.ru*

Реферат. Изложен обзор литературы о причинах длительной угрозы прерывания беременности и ее роли в возникновении перинатальной патологии центральной нервной системы. Приведены краткие современные данные о наиболее значимых факторах невынашивания, ведущих патогенетических механизмах фетоплацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода, непосредственно повреждающей центральную нервную систему плода.

Ключевые слова: длительная угроза прерывания, перинатальная патология нервной системы, перинатальная гипоксия плода.

**LONG-TERM THREAT OF PREGNANCY INTERRUPTION
AS A PREDICTOR OF PERINATAL PATHOLOGY OF BRAIN**

Elena A. Morozova, Gulchachak A. Shajmardanova

Kazan State Medical Academy, Department of Pediatric
Neurology, 420012, Kazan, Mushtari Street, 11,
e-mail: ratner@bk.ru

The article is a review of the literature on the causes of long-term threats to abortion and its role in the genesis of perinatal pathologies of the central nervous system. There were summarized current data on the most important factors of miscarriage, leading pathogenetic mechanisms of fetoplacental insufficiency and chronic fetal hypoxia, directly affecting the central nervous system of the fetus.

Key words :long-term threat of interruption, perinatal pathology of the nervous system, perinatal hypoxia.

Длительная угроза прерывания беременности представляет собой актуальную проблему для детской неврологической науки и практики, связанную с риском возникновения расстройств постнатального развития детей, рожденных матерями с длительной угрозой прерывания беременности. Внедрение новых технологий и методов лечения привело к сокращению частоты репродуктивных потерь, но не изменило частоты угрозы невынашивания, которая по-прежнему варьирует от 15 до 20% [1, 22, 23, 26].

В настоящее время обсуждаются следующие наиболее значимые причины невынашивания:

генетические, инфекционные, эндокринные, иммунологические, тромбофилические, маточная патология (пороки развития, гипоплазия матки, внутриматочные синехии, истмико-цервикальная недостаточность, генитальный инфантилизм). При исключении всех перечисленных выше причин генез невынашивания может быть неустановленным (идиопатическим) [20, 23].

Генетические причины. Генетические нарушения характерны в наибольшей степени для спорадических ранних потерь беременностей. При высокой степени образования хромосомно-аномальных зародышей происходит естественный отбор, направленный на ликвидацию носителей хромосомных мутаций [16, 22]. Наиболее частой причиной невынашивания являются хромосомные aberrации – изменение числа и структуры хромосом. Важной структурной патологией выступает транслокация, которая может передаваться одним из родителей – сбалансированным носителем. Среди прочих видов нарушений кариотипа – различные формы мозаицизма, двойные трисомии и другая редкая патология [20]. У женщин с привычным невынашиванием значительные структурные аномалии кариотипа встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции и составляют 2,4% [22]. Хромосомная патология зависит как от интенсивности процесса мутации, так и от эффективности отбора. Известно, что с возрастом отбор ослабевает и аномалии развития встречаются чаще [20].

Инфекционные причины. Возможный спектр возбудителей инфекции весьма разнообразен и широк: это бактерии, грибы, простейшие, микроорганизмы, вирусы [8]. Чаще всего выявляется условно-патогенная флора [23]. Большинство урогенитальных инфекций у беременных, угрожаемых по невынашиванию, протекают в латентной и субклинической формах [8, 23]. Нарушения репродуктивной системы, вызванные

персистенцией в эндометрии инфекционных агентов, с развитием хронического эндометрита, а также сопутствующие эндокринопатии и аутоиммунные нарушения ведут к нарушению развития эмбриона/плода и к прерыванию беременности [17, 33].

Эндокринные причины. Для развития и поддержания беременности необходимы адекватные процессы взаимодействия гипоталамуса, гипофиза с органами-мишенями (яичниками, надпочечниками и другими эндокринными органами) [23, 37].

Неполноценная лютеиновая фаза – состояние, связанное со снижением функции желтого тела вследствие недостаточности синтеза прогестерона, которая приводит к неадекватной секреторной трансформации эндометрия, изменению функции маточных труб, нарушению процессов имплантации, что клинически проявляется бесплодием или спонтанным выкидышем в I триместре беременности [20, 23].

Гиперандрогения – патологическое состояние, связанное с повышением уровня мужских половых гормонов в крови женщины. С нарушением секреции и метаболизма мужских половых гормонов связано 21–32% случаев невынашивания беременности [6, 12]. Для невынашивания беременности характерны стертые, неклассические формы гиперандрогении, что создает определенные трудности [12, 20, 31, 40].

В случае наступления беременности у женщины с гиперандрогенией существенно увеличивается риск нарушения имплантации плодного яйца, нарушения кровообращения в матке, склерозирования сосудов миометрия и хориона, разрыва сосудов, образования ретрохориальных гематом, отслойки хориона, развития истмико-цервикальной недостаточности [6].

Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся как снижением, так и повышением ее функций, могут влиять на течение и исход беременности [22]. Однако беременность редко развивается на фоне выраженной патологии щитовидной железы, поскольку это часто приводит к выраженным нарушениям репродуктивной функции и бесплодию [20].

По данным Н.В. Шидловской и соавт. (2008), неоднократная угроза прерывания беременности встречается у каждой четвертой пациентки с диффузным токсическим зобом [27]. В то же время сама беременность может стать пусковым моментом развития патологии щитовидной железы [30].

Иммунологические причины подразделяют на аутоиммунные и аллоиммунные.

Аллоиммунные нарушения, такие как гистосовместимость родителей, резус-, АВО-конфликтная беременность, снижение продукции аллоантител к отцовским лейкоцитам, повышенное содержание цитотоксических клеток в эндометрии, приводят к прерыванию беременности, направляя ответ иммунной системы матери против антигенов плода [20, 22].

Аутоиммунные реакции направлены против собственных тканей матери, а плод страдает вторично – либо от реакции материнского организма на аутоантитела, либо от идентичности антигенов, на которые у матери возникли аутоантитела. Примером такого аутоиммунного состояния является антифосфолипидный синдром (АФС), при котором определяются антитела к фосфолипидам, препятствующие фосфолипид-зависимой коагуляции, без угнетения активности специфических коагуляционных факторов [22]. Частота его выявления у пациенток с привычным выкидышем составляет 24–42% [10, 20, 23]. Популяционная частота этого состояния в США – 5%. Различают первичный АФС и вторичный – при наличии еще и аутоиммунного заболевания [22]. Выделяют также «катастрофический АФС» [22], антифосфолипид-негативный АФС [7].

На основании многочисленных исследований рабочей группой экспертов в сентябре 2000 г. во Франции были приняты критерии АФС [22, 41]. Антифосфолипидные антитела представляют угрозу для плода и новорожденного [9, 35, 39].

К другим **тромбофилическим состояниям** во время беременности, приводящим к привычному невынашиванию, относятся следующие формы генетически обусловленных тромбофилий: дефицит антитромбина III, протеина С и S, гепарин-кофактора II, дефицит фактора XII, дис- и гипоплазминогенемия, мутация фактора V (Лейденская мутация), гипергомоцистеинемия, которые, подобно АФС, сопровождаются тромбоэмболическими осложнениями при беременности и ведут к потере беременности на любом ее этапе [20, 22, 23, 33, 36]. В то же время наличие фактора невынашивания в анамнезе при скрининговом обследовании беременной далеко не всегда осложняется угрозой прерывания данной беременности. В настоящее время проблема параллелизма между выявленной причиной и развитием угрозы прерывания беременности активно дискутируется [1]. Однако большинство авторов (Захаров В.Н.,

2000; Сидельникова В.М., Шмаков Р.Г., 2004) едины в том, что развитие невынашивания при наличии патогенных факторов происходит при срыве адаптационных механизмов, осуществляемых на основе генетической программы и нейроэндокринной регуляции [11, 24].

Патогенез фетоплацентарной недостаточности (ФПН) при длительной угрозе прерывания беременности представляет собой симптомокомплекс, при котором возникают различные нарушения со стороны как плаценты, так и плода, вследствие различных заболеваний и акушерских осложнений [25]. Частота ФПН у пациенток с длительной угрозой прерывания беременности колеблется от 47,6 до 77,3% [3, 26]. Угрозу прерывания беременности следует одновременно рассматривать и как причину, и как следствие ФПН [25]. В связи с различной этиологией ФПН при угрозе прерывания беременности патогенез этого осложнения имеет различные варианты [1, 13, 25]. ФПН считается целесообразным классифицировать с учетом состояния защитно-приспособительных реакций на компенсированную, субкомпенсированную, декомпенсированную [13, 25].

Клиническая картина ФПН проявляется в нарушениях основных функций плаценты.

Отражением нарушений защитной функции плаценты при ослаблении плацентарного барьера является внутриутробное инфицирование плода под действием проникающих через плаценту патогенных микроорганизмов [13, 25]. Изменение синтетической функции плаценты сопровождается дисбалансом уровня вырабатываемых ею гормонов и снижением синтеза белков, что проявляется задержкой внутриутробного развития плода, гипоксией [16, 25, 32], патологией сократительной активности матки при беременности и в родах [13, 25]. Длительное и частое повышение тонуса миометрия приводит к снижению артериального притока крови к плаценте и вызывает венозную застой. Гемодинамические нарушения снижают газообмен между организмом матери и плода, что ведет к нарастанию гипоксии плода [25, 32].

Нарушение эндокринной функции плаценты может стать причиной перенашивания беременности. Вследствие снижения гормональной активности плаценты нарушается функция влажного эпителия и создаются благоприятные условия для развития инфекции, обострения или возникновения воспалительных заболеваний

урогенитального тракта. На фоне расстройства выделительной функции плаценты и околоплодных оболочек отмечается патологическое количество околоплодных вод – чаще всего маловодие, а при некоторых патологических состояниях – многоводие [13, 25]. Все эти изменения подавляют компенсаторно-приспособительные возможности системы «мать–плацента–плод», замедляют рост и развитие плода, обуславливают осложненное течение беременности и родов [25, 38].

Хроническая гипоксия плода как фактор развития перинатальной патологии. Известно, что гипоксия является универсальным фактором, повреждающим центральную нервную систему плода, негативно влияющим на развивающийся мозг [18, 19, 22, 34]. Частота развития хронической гипоксии плода у беременных с длительной угрозой невынашивания составляет 41–55 % [22]. Гипоксия и ишемия запускают реакции нейронального повреждения, приводя к формированию цитотоксического и вазогенного отека головного мозга, выбросу прокоагулянтов и формированию зон невосстановленного кровотока в мозге. Изучение патогенетических аспектов гипоксически-ишемической энцефалопатии показало, что ведущие механизмы церебрального повреждения определяются развитием «метаболической катастрофы» мозга, пусковым фактором которой служит дефицит кислорода, а непосредственно повреждающими субстратами – продукты нарушенного метаболизма [4, 5, 28].

Одним из важнейших механизмов патогенеза гипоксического поражения мозга являются нарушения мозгового кровообращения. Доказано, что первым ответом на перинатальную гипоксию служит перераспределение сердечного выброса с увеличением кровоснабжения жизненно важных органов (ЦНС, миокард, надпочечники) за счет снижения кровотока в других тканях и органах (печень, почки, кишечник, мышцы и кожа), а также развитие гипоксемии и гиперкапнии. Длительное сохранение гиперкапнии и гипоксемии ведет к нарушениям сосудистой ауторегуляции, снижению АД и скорости мозгового кровотока, что формирует ишемическое поражение мозга. Повышение же АД как реакция на гипоксию закономерно приводит к увеличению скорости мозгового кровотока, что может способствовать развитию кровоизлияния [32].

Существенным моментом является взаимоотношение церебральной гипоперфузии и сосудис-

той архитектоники мозга: у доношенных детей церебральная гипоперфузия затрагивает преимущественно кору головного мозга и парасагиттальные зоны на месте водораздела бассейнов передней, средней и задней мозговых артерий. У недоношенных новорожденных эти зоны менее ранимы из-за анастомозов с менингеальными артериями, но более уязвимо перивентрикулярное белое вещество в областях между субэпидимальными сосудами и пенетрирующими ветвями передней, средней и задней мозговых артерий [3, 5].

Для новорожденных, перенесших гипоксию в период внутриутробного развития, характерно повышение продукции окиси азота [2, 4]. По данным А.А. Андреевой (2010), данное повышение на определенном этапе имеет компенсаторно-приспособительный характер, однако в условиях длительной гипоксии может играть существенную роль в генезе тяжести неврологических расстройств и нарушений адаптации новорожденных [2].

У доношенных новорожденных гипоксическое повреждение мозга приводит к развитию чаще всего селективного нейронального некроза, парасагиттального некроза, *status marmoratus*. Для недоношенных характерной патологией нервной системы являются селективный нейрональный некроз, перивентрикулярная лейкомаляция (билатеральный ишемический инфаркт белого вещества, прилежащего к боковому желудочку мозга) и внутрижелудочковые кровоизлияния. Некоторые авторы выделяют также отек мозга как самостоятельную форму гипоксического повреждения ЦНС, предшествующую развитию последующего нейронального некроза [28].

По мнению ряда авторов, асфиксия, регистрируемая при рождении, является частым следствием гипоксии, начавшейся во внутриутробном периоде [5]. Действительно, хроническая гипоксия, нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, показатели биофизического профиля плода служат благоприятным фоном для снижения компенсаторно-приспособительных реакций плода и развития тяжелых перинатальных повреждений мозга в процессе родов. Нарушения функциональных связей в системе «мать-плацента-плод», характерные для плацентарной недостаточности, также ведут к развитию патологии сократительной деятельности матки в родах [22].

Одним из исходов ante- и интранатального неблагополучия у детей являются перинатальные

поражения центральной нервной системы, которые играют ведущую роль в дальнейшей дезадаптации и возникновении ряда заболеваний. Для большинства стран характерны высокие стабильные цифры различных психоневрологических расстройств, начиная от минимальных мозговых дисфункций и до тяжелых форм синдрома двигательных нарушений. Это связано с тем, что перенесенная ребенком гипоксия всегда оставляет свои следы в центральной нервной системе в виде так называемых «молчаливых инфарктов», которые, как мина замедленного действия, внезапно проявляются при провоцирующих состояниях (гипертермия, инфекция, стресс, повышенная умственная нагрузка и др.) [1, 3, 4, 18, 19, 26].

Среди работ, посвященных перинатальным нарушениям, на сегодняшний день имеются публикации, отличающиеся противоречивыми взглядами. Многочисленные исследования показывают, что дети, матери которых страдали длительной угрозой прерывания беременности, чаще рождались с внутриутробной задержкой развития плода, пренатальной гипотрофией, недоношенностью. В раннем неонатальном периоде у них наблюдались напряжение процесса адаптации, выраженные проявления перинатальной патологии центральной нервной системы. Для данной группы детей, по мнению авторов, необходимо выхаживание и комплекс дополнительных обследований [1, 15, 29].

По мнению других авторов, те или иные отклонения функционирования органов и систем у детей не оказывают существенного воздействия на их неонатальное состояние и неврологическая симптоматика носит преходящий характер. Исключение составляют недоношенные и дети с грубыми пороками развития [14, 21].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных угрозе прерывания беременности и её ранним исходам, вопрос о влиянии данного осложнения беременности на психомоторное развитие детей и их дальнейшую неврологическую судьбу остается открытым. Несомненная взаимосвязь длительной угрозы прерывания беременности с фетоплацентарной недостаточностью плода и гипоксией является весьма важным фактором повреждения мозга, требующим мультидисциплинарного исследования, разработки стандартов диагностики и терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амельхина И.В. Длительная угроза прерывания беременности. Ближайшие и отдаленные результаты развития детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007. 32 с.
2. Андреева А.А., Опарина Т.И. Продукция окиси азота у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т. LIX, Вып.4. С. 30–34.
3. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001. 640 с.
4. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002. №1. С. 6–13.
5. Белоусова Т.В., Рязина Л.А. Основы реабилитации и терапии в остром периоде перинатальной церебральной патологии // Журнал неврологии и психиатрии. 2010. Вып.2, №11. С. 31–35.
6. Гусейнова З.С. К вопросу об обследовании женщин с гиперандрогенией и неразвивающейся беременностью в анамнезе // Проблемы женского здоровья. 2010. Т. 5, №4. С. 60–67.
7. Дмитриев В.А. Антифосфолипидный синдром // Лечебное дело. 2006. №3. С. 74–81.
8. Дружинина Е.Б., Маранян А., Протопопова Н.В. Урогенитальные инфекции во время беременности // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. №1(47). С. 93–94.
9. Евтушенко С.К., Москаленко М.А., Евтушенко О.С., Евтушенко И.С. Патогенетическая модель церебрального паралича у детей от матерей с антифосфолипидным синдромом // Журнал неврологии и психиатрии. 2006. №7. С. 46–51.
10. Зайнуллина М.С., Корнюшина Е.А., Бикмуллина Д.Р. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т. LIX, вып.1. С. 18–30.
11. Захаров В.Н. Медицинские аспекты адаптации: здоровье и болезнь // Кремлевская медицина. 2000. №2. С. 76–79.
12. Качалина Т.С. Гиперандрогения и невынашивание беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004. №3. С. 61–64.
13. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства // Лечащий врач. 2011. №3. С. 50–54.
14. Кулаков В.И., Бахтиярова В.О. Оценка состояния здоровья детей, рожденных в результате ЭКО и искусственной инсеминации // Акушерство и гинекология. 1995. №4. С. 35–38.
15. Крюков П.М. Состояние здоровья детей раннего возраста, рожденных от матерей с привычным невынашиванием беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006. 23 с.
16. Лупояд В.С., Бородай И.С., Аралов О.Н., Щербина И.Н. Привычное невынашивание беременности: современный взгляд на старую проблему // Международный медицинский журнал. 2011. №4. С. 54–60.
17. Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Лобова Л.А. и др. Микоплазменная инфекция в акушерской и перинатальной патологии // Казанский медицинский журнал. 2005. Т.86, №2. С. 131–135.
18. Морозова Е.А. Перинатальная патология мозга и ее последствия // Практическая медицина. 2010. №2. С. 46–50.
19. Морозова Е.А. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Казань, 2012. 47 с.
20. Можейко Л.Ф., Кириллова Е.Н., Коршикова Р.Л., Терешко Е.В. Невынашивание беременности: учебно-методическое пособие. Мн.: БГМУ, 2012. 25 с.
21. Пономарева Л.П., Сеникова М.К. Гормональные показатели репродуктивной системы у новорожденных, родившихся в результате ЭКО // Вопросы современной педиатрии. 2002. Т.1, №3. С. 28–30.
22. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002. 304 с.
23. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология. 2009. №6(50). С. 42–46.
24. Сидельникова В.М., Шмаков Р.Г. Механизмы адаптации и дезадаптации гемостаза при беременности. М.: Триада-Х, 2004. 192 с.
25. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. М.: Медицина, 2006. 849 с.
26. Шалина Р.И., Амельхина И.В., Херсонская Е.Б., Карачунская Е.М. Длительная угроза прерывания беременности. Перинатальные и отдаленные результаты развития детей // Акушерство и гинекология. 2004. №4. С. 41–44.
27. Шидловская Н.В., Логутова Л.С., Петрухин В.А. и др. Особенности течения беременности, лекарственной терапии и перинатальных исходов при диффузном токсическом зобе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. №4. С. 9–15.
28. Dickey E.J., Long S.N., Hunt R.W. Hypoxic Ischemic Encephalopathy – What Can We Learn from Humans? // J. Vet Intern Med. 2011. Vol. 25. P. 1231–1240.
29. Dunic M., Janjanin N., IUE J., et al. Pregnancy outcomes in women congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // J. Pediatr Endocrinol Metab. 2005 Sep. Vol. 18(9). P. 887–895.
30. Glinoe D., Lemone M. Goiter and pregnancy: a new insight into an old problem // Thyroid. 1992. №2. P. 65–70.
31. Goto M., Brickwood S., Wilson D.I., et al. Steroidogenic enzyme expression within the adrenal cortex during early human gestation // Endocr Res. 2002. Vol. 28(4). P. 641–645.
32. Hampl V., Jakoubek V. Regulation of fetoplacental vascular bed by hypoxia // Physiol. Res. 2009. Vol. 58, Suppl. 2. P. 87–93.
33. Kujovich J.L. Trombophilia and pregnancy complications // J. Obstet, Gynecol. 2005. P. 412–424.
34. Lin Z.L., Yu H.M., Lin J. et al. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit // Journal of Perinatology. 2006. Vol. 26. P. 180–184.
35. Oshiro B.T., Silver R.M., Scott J.R. Antiphospholipid antibodies and fetal death // Obstet and Gynecol. 1996. Vol. 87, N 4. P. 489–493.
36. Robert W. Colman and others. Basic Principles and Clinical Practice // Hemostasis and Trombosis. 2006. P. 74–78.
37. Rodger L., Bick M.H. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and treatment // Medscape Women's Health. 1998. Vol. 3. P. 3.
38. Salafia C.M. Placental pathology and fetal growth restriction // Clin. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 40. P. 7409.

39. Tincani A., Lojaco A., Taglietti M. et al. Pregnancy and neonatal outcome in primary antiphospholipid syndrome // *Lupus*. 2002. Vol. 11. N 10. P. 649.
 40. Ugele B., St-Pierre M.V., Pihusch M. et al. Characterization and identification of steroid sulfate transporters of human placenta // *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab*. 2003. Vol. 284(2). P. 390–398.
 41. Wilson W.A. Antiphospholipid syndrome – Rheumatic Disease Clinics of North America. 2001. 27, 3.

REFERENCES

1. Amel'khina I.V. *Extended abstract of PhD dissertation (Medicine)*. Moscow, 2007. 32 p. (in Russian)
 2. Andreeva A.A., Oparina T.I. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 2010. Vol. LIX (4). pp. 30–34. (in Russian)
 3. Barashnev Yu.I. *Perinatal'naya nevrologiya*. Moscow: Triada-X, 2001. (in Russian)
 4. Barashnev Yu.I. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 2002, No 1. pp. 6–13. (in Russian)
 5. Belousova T.V., Ryazhina L.A. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*, 2010, Vol. 2. No 11. pp. 31–35. (in Russian)
 6. Guseinova Z.S. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*, 2010. Vol. 5, No 4. pp. 60–67. (in Russian)
 7. Dmitriev V.A. *Lechebnoe delo*. 2006. No. 3. pp. 74–81. (in Russian)
 8. Druzhinina E.B., Maranyan A., Protopopova N.V. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*, 2006. No 1(47). pp. 93–94. (in Russian)
 9. Evtushenko S.K., Moskalenko M.A., Evtushenko O.S., Evtushenko I.S. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2006. No 7. pp. 46–51. (in Russian)
 10. Zainullina M.S., Korniyushina E.A., Bikmullina D.R. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2010. Vol. LIX (1). pp. 18–30. (in Russian)
 11. Zakharov V.N. *Kremlevskaya meditsina*. 2000. No 2. pp. 76–79. (in Russian)
 12. Kachalina T.S. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2004. No 3. pp. 61–64. (in Russian)
 13. Kuz'min V.N. *Lechashchii vrach*. 2011. No 3. pp. 50–54. (in Russian)
 14. Kulakov V.I., Bakhtiarova V.O. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1995. No 4. pp. 35–38. (in Russian)
 15. Kryukov P.M. *Extended abstract of PhD dissertation (Medicine)*. Novosibirsk, 2006. (in Russian)
 16. Lupoyad V.S., Borodai I.S., Aralov O.N., Shcherbina I.N. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal*. 2011. No 4. pp. 54–60. (in Russian)
 17. Mal'tseva L.I., Zefirova T.P., Lobova L.A. et al. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2005. Vol. 86, No 2. pp. 131–135. (in Russian)
 18. Morozova E.A. *Prakticheskaya meditsina*. 2010. No 2. pp. 46–50. (in Russian)
 19. Morozova E.A. *Extended abstract of PhD dissertation (Medicine)*. Kazan, 2012. 47 p. (in Russian)
 20. Mozheiko L.F., Kirillova E.N., Korshikova R.L., Tereshko E.V. *Nevynashivanie beremennosti*. Minsk. : BGMU, 2012. 25 p. (in Russian)
 21. Ponomareva L.P., Senikova M.K. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2002. Vol. 1, No. 3. pp. 28–30. (in Russian)

22. Sidel'nikova V.M. *Privychnaya poterya beremennosti*. Moscow: Triada-X, 2002. 304 p. (in Russian)
 23. Sidel'nikova V.M. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009. No 6(50). p. 42–46. (in Russian)
 24. Sidel'nikova V.M., Shmakov R.G. *Mekhanizmy adaptatsii i dezadaptatsii gemostaza pri beremennosti*. Moscow: Triada-X, 2004. 192 p. (in Russian).
 25. Sidorova I.S., Kulakov V.I., Makarov I.O. *Rukovodstvo po akusherstvu*. Moscow: Meditsina, 2006. 849 p. (in Russian)
 26. Shalina R.I., Amel'khina I.V., Khersonskaya E.B., Karachunskaya E.M. *Akusherstvo i ginekologiy*. 2004. No 4. pp. 41–44. (in Russian)
 27. Shidlovskaya N.V., Logutova L.S., Petrukhin V.A. et al. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2008. No 4. pp. 9–15. (in Russian)
 28. Dickey E.J., Long S.N., Hunt R.W. Hypoxic Ischemic Encephalopathy – What Can We Learn from Humans? *J. Vet Intern Med*. 2011. Vol. 25. pp. 1231–1240.
 29. Dumez M., Janjanin N., IUe J., et al. Pregnancy outcomes in women congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 Sep. Vol. 18(9). pp. 887–895.
 30. Glinoe D., Lemone M. Goiter and pregnancy: a new insight into an old problem. *Thyreoid*. 1992. No 2. pp. 65–70.
 31. Goto M., Brickwood S., Wilson D.I. et al. Steroidogenic enzyme expression within the adrenal cortex during early human gestation. *Endocr Res*. 2002. Vol. 28(4). pp. 641–645.
 32. Hampl V., Jakoubek V. Regulation of fetoplacental vascular bed by hypoxia. *Physiol. Res*. 2009. Vol. 58, Suppl. 2. pp. 87–93.
 33. Kujovich J.L. Thrombophilia and pregnancy complications. *J. Obstet, Gynecol*. 2005. pp. 412–424.
 34. Lin Z.L., Yu H.M., Lin J. et al. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology*. 2006. Vol. 26. pp. 180–184.
 35. Oshiro B.T., Silver R.M., Scott J.R. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet and Gynecol*. 1996. Vol. 87, No 4. pp. 489–493.
 36. Robert W. Colman and others. Basic Principles and Clinical Practice. *Hemostasis and Trombosis*. 2006. pp. 74–78.
 37. Rodger L., Bick M.H. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and treatment. *Medscape Women's Health*. 1998. Vol. 3. pp. 3.
 38. Salafia C.M. Placental pathology and fetal growth restriction. *Clin. Obstet. Gynecol*. 2007. Vol. 40. pp. 7409.
 39. Tincani A., Lojaco A., Taglietti M. et al. Pregnancy and neonatal outcome in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2002. Vol. 11. N 10. P. 649.
 40. Ugele B., St-Pierre M.V., Pihusch M. et al. Characterization and identification of steroid sulfate transporters of human placenta. *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab*. 2003. Vol. 284(2). pp. 390–398.
 41. Wilson W.A. *Antiphospholipid syndrome – Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2001. 27, 3.

Поступила 11.11.13.