

СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ПОЗДНЕМ ГЕСТОЗЕ (обзор литературы)

В обзоре представлены данные литературы о синдроме эндогенной интоксикации при позднем гестозе.

Проявления синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) у больных в акушерско-гинекологической практике наблюдаются при различной патологии: при острых и хронических воспалительных заболеваниях гениталий, эндометриозе, антифосфолипидном синдроме и др. [4,11,23,51].

Особый интерес представляет изучение СЭИ при позднем гестозе, что обусловлено высокой причинной долей данного осложнения беременности в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [49,57,59].

Ранее многие авторы связывали возникновение позднего токсикоза беременных с отравлением организма женщины веществами, поступающими из плодного яйца, хотя никаких токсинов, первично вызывающих токсикоз, выявлено не было [10,34]. Учитывая, что у беременных с нефропатией всегда имеет место отечный синдром, высказывалось предположение, что причиной его возникновения является постепенно нарастающее нарушение водного обмена, влекущее за собой изменения функции как желез внутренней секреции, так и паренхиматозных органов [5]. Вода и является, по мнению В. Цангемейстера, тем самым "ядовитым веществом", которое так долго искали для объяснения возникновения поздних токсикозов беременности (цит. по Д.П. Бровкину, 1948).

На сегодня доказано, что в качестве токсичных веществ для организма могут выступать продукты обмена в высоких концентрациях, активированные ферменты, медиаторы воспаления, перекисные продукты, неоднородные по составу ингредиенты нежизнеспособных тканей, агрессивные компоненты комплемента, бактери-

альные токсины. Причем эндотоксикоз может быть вызван не только увеличением содержания каких-то конкретных веществ, но нарушением равновесия между веществами-антагонистами [30,40]. Эндогенные патологические субстанции (токсины) проникают в кровь из очагов их образования (очаги воспаления, иммунная система, печень как источник синтеза патологических белков) и распределяются в организме: 1) в органах и системах их фиксации и биотрансформации (печень, иммунная система, легкие); 2) в органах выведения (печень, почки, желудочно-кишечный тракт, легкие, кожа); 3) в органах и тканях депонирования (жировая, нервная, костная, лимфоидная ткань, желточный отдел соединительной ткани, органы эндокринной системы, лимфатическая система) [13]. По данным этих авторов, избыточное накопление токсичных веществ наступает тогда, когда их образование в организме превышает возможности последнего по их биологической трансформации и элиминации.

В патогенетическом аспекте токсичные вещества вызывают различные эффекты и реакции, во-первых, на уровне клеточных структур (цитолитический эффект, активация лизосомальных ферментов, блокирование митохондриальной энергетики, инициация свободнорадикальных процессов и пр.) и, во-вторых, на межсистемном и межорганном уровнях (активация калликреин-кининовой системы, коагуляции и фибринолиза и др.). В конечном итоге появляются собственно клинические проявления СЭИ в виде нарушений сосудистого тонуса, капиллярной перфузии, реологических свойств крови, водного и электролитного

баланса, гиповолемии, тромбозов и т.д. [3]. При сопоставлении вышеотмеченного с классификацией позднего гестоза [1] можно отметить, что первые две фазы соответствуют понятию “претоксикоз”, а третья - развернутой клинической картине заболевания.

На сегодня установлено, что главными звеньями патогенеза позднего токсикоза беременных являются генерализованный вазоспазм, гиповолемия, нарушение реологических и коагуляционных свойств крови, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, эндотоксинемия, гипоперфузия тканей, изменения структурно-функциональных свойств клеточных мембран и самих клеток, ишемические и некротические изменения в тканях жизненно важных органов с нарушением их функции [32]. Сопутствующая гипоксия вызывает поражение эндотелия сосудов с нарушением его тромборезистентных и вазоактивных свойств, выделением медиаторов (эндотелин, серотонин, циркулирующий фактор эклампсии, тромбоксан), играющих ключевую роль в регуляции гемостаза и сосудистого тонуса. В конечном итоге у беременных с гестозом развивается полиорганная и полисистемная недостаточность [17,24,31,41,52,54].

Основными маркерами дисфункции эндотелия при позднем гестозе являются тромбоксан A_2 , простагландин, фактор Виллебранда, фибронектин, тканевой активатор пламиногена и его ингибитор, эндотелиальный релаксирующий фактор, циркулирующие в крови клетки эндотелия [16]. Авторы нашли, что при увеличении срока гестации, при нарастании тяжести позднего гестоза количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов увеличивается.

При электронной микроскопии в мазках крови у пациенток с эклампсией обнаружено большое количество эндотелиальных клеток с их набуханием на фоне увеличенной проницаемости плазмолеммы и признаки повреждения клеток

в виде вакуолизации цитоплазмы, набухания и просветления матрикса митохондрий, конденсации хроматина [28].

В последние годы появились работы, в которых предполагается, что пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности при гестозе (как и при сепсисе, токсико-аллергическом дерматите, послеоперационном синдроме и др.) является синдром системного воспалительного ответа (SIRS), в развитии которого выделяют три стадии [21,39]. В первой стадии в ответ на повреждающий фактор (иммунный или неиммунный агент) отмечается локальная продукция активированными клетками цитокинов, которые представляют собой многочисленные медиаторы (лимфокины, монокины, тимозины и др.), являющиеся посредниками межклеточных взаимодействий и регуляторами кроветворения, иммунного ответа. Для второй стадии характерна активизация цитокинами макрофагов, тромбоцитов, увеличение продукции гормона роста. При этом развивается острофазовая реакция, которая контролируется противовоспалительными медиаторами и их эндогенными антагонистами. В случае недостаточной функции регулирующих гомеостаз организма систем повреждающее действие цитокинов и других медиаторов прогрессирует и вызывает нарушение проницаемости и функции капилляров эндотелия, формирование отдаленных очагов системного воспаления и развитие органной дисфункции, что характерно для третьей стадии SIRS.

Проведя комплексное обследование беременных с тяжелым гестозом, И.Д.Медведевский и соавт. выделили три основные группы изменений, характерные для SIRS [22]. Первую группу составили показатели, характеризующие дезорганизацию в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе с повреждением эндотелия сосудов, что сопровождалось увеличением циркулирующих в крови эндотелиоцитов и молекул клеточной адге-

зии. При этом цитокиновая атака на эндотелиоциты вызывает “кислородный взрыв” клетки, который ассоциируется с нарастанием пула токсичных веществ, продуктов протеолиза, так называемых молекул средней массы (МСМ) на фоне дисфункции систем перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС). Продукты активации ПОЛ и другие медиаторы вызывают дальнейшее повреждение сосудистого эндотелия, его альтерацию, следствием чего является повышение проницаемости сосудистой стенки. Ко второй группе изменений, характерных для SIRS, авторы относят нарушения тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с нарастанием тромбогенного потенциала и повреждением микроциркуляторного русла вследствие поражения печени, которая является органом-мишенью для цитокинов и большинства других медиаторов. Отмеченные нарушения развиваются на фоне эндотелиальной дисфункции и по типу обратной связи усиливают ее. К третьей группе изменений, характерных для SIRS, авторы относят эндотоксикоз, который у беременных с гестозом проявляется повышением концентрации МСМ в плазме и в эритроцитах. Авторы подчеркивают, что генерализация вышеотмеченных изменений приводит к ишемии органов и систем и развитию синдрома полиорганной недостаточности. Развивающаяся при гестозе ишемия плаценты приводит к активации системы комплемента, нейтрофилов, эндотелия и макрофагов и на фоне имеющейся при хронической инфекции престаимуляции фагоцитов, чрезмерного накопления свободных радикалов и других факторов возникает эффект “двойного удара”, когда процесс воспаления выходит за рамки саморегуляции и возникает генерализованное поражение эндотелия сосудов, их спазм, ишемия, в том числе и плаценты, что в еще большей степени провоцирует патологические нарушения

[19].

Известно, что при позднем гестозе имеет место компенсаторная гиперфункция плаценты вследствие нарушения маточно-плацентарного кровообращения и нередкого плацентита [55]. Последующая недостаточность фетоплацентарной системы приводит к хронической гипоксии, задержке внутриутробного развития и инфицирования плода [53]. При воспалении плаценты последняя может быть не столько барьером, сколько резервуаром для инфекции [35]. Несомненно, что наличие в полости матки страдающего плода, пораженного дистрофическим и воспалительным процессами плаценты, усугубляют течение гестоза и СЭИ.

Еще одним из источников токсемии при гестозе может быть развитие оксидативного стресса, когда генерализованный эндотелиоз может быть вызван накоплением в плаценте большого количества активных форм кислорода, которые воздействуют на белки, липиды, нуклеиновые кислоты с образованием токсичных веществ, инактивирующихся в монооксигеназной системе печени с участием цитохрома P-450 [32]. Длительное напряжение детоксицирующего аппарата печени и истощение резервов антиоксидантной системы ведут к дальнейшему разобщению монооксигеназных реакций, гиперпродукции активных форм кислорода и, следовательно, к нарастанию эндотоксикоза.

В свете учения о СЭИ в последние годы появилась концепция о гестозе как хроническом гиповолемическом шоке, сопровождающемся эндотоксинемией и синдромом полиорганной недостаточности [15]. Авторы нашли, что в 90% случаев гестоз носит сочетанный характер, при этом у беременных регистрируется от 1 до 5 экстрагенитальных заболеваний.

Срыв адаптационных механизмов организма наступает при наличии у беременных не только экстрагенитальных заболеваний, но и наркологической

зависимости и вследствие прочих причин [37]. Большинство авторов подчеркивают, что гестоз, как правило, развивается у исходно больных женщин, особенно в экологически неблагоприятных районах, когда на фоне сниженной детоксикационной функции печени, почек в организме накапливаются ксенобiotики, тяжелые металлы и другие вредные компоненты, которые, как и продукты извращенного обмена веществ, обладают свойствами эндотоксинов, способствуют повреждению клеточных мембран и усугубляют патологическое состояние организма [8, 14, 20, 46, 47, 48].

Клинические проявления СЭИ увеличиваются с нарастанием тяжести позднего гестоза [6]. По мнению автора, так называемых чистых форм гестоза в природе не существует, и данное осложнение возникает у женщин, имеющих исходно различные экстрагенитальные заболевания (чаще всего - почек), которые выявляются лишь при целенаправленном и углубленном обследовании. В связи с возрастающей при беременности нагрузкой в организме исходно больной женщины постепенно накапливаются токсичные метаболиты, которые, достигнув "критической массы", в сочетании с воздействием других неблагоприятных причин (социальных, экологических и пр.) способствуют декомпенсации функционального состояния органов и систем беременной. Обладая выраженным мембранотропным действием, эндотоксины нарушают проницаемость мембран, способствуют выходу из сосудистого русла в интерстиций жидкости, белка (альбумина). Гиповолемия, интерстициальный токсический отек почек, печени, легких, сердца, головного мозга, плаценты в большой степени нарушают функцию этих органов, способствуют дальнейшему накоплению токсинов в организме, нарушениям микроциркуляции крови, обмена веществ с формированием патогенетического порочного круга.

То есть, по мнению автора, мож-

но предположить, что развивающиеся в организме беременной при гестозе полиорганные, полисистемные нарушения носят вторичный характер и связаны с исходным и прогрессивно нарастающим эндотоксикозом. Косвенным подтверждением этому служат результаты использования эфферентной терапии: в подавляющем большинстве случаев при своевременной и целенаправленной детоксикации организма беременных наступает купирование и даже регресс клинических признаков гестоза, так как при этом удается разблокировать, разорвать патогенетический порочный круг заболевания. Кроме того, автор отмечает, что при проведении превентивной детоксикации беременным из группы риска (с помощью энтеросорбции, плазмафереза, фотомодификации крови) развитие позднего гестоза можно избежать вообще.

Известны неблагоприятные осложнения для организма матери и плода при лекарственной терапии [58]. Например, В.Н.Ивченко и Г.Ю.Богданова при анализе причин, способствующих гибели женщин от эклампсии, в каждом третьем случае нашли, что в среднем на курс лечения больные получали более 30 лекарств, нередко не совместимых между собой [18]. Из рекомендаций ведущих специалистов типа "терапия гестозов должна быть направлена на нормализацию: функции ЦНС (анальгетики, психотропные, снотворные, седативные препараты); тонуса сосудистой стенки (гипотензивные препараты); волевых показателей, реологических и коагуляционных свойств крови (деагреганты, гепарин); структурно-функциональных свойств клеточных мембран (антиоксиданты, мембраностабилизаторы); метаболизма (комплекс витаминов, панангин); также необходима профилактика и лечение внутриутробной гипоксии и синдрома задержки развития плода" видно, что "переварить" подобное количество лекарств для беременной с гестозом невозможно без усугубления проявлений СЭИ [26]. Не-

удивительно, что стандартные схемы лечения гестоза малоэффективны.

Общепринятыми критериями СЭИ являются жалобы больных на слабость, недомогание, плохой сон, аппетит, быструю утомляемость. Имеют место вегетативные расстройства в рамках синдрома вегетативной дисфункции, гиповолемия, повышение периферического сосудистого сопротивления, гипоксия и ЗВР плода, анемия, снижение гормональной функции плаценты и др. [2,31,42,50,56]. Среди лабораторных показателей таковыми критериями являются увеличение уровней мочевины, креатинина, билирубина, холестерина, трансаминаз в сыворотке крови, тромбоцитопения, гипопротейнемия с гипоальбуминемией, повышение лейкоцитарного индекса интоксикации, ускорение СОЭ и др. [27,43,45].

Одним из наиболее информативных маркеров СЭИ является содержание в биологических средах организма веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и олигопептидов (ОП). Первые представляют собой небелковые вещества любой природы (мочевина, молочные и другие органические кислоты, аминокислоты, фосфолипиды, продукты ПОЛ, промежуточного метаболизма и т.д.), накапливающиеся в организме в превышающих нормальные концентрациях. Основным источником образования ОП считается патологическая белковая дегградация, катаболический распад клеточных рецепторов на фоне сниженной иммунореактивности организма женщин [9,30]. Прогностически неблагоприятно накопление ВНСММ и ОП в крови с одновременным уменьшением их количества в моче [38]. Фракции ВНСММ сами по себе обладают различной биологической активностью: угнетают синтез гемоглобина, вызывают иммунотоксические реакции, изменяют проницаемость мембран, нарушают тканевое дыхание и т.д. [7]. Доказана прямая связь СЭИ мате-

ри и плода по показателям ВНСММ при гестозе [6,25].

При анализе вариантов лечения при тяжелом гестозе М.Энкин и соавт. [44] отмечают, что "беременные подвергались обкладыванию пластырями, кровопусканиям, чистке кишечника, обертываниям, промываниям, орошениям, уколам, голоданию, покою, обезболиванию, обездвиживанию, воздействию транквилизаторов, переводу в состояние гипотензии, погружению в воду, форсированному диурезу, магстэктомии, дегидратации, стимулированию родов и вообще ничему". Нетрудно заметить, что значительная часть этих методов направлена на удаление из организма женщины токсичных веществ.

В последние годы появляется все больше и больше сообщений о благоприятных исходах гестационного периода для матери и плода при гестозе при использовании в качестве лечения эфферентных (efference - выношу) методов лечения, с помощью которых можно не только удалить токсичные вещества из организма женщины (и ее плода), но и значительно улучшить состояние органов и систем естественной детоксикации, пролонгировать беременность, получить более жизнеспособное потомство при меньшей, чем при традиционной терапии, медикаментозной нагрузке [12,29].

Таким образом, в настоящее время наличие СЭИ при позднем гестозе сомнений не вызывает. Следовательно, нужна коррекция традиционных схем лечения с включением патогенетически обоснованных простых и безопасных эфферентных методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Акушерство: Учебник для мед.вузов. - Изд. 2, испр. - СПб. - 1998. - 496 с.
2. Aleksandrova M.O., Tchebotkevitch V.N. Humoral and mucosal immunity in uncomplicated eph-gestosis of pregnant women // Журнал акушерства и женских болезней. I специальный

выпуск. - 1999. - С. 27.

3. Банин В.В. Роль сосудистого эндотелия в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации. Тезисы международного симпозиума. - СПб. - 1994. - С. 10 - 17.
4. Baskakov V.P., Zazerskaya A.E., Dyachuk A.V. et al. Treatment of endometriosis in the presence of varicose disease // Журнал акушерства и женских болезней. I специальный выпуск. - 1999. - С. 38.
5. Бровкин Д.П. Эклампсия. М.: Медгиз. - 1948. - 62 с.
6. Ветров В.В. Гестоз и эфферентная терапия. - СПб. - 2000. - 102 с.
7. Владыка А.С., Левицкий Э.Р., Поддубная Л.П., Габриэлян Н. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии // Анест. реаним. - 1987. - N2. - С. 37 - 42.
8. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. - СПб. - 1999 - 250 с.
9. Гончаревская З.Л. Клинико-иммунологические критерии в диагностике гестозов: Автореф. дисс... канд. мед. наук, М., 1998.
10. Грищенко В.И. Современные методы диагностики и лечения позднего токсикоза беременных. - М.: Медицина. - 1977. - 192 с.
11. Громыко Г.Л., Зубжицкая Л.Б., Старовойтов В.А. Течение и исходы беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. - СПб. - 1999. - С. 147 - 153.
12. Грошев А.Н., Вартанов В.Я., Денюков Р.И. и др. Показания к проведению эфферентной терапии в акушерской практике // Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине. - М. - 1999. - С. 30.
13. Гуревич К.Я., Костюченко А.А. Современная концепция применения методов эфферентной терапии при эндогенной интоксикации // Эндогенные

- интоксикации. Тезисы международного симпозиума. - СПб. - 1994. - С. 89 - 94.
14. Гуцин И.В. Гомеостаз при гестозе и способы коррекции его изменений: Автореф. дисс... докт. мед. наук. - М., 1998.
15. Заварзина О.О., Дюгеев А.Н. Коррекция гиповолемии при тяжелых формах гестозов// Акуш. и гинек. - 1999. - N 1. - С.17-20.
16. Зайнулина М.С., Мозговая Е.В., Ниаури Д.А. Диагностическое значение эндотелиограммы у беременных с поздним гестозом и сахарным диабетом//Журнал акушерства и женских болезней. - 1999. - Т. XLVIII. - вып. 3. - С. 22 - 24.
17. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. -Петрозаводск. - 1997. - 397 с.
18. Ивченко В.Н., Богданова Г.Ю. Эклампсия. - Киев. - 1984.
19. Киншт Д.Н., Верещагина Е.И., Пасман Н.М. Клинико-биохимические аспекты системной воспалительной реакции при гестозе//Сборник научных трудов. Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного. - Екатеринбург. - 1999. - С. 105 - 108.
20. Кошелева Н.Г. Степанов М.Г., Савченко О.Н. и др. Патогенез осложнений беременности, влияние их на фетоплацентарный комплекс и новорожденных у работниц химической промышленности//Вестник Росс. ассоц. акуш. гинек. - 1997. - N 3. - С. 23 - 26.
21. Лейдерман И.Н., Руднов В.А., Клейн А.В., Николаев Э.К. Синдром гиперметаболизма-универсальное звено патогенеза критических состояний//Вестн. интенс. терапии. - 1997. - N 3. - С. 17 - 23.
22. Медвединский И.Д., Юрченко Л.Н., Пестряева Л.А. и др. Современный взгляд на концепцию развития полиорганной недостаточности при гестозе// Сборник научных трудов.
- Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного. - Екатеринбург. - 1999. - С. 25 - 32.
23. Новиков Е.И. Пути совершенствования лечебно-восстановительных мероприятий при острых воспалительных заболеваниях матки, ее придатков и при септических осложнениях: Автореф. дисс... докт. мед. наук. - СПб., 1998 г.
24. Репина М.А., Корзо Т.М., Папаян Л.П. и др. Коррекция нарушений гемостаза при беременности, осложненной гестозом//Акуш. и гинек. - 1998. - N 5. - С. 38 - 45.
25. Рябых О.В., Малахова М.Я., Шеремет Г.С. Сопоставление показателей эндогенной интоксикации новорожденных и их матерей при гестозе различной степени тяжести//Эфферентная терапия. - 1999. - Т. 5. - N 1. - С. 41 - 45.
26. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов//Акуш. и гинек. - 1998. - N 5. - С. 6 - 9.
27. Сакаева Т.А., Кон Е.М., Пырегов А.В., Пешков С.А. Плазмаферез в реабилитации родильниц с гестозом //Сборник научных трудов. Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного. - Екатеринбург. - 1999. - С. 146 - 148.
28. Свешников П.Д. Электронная микроскопия циркулирующих в крови эндотелиальных клеток при беременности, осложненной гестозом// Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. - СПб. - 1999. - С. 404 - 405.
29. Серов В.Н. Эфферентные методы лечения при патологических состояниях в акушерстве//Акуш. и гинек. - 1997. - N 5. - С. 64 - 66.
30. Симбирцев С.А., Беляков Н.А. Патофизиологические аспекты эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации. Тезисы международного симпозиума. - 1994. - С. 5 - 9.
31. Ситарская М.В. Состояние вегетативной нервной системы у беременных с поздним гестозом: Автореф. дисс... канд. мед. наук, Казань, 1998.
32. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Метод. рекомендации N 99/80 - М. - 1999.
33. Соколова Л.В., Костючек Д.Ф. Роль цитохрома Р-450 в развитии свободнорадикальных реакций при беременности, осложненной гестозом //Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. - СПб. - 1999. - С. 427 - 431.
34. Строганов В.В. Дальнейшие данные к вопросу о патогенезе эклампсии. СПб. - 1899. - 113 с.
35. Цинзерлинг А.В., Мельникова В.Ф., Шастина Г.В. и др. Методические рекомендации по построению диагноза у умерших детей/плодов и по исследованию последов. - СПб. - 1995.
36. Шачкина С.В. Маркеры повреждения эндотелия и их роль в развитии артериальной гипертензии при беременности: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М. - 1998.
37. Шехтман М.М., Елохина Т.Б. Некоторые методы прогностирования позднего токсикоза у беременных//Акуш. и гинек. - 1996. - N 3. - С. 3 - 6.
38. Юркевич О.И.//Эндогенная интоксикация при гестозе и дифференцированные методы эфферентной терапии: Автореф. дисс.... канд. мед. наук, СПб., 1996.
39. Ackerman M., Evans N., Ecklund M. Systemic inflammatory Responce Syndrome, Sepsis and Nutritional support//Crit.Care Nurs Clin.of North Am. - 1994. - Vol. 6. - P. 321 - 340.
40. Adam B., Malatyalioglu E., Alvir M. et al. Plasma atrial natriuretic peptide levels in preeclampsia and eclampsia//J. Matern. - Fetal. Invest. - 1998. - V. 8. - N 2. - P. 85 - 88.
41. Bernstein I.M., Meger M.C., Osol G. et Ward K. Intolerance to volume expansion:A theorized mechanism for the development of reeclampsia// Obst. Gynec. - 1998. - V. 92. - N 2. - P. 306 - 308.

42. Bettin S., Haille H., Wenzkowski B. et al. Immunological parameters obtained from women with normal pregnancy and preeclampsia// *Zentralbl. Gynaecol.* - 1994. - V. 116. - N 5. - P. 260 - 262.
43. Brown M. Buddle M. Hypertention in pregnancy: Maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features// *Med.J.Aust.* - 1996. - Vol. 165. - N 7. - P. 360 - 365.
44. Энкин М., Кейрс М., Ренфрью М., Нейлсон Д. (под ред. Энкин Эл.) Руководство по эффективной помощи при беременности и в родах. 2-е издание. Пер. с англ. - СПб. - 1999. - 544 с.
45. Girling J. Liver function tests in preeclampsia// *Contemp. Rev. Obstet. Gynaecol.* - 1997. - Vol. 9. - N 3. - P. 207 - 213.
46. Hadden D.R. Diabetes in pregnancy // *Diabetologia.* - 1996. - Vol. 29. - N 1. - P. 1 - 9.
47. Hoare C.D., Malatjalian D.A., Bradley B.W. Acute fatty liver of pregnancy. A review of maternal morbidity in 13 patients seen 12 years in Nova Scotia// *Can. J. Gastroenterol.* - 1994. - V. 8. - N 2. - P. 81 - 87.
48. Jungers P., Houillier P., Charvean D. et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy// *Kidn.Int.* - 1996. - V. 50. - N5. - P. 593 - 599.
49. Kim C., Vohr B., Oh W. Effects of maternal hypertension in very-low-birth-weight infants// *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* - 1996. - Vol. 150. - N 7. - P. 686 - 691.
50. Lo S.S., Ferguson S.A., Lee C.P. and Cheng J.K. Pregnancy in patients requiring peritoneal dialysis// *J.Obstet. Gynec. (GBr).* - 1996. - V. 16. - N 4. - P. 207 - 210.
51. Newker C. Pelvic inflammatory disease: a contemporary approach// *Am. - Fam-Physician.* - 1996. - Vol. 53. - N 4. - P. 1127 - 1235.
52. Pouta A., Vuolteenado O., Laatikainen T. The association of plasma endothelin with clinical parameter in preeclampsia// *Fin. Hypertens. pregnancy.* - 1998. - Vol. 17. - N 2. - P. 135 - 145.
53. Salafia C.M., Pezzullo J.C., Chidini A. Clinical correlations of placental pathology in preterm pre-eclampsia// *Placenta.* - 1998. - V. 19. - N 1. - P. 67 - 72.
54. Shaarawy M., Aref A., Salem M. and Sheiba M. Radical-scavenging antioxidants in preeclampsia and eclampsia// *Int. J. Gynecol. Obstet.* - 1998. - V. 60. - N 2. - P. 123 - 128.
55. Schieve L.A., Handler A., Hershov R. et al. Urinary tract infection during pregnancy: Its association with maternal morbidity and perinatal outcome// *Am. J. Public Health.* - 1994. - Vol. 84. - N 3. - P. 405 - 410.
56. Schobel H., Fischer T., Heuzer K. et al. Preeclampsia-astete of sympathetic overactivity// *New Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 335. - N 20. - P. 1480 - 1485.
57. Spickett C.M. et al. Erythrocyte glutathione balance and membrane stability during preeclampsia// *Free Pradic. Biol. Med.* - 1998. - V. 24. - N 6. - P. 1049 - 1055.
58. Van der A. et al. Mechanisms of drug transfer across the human placenta// *Pharm.World Sll.* - 1998. - Vol. 20. - N 4. - P. 139 - 148.
59. Yin K.N., Koh S.C., Malcus P. et al. Preeclampsia: Haemostatic status and the short-term effects of methyl dopa and isradipine therapy// *J. Obst. Gyn. Res.* - 1998. - V. 24. - N 3. - P. 231 - 238