

## КОНЦЕПЦИЯ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА МОДЕЛИ ГЕСТОЗА

В работе приводятся результаты исследований гомеостаза 719 пациенток с патологически (гестоз) и физиологически протекающей беременностью в динамике гестации, а также 30 небеременных женщин.

Анализируются, анамнестические, клинические, а также 154 параклинических показателя следующих систем: гематологической, гемокоагуляционной, белков острой фазы, иммунной, эндотелиальной, про- и антиоксидантной, гемодинамики матери и плода, газового гомеостаза, функциональной системы детоксикации. Полученные данные позволили провести аналогию между изменением гомеостаза при гестозе и синдроме системного воспалительного ответа (ССВО), сформировать функциональную схему развития ССВО при беременности с верификацией стадий синдрома. Сопоставление стадий ССВО, положенное нами в оценку характера течения беременности с традиционными критериями гестоза позволило классифицировать степень тяжести гестоза с учетом стадийности ССВО.

Несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов, посвященных проблеме гестоза [1, 7, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 27, 31, 33], до сих пор нет единого мнения в отношении как патогенеза гестоза, так и его наиболее тяжелого осложнения — ДВС-синдрома [6, 7, 9, 10, 18, 20, 29, 30, 32]. Сам факт обилия исследований, посвященных данной проблеме, лишь указывает на фактическое отсутствие единой концепции развития патологии.

Тем не менее, в течение последнего десятилетия появились работы, содержащие сведения об универсальности пускового механизма развития патологического процесса, в том числе и гестоза, в основе которого ведущая роль принадлежит синдрому системного воспалительного ответа (ССВО). Данная идеология доминирует в различных разделах медицины и используется при раскрытии патогенеза, в том числе, таких критических состояний, как сепсис различной этиологии, перитонит, панкреатит, послеоперационный синдром [2, 3, 4, 5, 8, 22, 23, 25, 26, 28]. Кроме того, в единичных работах, которые до недавнего времени были опубликованы, острожно высказывается мысль о наличии признаков ССВО и в этиопатогенезе гестоза [11, 12, 16, 26, 27, 33]. В то же время, систематизация литературных данных, а также результаты собственных исследований в данном направлении [12, 13, 14, 22] позволяют сделать вывод о необходимости выяснения роли данного синдрома в формировании генеза физиологически и патологически протекающей беременности и, в частности, гестоза. Сеем предположить, что системные исследования,

проведенные с учетом места и роли ССВО в генезе основных осложнений гестации (гестоз с исходом в тяжелую форму, кровотечения), позволили бы в дальнейшем не только вплотную подойти к созданию концепции их развития, но и разработке патогенетически обоснованных методов прогноза и профилактики данной патологии.

Целью настоящей работы было определение места и роли ССВО в формировании генеза гестоза по характеру изменений основных функциональных систем организма в динамике физиологического течения гестации.

### Материалы и методы исследования

Объектом исследования послужили анамнестические, клинические и параклинические показатели 719 беременных женщин (средний возраст  $26,2 \pm 4,1$  года), объединенных в следующие группы. I основную группу составили 75 пациенток в III триместре гестации с клиникой тяжелого гестоза (в модификации Г. М. Савельевой), где на основе наличия/отсутствия причинно-следственных связей между анализируемыми показателями гомеостаза и клиническим симптомокомплексом гестоза как нозологической формы, определялись информативные признаки и системы, ответственные за формирование гестоза тяжелой степени. Оценивались внутри и межсистемные взаимодействия, а также степень компенсации и декомпенсации заинтересованных систем. В последующем проводился сравнительный анализ между полученными значениями исследуемых показателей и классическими критериями ССВО, известными на настоящее время в медицине критических состояний [8, 24,

26]. II основную группу составили 614 беременных пациенток с гестозом различной степени тяжести. В ней ретро- и проспективно отслеживалась динамика (III–II–I триместры) характера изменений, заинтересованных в формировании генеза ССВО, показателей (показатели идентифицировались как информативные признаки по итоговым результатам исследований в I группе). Основой служило наличие/отсутствие причинно-следственных связей между характером их изменений, регистрируемых с I триместра (доклинический этап) и клиникой осложненной гестации. Пациентки с физиологическим течением беременности (30 человек) составили I контрольную группу. Они обследовались проспективно в динамике гестации (I, II, III триместры) также на основе информативных констант гомеостаза, выявленных в I группе. Данная группа была необходима для анализа характера изменений гомеостаза при физиологическом течении беременности с точки зрения

ССВО. II контрольную группу составили 30 небеременных женщин.

В динамике беременности исследовались 154 показателя следующих систем: гематологической, гемокоагуляционной, белков острой фазы, иммунной, эндотелиальной, про- и антиоксидантной, гемодинамики матери и плода, газового гомеостаза, функциональной системы детоксикации. Общая схема оценки результатов проводилась по классификации Buettner, J. (1994).

Кроме того, в работе использовались данные морфологического (макроописание, гистологическое изучение, морфометрию и электронную микроскопию — ЭМ) исследования плацент, аутопсийных случаев, а также эндотелиоцитов в образцах замороженной крови. Эндотелиоциты верифицировали с помощью фазово-контрастной и ЭМ в 130 образцах замороженной крови в динамике беременности и в образцах сосудистого русла плацент, а также на секционном материале 26 новорожденных (легкие, головной

мозг), родившихся в сроке 28–36 недель гестации и умерших в перинатальный период. При ЭМ ультрасрезов обнаруженные клетки идентифицировались как эндотелиальные на основании структурно-морфологических свойств и наличия телец Weibel-Polade, а циркулирующие в крови эндотелиальные клетки — на основании иммуноцитохимического определения фенотипа клеток с помощью непрямого иммунопероксидазного окрашивания на замороженных образцах крови при использовании биотинстрептовидаина. Для ЭМ секционный материал исследовался в течение первых 15–25 мин. после смерти, что исключало появление аутолитических посмертных изменений. Плаценты изучались сразу после их отделения.

В качестве клинических показателей анализировались: отеки (степень выраженности отеков); субъективная симптоматика, судорожный синдром, картина глазного дна, фоновые заболевания, толерантность к базовой магнезиальной терапии (оценивались по бинарному принципу — 0/1), длительность гестоза (согласно классификации Г. М. Савельевой), клинический вариант плацентарной недостаточности, срок беременности при родоразрешении, продолжительность терапии до родоразрешения, продолжительность интенсивной терапии после родоразрешения, длительность пребывания пациентки в РАО до и после родоразрешения, продолжительность искусственной вентиляции легких после родоразрешения.

Математический анализ результатов исследований проводился методом распознавания образов с использованием технологии слоистых нейронных сетей.

В качестве методологии исследования был выбран системно-симметричный подход и закон биологической значимости [15].

## Результаты исследования

Проспективное исследование функциональных систем организма у пациенток с тяжелым гестозом

Таблица 1

Показатели гомеостаза у пациентов в критическом состоянии различной этиологии (M±m)			
Показатель, единица измерения	Тяжелый гестоз (n=75 чел.) (собственные данные)	Сепсис (n=62 чел.)	Синдром длительного сдавления (n=41 чел.)
<b>Дезорганизация в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе</b>			
Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	↑	↑	↑
Лимфоциты, %	↓	↓	↓
В-клетки, % (лимфоциты II типа)	↓	↓	↓
Палочкоядерные нейтрофилы, %	↑	↑	↑
CD4/CD8	↓	↓	↓
<b>Коагулопатия</b>			
Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	↓	N↓	↓
Фибриноген, г/л	↓	N↑	↑
Фибринолитическая активность, %	↑	↑	N↑
<b>Эндотоксикоз</b>			
MCM (плазма), ед. опт. плот.	↑	↑	↑

## Рейтинг информативных показателей гомеостаза

Показатели гомеостаза	Рейтинг информативности		
	Триместр	Уровень	Степень
Макрофаги	1	0,92	III
	2	0,84	III
	3	0,81	III
Интерлейкин I	1	0,82	III
	2	0,64	II
	3	0,54	I
Интерлейкин VI	1	0,64	II
	2	0,72	II
	3	0,84	III
Лимфоциты 3 типа	1	0,72	II
	2	0,74	II
	3	0,84	III
Число эндотелиоцитов	1	0,92	III
	2	0,84	III
	3	0,70	II
Ф. Виллибранда	1	0,79	II
	2	0,76	II
	3	0,64	II
Фибронектин	1	0,59	I
	2	0,64	II
	3	0,81	III
«активные» тромбоциты	1	0,64	II
	2	0,73	II
	3	0,88	III
Молекулы средней массы в эритроците	1	0,42	I
	2	0,81	III
	3	0,64	II
Молекулы средней массы в плазме	1	0,40	I
	2	0,58	I
	3	0,82	III
Фибриноген B	1	0,60	I
	2	0,71	II
	3	0,82	III
Фибриноген	1	0,86	III
	2	0,90	III
	3	0,94	III
Тромбиновое время	1	0,74	II
	2	0,78	II
	3	0,54	I
ТЭГ, параметр «К» (высококонтактная активация)	1	0,44	I
	2	0,78	II
	3	0,81	III
Д-димеры	1	0,62	II
	2	0,71	II
	3	0,89	III
Гемостатический потенциал	1	0,82	III
	2	0,88	III
	3	0,90	III
ОПСС	1	0,62	II
	2	0,66	II
	3	0,59	I
УИ	1	0,74	II
	2	0,79	II
	3	0,82	III
Стр. АД	1	0,74	II
	2	0,82	III
	3	0,86	III
Фетальные эритроциты в периферической крови	1	0,45	I
	2	0,62	II
	3	0,83	III
Фетальные эритроциты вагинального содержимого	1	0,41	I
	2	0,44	I
	3	0,81	III
Протеинурия	1	0,61	II
	2	0,62	II
	3	0,83	III

(I группа основная) позволило выделить информативные признаки и системы, ответственные за формирование данной патологии в III триместре. Клиническая интерпретация признаков сформировала три основные группы нарушений гомеостаза, укладывающихся в картину следующих синдромов: иммуносупрессии, ДВС, эндотоксикоза, развившихся, преимущественно, на фоне гипокинетического типа кровообращения.

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ между информативными показателями гомеостаза (идентифицированы нами по результатам исследования в I группе) характерными для тяжелого гестоза и описанными в литературе критериями ССВО у больных в критическом состоянии иной этиологии [23] (табл. 1).

Анализ табл. 1 однозначно позволяет сделать заключение об идентичности характера метаболических изменений при тяжелом гестозе и ССВО иной этиологии.

Данный тезис послужил отправной точкой дальнейших исследований.

Последующий многофакторный корреляционный анализ, проведенный между значениями аналогичных показателей гомеостаза у небеременных женщин, в динамике физиологической беременности (I–II–III триместры) и у пациенток с гестозом разной степени тяжести с одной стороны, оценкой состояния пациентки и тяжести гестоза как нозологической формы с другой, позволили выявить наиболее информативные признаки (табл. 2) и системы организма (табл. 3), ответственные за инициацию и развитие гестоза, начиная с I триместра беременности и оценить динамику их изменений.

К наиболее информативным системам (табл. 3), с учетом рейтинга составляющих их признаков, были отнесены следующие: гематологическая, гемостаза, эндотелиальная, иммунная, белков острой фазы, гемодинамики, эндотоксикоза, фетоплацентарного

## Динамика информативности мобильных систем организма в течение гестации

Мобильные системы	Степень информативности		
	I триместр	II триместр	III триместр
Иммунная	0,80	0,76	0,76
Гематологическая	0,94	0,80	0,70
Эндотелиальная	0,60	0,72	0,52
Гемостаз	0,69	0,72	0,74
Белки острой фазы	0,50	0,55	0,60
Функциональная система детоксикации	0,50	0,64	0,70
Гепатобиллиарная	0,54	0,58	0,59
Гемодинамики	0,50	0,54	0,70
Мочевыделительная	0,40	0,55	0,80

комплекса, мочевыделительная, степень информативности которых в динамике гестации менялась.

В I триместре наиболее информативными были гематологическая и иммунная системы, что соответствует современным представлениям о приоритете активации этих систем в начале гестации, их роли в формировании «естественной» толерантности организма матери к плоду. Данный тезис остался актуальным на протяжении всего изучаемого периода гестации. Система гемостаза тесно коррелировала с иммунной системой ( $r = +0,94$ ) и занимала второе место по степени информативности в течение всего гестационного периода. Наибольшую динамику претерпевала эндотелиальная система. Информативность системы белков острой фазы в течение гестации также волнообразно изменялась, достигая своего пика к III триместру.

Рассматривая динамику характера изменений информативных показателей строго по логической цепи: гомеостаз здоровой небеременной женщины — при физиологической беременности —

при беременности, осложненной гестозом различной степени тяжести, однозначно можно прийти к заключению, что признаки и системы, формирующие метаболическую картину организма при критическом состоянии (тяжелый гестоз) с разной степенью вовлеченности, присутствуют уже при физиологической беременности. Данное положение, а также технология слоистых нейронных сетей в сочетании с критериями закона биологической значимости позволило сформировать примерную функциональную схему развития ССВО при беременности (табл. 4) с верификацией стадий синдрома. Последующее сопоставление стадий ССВО, положенное нами в оценку характера течения беременности с традиционными критериями гестоза позволило классифицировать степень тяжести гестоза с учетом стадийности ССВО (табл. 4).

Клиническая интерпретация представленных в табл. 4 показателей позволяет высказать предположение, что, возможно, механизм развития ССВО при беременности, а, следовательно, и гестоза выглядит следующим образом: вза-

имодействие аллоантигена (плод) посредством транспортных белков со специфическими рецепторами клеток (макрофаги, эндотелиоциты, тромбоциты) приводит к активации этих клеток, выраженной на первом этапе, в их количественном увеличении. Эта активация сопровождается выделением первичных цитокинов IL-1 и TNF $\alpha$ , которые, в свою очередь, способствуют выбросу вторичных цитокинов и активации биорегуляторных ферментных систем. Указанные процессы реализуются в повышенной сосудистой проницаемости, вазодилатации или ангиоспазме, повреждении эндотелия и гиперкоагуляционном состоянии с исходом в ДВС-синдром. Последний наряду с гемодинамическими нарушениями и снижением тканевой перфузии лежит в основе ишемии плаценты, обуславливая тем самым развитие плацентарной недостаточности, и тканевой гипоксии приводящей, как правило, к развитию полиорганной недостаточности, являющейся наиболее частой причиной смерти при тяжелых гестозах.

В заключение следует отметить что, как свидетельствуют результаты наших исследований, ССВО при беременности по своим параклиническим, морфологическим, клиническим признакам соответствует ССВО иной этиологии. Его своеобразие заключается прежде всего в особенностях гомеостаза при физиологической беременности (активация иммунной, эндотелиальной систем, «физиологической» гиперкоагуляции беременных), характер изменений которых соответствует 1 ст. классического ССВО, описанного Bone [26], на которой функциональная адаптация организма к беременности заканчивается. Данное состояние, выраженное в напряжении основных систем жизнеобеспечения сохраняется на протяжении всей беременности и, с одной стороны, носит защитно-приспособительный характер, а с другой — является преморбид-

## Информативные показатели-критерии гомеостаза, характеризующие стадии развития ССВО

ным фоном инициации патологического процесса. Доказательством этого является то, что в дальнейшем (при наличии отягощенного акушерского анамнеза, экстрагенитальной патологии, респираторно-вирусной инфекции и т. д.) имеет место избыточная стимуляция системы коагуляции, включая и уровень сосудистого ложа плаценты (ишемия-некроз сосудов плаценты – плацентарная недостаточность) с развитием генерализованного ДВС-синдрома. Очевидно, это связано с особым характером функционирования системы детоксикации при беременности, приводящей при определенных условиях к несостоятельности элементов данной системы, и развитию эндотоксикоза. В этом случае эндотоксин запускает альтернативный путь активации системы свертывания, исходом которого также является развитие тяжелых гемокоагуляционных расстройств, обуславливающих возникновение тканевой гипоксии и, как следствие, полиорганную недостаточность. Вероятнее всего, оба пути развития ССВО протекают параллельно, представляя собой своеобразный двойной порочный круг, обуславливающий как быстроту развития ССВО, так и особенность его течения при беременности.

Резюмируя результаты наших исследований, можно сформулировать несколько положений:

1. Динамика исследуемых показателей в группе с физиологически протекающей беременностью (напряжение иммунного гомеостаза, повышение коагуляционного потенциала крови, гиперфункция эндотелиальной системы, острофазная реакция) свидетельствует о том, что реакция организма на беременность, по своей сути, близка, или даже идентична, реакции на любой другой фактор, иницирующий возникновение ССВО. Другими словами, ответная реакция организма женщины на беременность подчиняется общебиологическому закону взаимоотношения организма с окру-

Стадии ССВО	Характер течения беременности	Изучаемые показатели	Значения признаков (качественные и количественные)
<b>1 стадия</b>			
1а подстадия	Физиологическое течение	1. Макрофаги 2. Эндотелиоциты 3. Лимфоциты 3 типа 4. Комплемент	1. 1,41–2,02 % 2. 6,8–12,6 × 10 <sup>4</sup> 3. 38,9–45,94 % 4. 95–110 %
1б подстадия	Физиологическое течение  Гестоз легкой степени	1. Макрофаги 2. Эндотелиоциты а) в кровотоке  б) в стенке капилляра плодового русла плаценты (ЭМ)  3. Тромбоциты (актив) 4. Комплемент  5. Локальный выброс цитокинов IL-1 TNFα	1. 1,41–2,02 %  2. 6,8–12,6 × 10 <sup>4</sup> + изменения структуры не более 25 % площади цитоплазмы гиперплазия органоидов эндотелиоцитов, увеличение десмосомных контактов, четкость базального слоя 3. 165,4–129,8 × 10 <sup>9</sup> 4. 95–110 %  5.  0,71–1,25 30,4–47,5
<b>2 стадия</b>			
2а подстадия	Гестоз средней степени	1. Микрофаги 2. Эндотелиоциты а) в кровотоке  б) эндотелий стенки капилляра плодового русла  3. Базофилы 4. Тучные клетки 5. Лимфоциты 3 типа 6. Комплемент 7. Фетальные эритроциты венозной крови 8. IL-6 9. УИ 10. ОПСС 11. стр. АД	1. 2,34–2,53 % 2. 12,6–13,5 × 10 <sup>4</sup> + изменения структуры не более 50% площади цитоплазмы вакуолизация цитоплазмы эндотелиоцита, размытость базального слоя, неравномерность распределения хроматина в ядре, отек периваскулярной ткани 3. 1–5% 4. 1–15% 5. 45,9–58,6% 6. 145–150% 7. 2,5–4,6%  8. 5,15–22,0 пкг/мл 9. 32,1–34,1 мл/м <sup>2</sup> 10. 1100,6–1305,1 дин. сек. см-5 11. 0,068–0,011
2б подстадия	Гестоз средней степени, гестоз тяжелой степени	1. Макрофаги 2. Эндотелиоциты а) в кровотоке  б) эндотелий стенки капилляра плодового русла  3. Тромбоциты (актив) 4. Базофилы 5. Тучные клетки	1. 2,53–4,2% 2. 13,5–18,8 × 10 <sup>4</sup> + изменения структуры не более 75% площади цитоплазмы вакуолизация и отек цитоплазмы эндотелиоцитов, очаговая деструкция органоидов, частичная маргинация хроматина в ядрах 3. 129,8–108,3 × 10 <sup>9</sup> /л 4. 5–8% 5. 15–20%

Таблица 4 (продолжение)

Информативные показатели-критерии гомеостаза, характеризующие стадии развития ССВО			
Стадии ССВО	Характер течения беременности	Исследуемые показатели	Значения признаков (качественные и количественные)
		7. Комплемент 8. Фетальные эритроциты венозной крови 9. IL-6 10. Фибронектин 11. Гистамин в крови 12. Брадикинин 13. Д-димеры 14. Проба Раби 15. Активность быстродействующих антиплазминов 16. Плазминоген 17. Фетальные эритроциты в вагинальном содержимом 18. УИ 19. ОПСС 20. стр. АД 21. МСМ эритроцита 22. Серотонин в крови	7. 145–150% 8. 4,6–9,7%  9. 22,0–69,9 пкг/мл 10. 239,5–320,8 мкг×мл <sup>-1</sup> 11. 145,4–158,6 нмоль/л 12. 118,2–133,4 нмоль/л 13. 0,1–0,16 нг/мл 14. < 1 15. 8,05–4,45%  16. 120,0–135,1% 17. 4,65–10,4 %  18. 37,01–28,9 мл/м <sup>2</sup> 19. 1576,64–2385 дин. сек. см-5 20. 0,064–0,038 21. 5,59–6,11 22. 455–472 нмоль/л
<b>3 стадия</b>			
3 стадия	Гестоз тяжелой степени, гестоз тяжелой степени с развитием полиорганной дисфункции	1. Макрофаги 2. Эндотелиоциты а) в кровотоке б) эндотелий стенки капилляра плодового русла 3. Тромбоциты (актив) 4. Базофилы 5. Тучные клетки 7. Комплемент 8. Фетальные эритроциты венозной крови 9. IL-6 10. Фибронектин 11. Гистамин в крови 12. Брадикинин 13. Д-димеры 14. Проба Раби 15. Активность быстродействующих антиплазминов 16. Плазминоген 17. Фетальные эритроциты в вагинальном содержимом 18. Вязкость крови 19. УИ 20. ОПСС 21. стр. АД 22. МСМ эритроцита 23. Серотонин в крови	1. > 4,25% 2. 18,9–29,2×10 <sup>4</sup> + изменения структуры более 75 % площади цитоплазмы тотальная маргинация хроматина в ядрах, лизис отдельных эндотелиоцитов, деструкция окружающей перикапиллярной ткани 3. 108,3–80 ×10 <sup>9</sup> /л 4. > 8% 5. 20–25% 7. 150–175% 8. > 10%  9. 70–97,3 пкг/мл 10. > 320,8 мкг×мл <sup>-1</sup> 11. > 160 нмоль/л 12. 133,5–150,8 нмоль/л 13. 0,2–3 нг/мл 14. < 1 15. 4,45–2,05%  16. 135,1–150% 17. > 15,4%  18. 1,85–2,14 у. ед. 19. 28,9–21,1 мл/м <sup>2</sup> 20. 2385–2663,9 дин. сек. см-5 21. 0,038–0,064 22. 6,11–8,25 23. 470–450 нмоль/л

жающей средой, описываемому как синдром системного воспалительного ответа.

2. В этом плане физиологическая беременность отличается от беременности осложненной гестозом лишь степенью выраженности ответной реакции, а не принципиальными различиями в патогенетических механизмах. Выявленный комплекс изменений рассматривается нами как компенсаторно-приспособительная реакция организма беременной на антигенную стимуляцию.

3. Полученные нами предварительные данные позволяют проследить динамику прогрессирования ССВО от ранних его проявлений до развития острофазной реакции при гестозе тяжелой степени на примере морфофункциональных изменений эндотелиальной системы беременной.

4. Проведенные исследования и анализ предварительных результатов убедительно свидетельствуют о необходимости продолжения работы в данном направлении, особое внимание уделяя диагностике доклинических критериев ССВО, как функциональной основы гестоза и последующей манифестации его стадий, что позволило бы переосмыслить традиционный подход к лечению гестоза.

#### Литература

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике.— СПб, 1993.—С. 281.
2. Боун Р. Сепсис и септический шок.— В сб.: Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии, Архангельск, 1995, С. 125–139.
3. Вальков А. Ю., Ходасевич Л. С. Медиаторы воспаления в патогенезе инфекционно-токсического шока менингококковой этиологии // Архив патологии.—2000.— Т. 62, № 2.— С. 52–59.
4. Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р., Богдатыев В. Е. и

- др. Синдром полиорганной недостаточности у больных перитонитом // Хирургия.—1988. № 2.— С. 73–76.
5. Зильбер А. П. Этюды критической медицины. Т. 1.— Петрозаводск.—1995.
6. Кулаков В. И., Серов В. Н., Абубакирова А. М., Баранов И. И. Акушерские кровотечения.— М., 1998.— 96 с.
7. Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза // Акуш. и гинек.— 1998.— № 5.— С. 3–6.
8. Лейдерман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы (часть 2) // Вестник интенсивной терапии.—1999.— № 3.— С. 13–17.
9. Макацария А. Д., Мищенко А. Л. Значение и возможности исследования тромبوцитарного звена системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике // Акуш. и гинек.—1985.— № 10.— С. 71–77.
10. Макацария А. Д., Мухитдинова Т. К., Мищенко А. Л. и соавт. Патогенез, принципы профилактики и терапии различных видов коагулопатий в акушерской практике // Акуш. и гинек.—1999.— № 6.— С. 11–16.
11. Медвинский И. Д., Юрченко Л. Н., Мазуров А. Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции // Сборник статей Всероссийской конференции «Перинатальная кардиология» Екатеринбург, 1998.— С. 157–163.
12. Медвинский И. Д., Юрченко Л. Н., Пестряева Л. А. и др. Современный взгляд на концепцию развития полиорганной недостаточности при гестозе // Всероссийская научно-практическая конференция. «Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного».— Екатеринбург, 1999.— С. 25–32.
13. Медвинский И. Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // Вестник интенсивной терапии.— 2000.— № 1.— С. 21–24.
14. Медвинский И. Д., Зислин Б. Д., Юрченко Л. Н. Концепция развития полиорганной недостаточности на модели гестоза // Анестезиология и реаниматология.— 2000.— № 3.— С. 48–52.
15. Нарциссов Р. П. Ферментный статус лимфоцитов как показатель состояния внутренних органов и развития организма в целом. Митохондриальные болезни. Сборник статей.— Москва, 1999.— 51 с.
16. Пальцев М. А. Морфология апоптоза // Архив патологии.— 2000.— Т. 62, № 5.— С. 11–18.
17. Савельева Г. М., Федоров М. В., Клименко П. А., Сичинава Л. Г. Плацентарная недостаточность.— М.: Медицина.— 1991.— С. 276.
18. Савельева Г. М., Шалина Р. И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // Акуш. и гинек.—1998.— № 5.— С. 6–9.
19. Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Макин С. А. Практическое акушерство.— М.: Медицина, 1997.— 301 с.
20. Серов В. Н. Акушерский сепсис-диагностика и терапия. Материалы 2 Российского форума «Мать и дитя», Москва, 18–22 сентября 2000 г.— С. 130–131.
21. Стрижаков А. Н., Мусаев З. М. Патогенез системных нарушений гемодинамики и выбор оптимальной акушерской тактики у беременных с гестозом // Вестник Росс. Академии наук.— 1999.— № 1.— С. 51–57.
22. Шабунина-Басок Н. Р., Медвинский И. Д., Юрченко Л. Н. и соавт., Морфологические эквиваленты синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) на модели гестоза // Вестник интенсивной терапии.— 2001.— № 2.— С. 58–61.
23. Шано В. П., Гюльмамедов Ф. И., Нестеренко А. Н. и др. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS — синдрома системного воспалительного ответа // Анестезиология и реаниматология.— 1997.— № 6.— С. 48–53.
24. Ackerman M. H., Evans N., Ecklund M. M. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and nutritional support // Critical care nursing clinics of north America.— 1994, v. 6, № 2.— P. 321–340.
25. Baue A. E. Multiple organ failure-introduction // World J. Surg.— 1996.— Vol. 20.— № 4.— P. 385.
26. Bone R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation // Critical Care Medicine.— 1996.— V. 24 — № 1.—P.163–72.
27. Buhimschi I. A., Saade G. R., Chwalisz K., Gartfield R. E. The nitric oxid in pre-eclampsia: pathophysiological implications // Human Reproduction Update.— 1998.— vol.4,— № 1.— P. 25–42.
28. Cerra F. Multiple Organ Failure Syndrome // Hosp. Pract.,— 1990 — V. 25.— P.169–176.
29. Clark S.L., Cotton D.B., Hankins G.D.V. Handbook of critical care obstetrics.— Boston: Blackwell scientific publications, 1994.— P. 118–119.
30. Halim A., Bhuiyan A. B., Azim F. A. et al. Blood coagulation and fibrinolysis in eclamptic patients and their correlation with the clinical signs // Gynecol.-Obstet. Invest.— 1995.— Vol. 39, № 2.— P. 97–102.
31. Muttukrishna S., Knight P. G., Groome N. P. et al. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for preeclampsia // Lancet.— 1997.— № 349.— P. 1285–1288.
32. Nakashima A., Kobayashi T., Terao T. Fibrinolysis during normal pregnancy and severe preeclampsia relationships between plasma levels of plasminogen activators and inhibitors // Gynecol.-Obstet.-Invest.— 1996.— Vol. 42, № 2.—P. 95–101.
33. Ramdenee GR, Matah M, Bhatia BD, Sen MR, Swain S. Immunoglobulin G and complement C# levels in pregnancy induced hypertension // Indian Pediatr.— 1995.— Vol. 32 (2).— P. 179–183.