

## ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В ГЕНЕЗЕ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Карпеев С. А.<sup>1</sup>, Карпеева Ю. С.<sup>2</sup>, Балукова Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента России

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

### CHRONIC DISEASES OF THE HEPATOPANCREATOBILIARY SYSTEM IN THE GENESIS OF THE HABITABLE INJECTION PREGNANCY

Karpeev S. A.<sup>1</sup>, Karpeeva Yu. S.<sup>1</sup>, Balukova E. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Consultative and Diagnostic Centre with Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation

<sup>2</sup> First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov

Карпеев Станислав Анатольевич — врач акушер-гинеколог, зав. стационаром

Карпеева Юлия Сергеевна — к.м.н., врач-гастроэнтеролог

Балукова Екатерина Владимировна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Karpeev Stanislav Anatol'evich — Head of the hospital, obstetrician-gynecologist

Karpeeva Yulia Sergeevna — MD, PhD, Gastroenterologist

Balukova Ekaterina Vladimirovna — MD, PhD, Assistant professor

Карпеева

Юлия Сергеевна

Karpeeva Yulia S.

povetyevaj@yandex.ru

### Резюме

**Введение:** На сегодняшний день среди соматических и гинекологических заболеваний у женщин фертильного возраста привычное невынашивание беременности (ПНБ) рассматривается как мультифакторная проблема. Этиология ПНБ остается окончательно неустановленной, а роль общесоматической патологии в развитии ПНБ малоизученной. Хронические заболевания гепатобилиарного тракта, приводящие, в том числе, к метаболическим нарушениям, могут являться одной из возможных причин ПНБ в первом триместре беременности.

**Цель исследования:** Оценка состояния гепатопанкреатобилиарной системы у пациенток с ПНБ.

**Материалы и методы:** Обследовано 74 женщины в возрасте от 20 до 44 лет (средний возраст = 32,5 ± 1,13). В I группу (n=53) включались пациентки с ПНБ (основная группа), во II группу (n=21) — с нормально протекавшей беременностью в анамнезе (контрольная группа). Всем женщинам проводилось клиническое обследование, биохимическое исследование крови, УЗИ органов брюшной полости, эхохолестистография.

**Результаты:** В I группе отмечалось достоверное увеличение показателей цитолиза и холестаза, атерогенных фракций липопротеидов, индекса атерогенности. Уровни глюкозы натощак, инсулина и HOMA-IR индекса, хоть и были в пределах нормы, но показатели были выше, чем во 2 группе. По данным УЗИ в основной группе достоверно чаще выявлялось изменение размеров печени, структуры печени по типу стеатоза, увеличение размеров желчного пузыря и утолщение его стенок, осадок в желчном пузыре. Оценка моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря свидетельствовала о преобладании в основной группе гипомоторной дисфункции желчного пузыря.

**Заключение:** У пациенток с ПНБ преобладают изменения печеночных проб, липидного и углеводного обменов, гепатомегалия с признаками стеатоза печени, изменения состояния и содержимого желчного пузыря с нарушением его функции, что подтверждает мнение о влиянии патологии гепатобилиарной системы на развитие ПНБ, как изолированно, так и в рамках МС.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности, гепатопанкреатобилиарная система, метаболический синдром

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 65–70

### Summary

**Introduction:** To date, among the somatic and gynecological diseases in women of childbearing age, habitual miscarriage (PNP) is considered as a multifactorial problem. The aetiology of PNP remains completely unknown, and the role of general somatic pathology in the development of PNP is poorly understood. Chronic liver diseases, leading to a disruption of its detoxification function and metabolic disorders, are one of the causes of PNP in the first trimester of pregnancy.

**Study Aims.** To study the state of the hepatopancreatobiliary system in patients with PNP

**Methods.** The study involved 74 women, aged 20–44 years (mean age = 32.5 ± 1.13). Group I (n = 53) included women with PNP (main group), group II (n = 21) — women with normal pregnancy in the history (control group). All women underwent a clinical examination, a biochemical blood test, ultrasound of the abdominal cavity, echo cholangiography.

**Results.** In the 1 group, a significant increase in cytolysis and cholestasis, fasting glucose, insulin and HOMA-IR index, atherogenic lipoprotein fractions, atherogenicity index. According to the data of ultrasound in the main group, the change in liver size, hepatic structure by the type of steatosis, enlargement of the gallbladder and thickening of its walls, sediment in the gall bladder was detected more often. Evaluation of the motor-evacuation function of the gallbladder indicated a predominance in the main group of hypomotor dysfunction of the gallbladder.

**Conclusions.** In patients with PNP, changes in hepatic, lipid and carbohydrate metabolism, hepatomegaly with signs of steatosis of the liver, changes in the state and content of the gallbladder with a violation of its function predominate, which confirms the opinion of the influence of the pathology of the hepatobiliary system on the development of PNP, both in isolation and in metabolic syndrome

**Key words:** habitual miscarriage, hepatopancreatobiliary system, metabolic syndrome

*Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 65–70*

## Введение

На сегодняшний день среди соматических и гинекологических заболеваний у женщин фертильного возраста привычное невынашивание беременности (ПНБ) рассматривается как мультифакторная проблема и составляет по данным разных авторов от 2 % до 55 % [1, 2, 3, 4]. Несмотря на тщательное обследование пациенток, этиология ПНБ остается неустановленной в 50 % случаев [3], а роль и место общесоматической патологии в развитии ПНБ малоизученными. В то же время, целый ряд исследований посвящен взаимосвязи ПНБ и заболеваний гепатобилиарной системы. Так, по данным Вдовиченко Ю. П. (2006 г.), частота патологии гепатобилиарной системы у женщин с ПНБ составляет до 12 % (хронический некалькулезный холецистит (ХНХ), хронический гепатит невирусной этиологии) [5]. По другим данным, заболевания печени и билиарного тракта у пациенток с ПНБ наблюдаются в 3 % от общего числа женщин с соматическими заболеваниями [6]. Согласно результатам исследования, проведенного на базе Луганского государственного медицинского университета, у 53,5 % из 129 женщин, страдающих ПНБ, была установлена хроническая патология гепатобилиарной системы: неалкогольный стеатогепатит – у 28, ХНХ – у 43, стеатоз печени – у 22, дискинезия желчевыводящих путей – у 37 женщин [7].

По современным представлениям, НАЖБП рассматривается как печеночная манифестация метаболического синдрома (МС), который в свою очередь связан с различными осложнениями беременности, привычным невынашиванием, внутриутробной гибелью плода [8, 9]. Патогенетические механизмы развития НАЖБП и МС играют существенную роль в формировании ПНБ. Так, для НАЖБП и МС типичен хронический воспалительный процесс с повышенным уровнем интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α (ФНО) [10]. Известно, что провоспалительные цитокины обладают прямым эмбриотоксическим действием и способствуют изменению нормального иммунного ответа

матери на трофобласт с Th 2 типа на преобладание Th 1 типа [11, 12]. ПНБ, особенно в 1-м триместре, характеризуется повышением концентрации провоспалительных цитокинов и сдвигом баланса в системе «про – и антиоксиданты» в сторону оксидативного стресса, что создает неблагоприятный фон для инициации, развития и пролонгирования беременности. Оксидативный стресс также рассматривается, и как «первый удар» в теории развития НАЖБП при МС [13, 14]. При ПНБ продукты перекисного окисления липидов участвуют в каскаде деструктивных изменений клеточных мембран эндометрия и, в условиях неадекватности антиоксидантной системы, модулируют иммунный ответ и другие адаптивные реакции организма [15]. По данным исследователей, оксидативный стресс играет важную роль в экспрессии PAI-1, отвечающего за процесс имплантации плодного яйца, а, кроме того, является независимым фактором тромбофилии, что может также повышать риск ПНБ [15, 17].

Известно, что во время беременности повышается нагрузка на печень в связи с необходимостью обезвреживания продуктов жизнедеятельности плода, мобилизации энергетических ресурсов, а также необходимостью усиления обменных процессов, что может приводить к нарушению функции органа, а также обострению хронических заболеваний печени, желчевыводящих путей и манифестации МС [18]. Формируется так называемый «порочный круг». Таким образом, хронические заболевания печени, приводящие к нарушению ее дезинтоксикационной функции и метаболическим нарушениям, являются одной из причин ПНБ в первом триместре беременности, что обусловлено высокой чувствительностью плодного яйца на эмбриональной стадии развития к эндогенным повреждающим факторам и развитием синдрома регенераторно-пластической недостаточности эндометрия [19].

**Цель исследования** – оценка состояния гепатопанкреатобилиарной системы у пациенток с ПНБ

## Материалы и методы

Обследовано 74 женщины в возрасте от 20 до 44 лет (средний возраст =  $32,5 \pm 1,13$ ). В I группу (n=53) включались пациентки с ПНБ (код МКБ N96), диагностированным согласно отраслевому стандарту № 572н от 12.11.2012, приложение 5 и рекомендациям ВОЗ (основная группа); во II группу (n=21) – пациентки с нормально протекавшей беременностью в анамнезе (контрольная группа).

Всем женщинам проводилось клиническое обследование, включающее стандартизированный опрос, биохимическое исследование крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), амилаза и липаза), липидограмма (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, коэффициент атерогенности), выявление нарушений углеводного обмена (глюкоза, определение уровня инсулина с

последующим вычислением индекса инсулинорезистентности (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) по формуле: [инсулин натощак (мЕд/мл)  $\times$  глюкоза натощак (ммоль/л)] / 22,5). УЗИ органов брюшной полости и эхохолестистография проводились на аппарате фирмы “ACUSON Antares” фирмы Siemens Medical Solution. Для определения функциональной активности желчного пузыря, пациенту давали желчегонный завтрак (ксилит 20 г), с последующими УЗИ и оценкой сократимости желчного пузыря до и после введения ксилита. После использования стандартного холекинетического завтрака контрольные УЗИ проводились через каждые 15 минут трижды (до 45 мин), подсчитывалось уменьшение объема желчного пузыря по сравнению с исходными данными, и проводился расчет скорости опорожнения желчного пузыря.

## Результаты исследования и обсуждение:

Большое разнообразие соматических заболеваний в анамнезе у обследованных пациенток проявлялось наличием клинических симптомов различных патологических состояний, выявляемых при объемном обследовании (таблица 1).

ИМТ у обследованных женщин преимущественно был в пределах нормы; у 13,5 %, диагностировалось ожирение (ИМТ>30,0), без достоверной разницы между группами и только у одной пациентки с ИМТ=17,0 была выявлена белково-калорийная недостаточность. В то же время одинаково часто (67,92 % и 61,90 %;  $p>0,05$ ) в обеих группах выявлялись признаки гиповитаминоза (ломкость ногтей, тусклость волос, сухость кожи, кариес и др.). Одинаково часто в обеих группах обнаруживались

повышение или понижение артериального давления (АД), варикозное расширение вен нижних конечностей. Признаки атопического дерматита, одной из причин которого является колонизация патогенными микроорганизмами, у пациенток с ПНБ отмечались чаще, чем в группе сравнения. Изменения со стороны кожных покровов и слизистых в виде бледности кожи и слизистых оболочек, желтушности склер выявлены только у 3 женщин с ПНБ. Клинические признаки гастроэнтерологических заболеваний достоверно чаще встречались в группе с ПНБ: у большинства пациенток выявляли обложенность языка (92,45 % и 47,62 % соответственно), болезненность при пальпации в эпигастриальной (79,24 % и 33,33 % соответственно)

Симптом	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ожирение	7	13,20	3	14,28	10	13,51	>0,05
Белково-калорийная недостаточность	1	1,88	0	0	1	1,35	>0,05
Признаки гиповитаминоза	36	67,92	13	61,90	49	66,22	>0,05
Бледность кожи и слизистых оболочек	3	5,66	0	0	3	4,05	>0,05
Атопический дерматит	16	30,19	2	9,52	18	24,32	<0,05
Повышение АД (>130/85)	8	15,09	2	9,52	10	13,51	>0,05
Снижение АД (<100/60)	4	7,55	2	9,52	8	10,81	>0,05
Желтушность склер	3	5,66	0	0	3	4,05	>0,05
Обложенность языка	49	92,45	10	47,62	59	79,73	<0,05
Болезненность в эпигастрии при пальпации	42	79,24	7	33,33	49	66,22	<0,05
Болезненность в правом подреберье	45	84,90	9	42,86	54	72,97	<0,05
Болезненность в пилоро – дуоденальной зоне	41	77,35	7	33,33	48	64,86	<0,05
Болезненность в гипогастрии	43	81,13	10	47,62	53	71,73	<0,05
Гепатомегалия	8	15,09	2	9,52	10	13,51	<0,05
Живот безболезненный	8	15,09	11	52,38	19	25,68	<0,05
Варикозное расширение вен нижних конечностей	9	16,98	3	14,28	12	16,22	>0,05

**Таблица 1**  
Клинические показатели у обследованных пациенток (n,%).

**Таблица 2**  
Биохимические показатели сыворотки крови у обследованных женщин (M±m).

Биохимические показатели	I группа n=53	II группа n=21	P
Общий белок, г/л	73,47±6,42	71,81±9,72	>0,05
Коэффициент альбумины/глобулины	1,51±0,41	1,63±0,30	>0,05
Альбумины, г/л	59,92±6,14	61,13±4,28	>0,05
Альфа 1 глобулины,%	2,97±0,66	3,03±0,89	>0,05
Альфа 2 глобулины,%	9,34±0,91	9,73±1,84	>0,05
Бетта глобулины,%	11,94±0,87	11,36±1,76	>0,05
Гамма глобулины,%	14,92±1,16	14,66±3,51	>0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	5,61±0,45	4,65±0,41	<0,05
Инсулин, мкЕд/мл	20,65±5,69	11,19±2,31	<0,05
НОМА -IR индекс	5,14±4,36	2,31±0,20	<0,05
Амилаза, ЕД/мл	83,85±9,15	52,26±6,22	<0,05
Общ холестерин, ммоль/л	4,98±0,65	3,28±0,68	<0,05
β-липопротеиды, ЕД	36,02±2,06	24,71±6,68	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,09±0,32	0,75±0,20	<0,05
Холестерин β-липопротеидов, ммоль/л	3,39±0,98	2,16±0,33	<0,05
Холестерин α-липопротеидов, ммоль/л	1,02±0,55	1,11±0,39	<0,05
Коэффициент атерогенности, ЕД	3,74±1,8	1,92±0,71	<0,05
АЛТ, мкмол/л.ч.	0,61±0,02	0,29±0,02	<0,05
АСТ, мкмол/л.ч.	0,79±0,05	0,44±0,05	<0,05
ГГТП, Ед/л	18,29±0,41	12,61±1,23	<0,05
ЩФ, ЕД/л	362,25±56,42	163,52±48,33	<0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	16,07±4,81	14,89±5,96	>0,05

**Таблица 3**  
Результаты ультразвукового исследования у обследованных пациенток (n,%).

Признак	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Увеличение печени	8	15,09	2	9,52	10	13,51	<0,05
Признаки стеатоза печени	7	13,20	1	4,75	8	10,81	<0,05
Изменение формы желчного пузыря	29	54,72	5	23,81	34	45,94	<0,05
Увеличение желчного пузыря	7	13,20	1	4,75	8	10,81	<0,05
Утолщение стенок желчного пузыря	12	22,64	1	4,75	13	17,57	<0,05
Сладж в желчном пузыре	16	30,19	2	9,52	18	24,32	<0,05
Камни в желчном пузыре	4	7,55	1	4,75	5	6,76	>0,05
Удаленный желчный пузырь	2	3,77	0	0	2	2,70	>0,05
Изменение экзогенности поджелудочной железы	7	13,20	3	14,28	10	13,51	>0,05
Изменение экоструктуры поджелудочной железы	5	9,43	0	0	5	6,76	<0,05
Увеличение селезенки	1	1,88	0	0	1	1,35	>0,05

**Таблица 4**  
Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря у обследованных больных (M±m).

Показатели	I группа n=53	II группа n=21	P
Исходный объем желчного пузыря, мл	131,11±4,62	73,44±2,35	<0,05
Время максимально регистрируемого сокращения желчного пузыря, мин.	86,24±0,56	42,41±0,22	<0,05
Степень максимального сокращения желчного пузыря,%	33,08±0,52	48,38±0,12	<0,05
Относительная скорость желчевыведения,%/мин.	0,43±0,05	0,81±0,03	<0,05

и пилоро-дуоденальной областях (77,35 % и 33,33 % соответственно), в правом подреберье (84,90 % и 42,86 % соответственно) и гипогастрии (81,13 % и 47,62 % соответственно) и гепатомегалию по Курлову (15,09 % и 9,52 % соответственно). Во II группе достоверно реже пальпация живота оказалась безболезненной. Эти данные сопоставимы с жалобами, которые предъявляли обследованные женщины.

Клинические анализы крови выявили гипохромную микроцитарную анемию у трех женщин с ПНБ. Клинические анализы мочи у всех обследованных были в пределах нормы. Только у двух женщин с ПНБ в анализах кала выявлялись цисты лямблий (3,77 % и 0 %;  $p > 0,05$ ). Кроме того, у женщин с ПНБ на фоне превалирования гастроэнтерологических жалоб, копрологически чаще выявлялись признаки нарушения пищеварения: синдром дефицита желчи (49,05 % и 14,28 %,  $p < 0,05$ ), панкреатический копрологический синдром (7,55 % и 0 %,  $p < 0,05$ ).

Биохимические показатели сыворотки крови у обследованных больных представлены в *таблице 2*. Как следует из таблицы, показатели общего белка, протеинограммы и уровень общего билирубина в обследованных группах не имели существенных различий. В то же время показатели углеводного обмена имели существенные особенности в группе с ПНБ: достоверно выше был уровень глюкозы натощак, инсулина и НОМА-IR индекс. Имелись также различия в показателях холестерина обмена; у женщин с ПНБ преобладали атерогенные фракции липопротеидов, выше был индекс атерогенности.

Уровень печеночных ферментов, свидетельствующих о наличии синдрома цитолиза и синдрома холестаза, также был выше у женщин с ПНБ, что согласуется с высокой частотой выявления клинических признаков поражения печени в нашем исследовании. Так уровень АЛТ в I группе составил  $0,61 \pm 0,02$ , а во II –  $0,29 \pm 0,02$ , уровень АСТ –  $0,79 \pm 0,05$

и  $0,44 \pm 0,05$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень ГГТП в I группе –  $18,29 \pm 0,41$ , во II –  $12,61 \pm 1,23$ , а уровень ЩФ –  $362,25 \pm 56,42$  и  $163,52 \pm 48,33$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Хотя ни у одной пациентки при обследовании не выявлена гиперферментемия, средний уровень амилазы в сыворотке крови у женщин с ПНБ был выше, чем в группе сравнения.

Т.о., по полученным данным, у женщин с ПНБ определяется тенденция к нарушению гликемического профиля и жирового обмена на фоне сопутствующей гастроэнтерологической патологии.

Преобладание патологии гепатопанкреатобилиарной системы при ПНБ подтверждено УЗИ органов брюшной полости у обследованных женщин (*таблица 3*). Это исследование выявило в основной группе у 15,09 % женщин изменение размеров печени, у 13,2 % – структуры печени по типу стеатоза, характерных для НАЖБП, у 54,72 % – изменения формы желчного пузыря, у 13,2 % – увеличение размеров желчного пузыря, у 22,64 % – утолщение его стенок, у 30,19 % – осадок в желчном пузыре, что достоверно выше, чем в контрольной группе. Частота выявления камней в желчном пузыре была одинакова в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Холестеэктомия по поводу желчнокаменной болезни была произведена только у двух женщин с ПНБ, но достоверных различий с группой сравнения не получено. Суммарно же (сладж в желчном пузыре, конкременты и удаленный желчный пузырь) желчнокаменная болезнь выявлялась у пациенток с ПНБ чаще, чем в группе сравнения (41,51 % и 14,27 %,  $p < 0,05$ ).

Оценка моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря у обследованных больных представлена в *таблице 4*. Как следует из таблицы, у женщин с ПНБ отмечалось значительное нарушение всех показателей, в том числе снижение скорости желчевыделения. Данные результаты свидетельствуют о преобладании в основной группе гипомоторной дисфункции желчного пузыря.

## Заключение

Результаты, полученные в ходе лабораторно-инструментального обследования, показали, что в группе пациенток с ПНБ преобладают изменения печеночных проб, липидного и углеводного обменов, гепатомегалия с признаками стеатоза печени,

изменения состояния и содержимого желчного пузыря с нарушением его функции. Вышеуказанные данные подтверждают мнение о влиянии патологии гепатобилиарной системы на развитие ПНБ, как изолированно, так и в рамках МС.

## Литература

1. Доброхотова Ю.Э. Актуальные вопросы невынашивания беременности. – М., 2007. – 96. – с. 3.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 62–65.
3. Allison JL, Schust DJ Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2009. – Vol. 16(6). – P. 446–50
4. Holly B Ford, Danny J Schust. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy // Rev Obstet Gynecol. – 2009. – Vol. 2(2). – P. 76–83.
5. Вдовиченко Ю.П. Профилактика невынашивания и недонашивания у женщин старших возрастных групп с патологией печени и желчевыводящих путей // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 50–52.
6. Нагорная В.Ф. Структура причин невынашивания беременности в Одесской области // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 58–62.
7. Лоскутова И.В., Бичевская Р.Г., Германов В.Т. Функциональная активность печени и желчевыводящих путей у женщин с обычным невынашиванием. Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології. – Издательство Государственное заведение Луганский государственный медицинский университет. – 2009. – С. 482–488.
8. Савельева И.В. Беременность и метаболический синдром: состояние проблемы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 2. – С. 28–31.
9. Wannamethee S. G., Lowe G. D. O., Shaper A. G., Rumley A., Lennon L., Whincup P. H. Insulin resistance, haemostatic and inflammatory markers and coronary heart disease risk factors in type 2 diabetes with and without coronary heart disease // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 1557–65.
10. Звенигородская, Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.А. Звенигородская, Л.Б. Лазебник. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.
11. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Привычное невынашивание беременности. Методическое пособие для врачей акушеров-гинекологов. – М., 2008. – 44 с. 172
12. Balkwill F. Cytokine Cell Biology. – Oxford University Press, Oxford, England, 2001. – 272 p.
13. Mohamed A. K., Bierhaus A., Schiekofler S. et al. The role of oxidative stress and NF-kB activation in late diabetic complications // BioFactors. – 1999. – Vol. 10. – P. 157–167.
14. Méndez-Sánchez N., Arrese M., Zamora-Valdés D., Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // Liver Int. – 2007. – Vol. 27. – P. 423–33.
15. Mandang S., Manuelpillai U., Wallace E. M. Oxidative stress increases placental and endothelial cell activin A secretion // J. Endocrinol. 2007. – Vol. 192.-P. 485–493.
16. Chekanina L. I. Measures pregravidarum training and antenatal care for women living in rural areas. // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. -Т. 7. № 2. – С. 134–140.
17. Макацария А.Д., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины // Consilium medicum. – 2006. – № 8 (6). – С. 35–41
18. Кравченко Е.Н., Марковская О.А. К вопросу о холестатическом гепатозе беременных. – Мат-лы XII Российского форума «Мать и дитя». – М., 2012. – с. 99–100.
19. Holly B Ford, Danny J Schust. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy // Rev Obstet Gynecol. – 2009. – Vol. 2(2). – P. 76–83.