

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Кафедра Перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета
Заведующий кафедрой: ДМН, профессор Цхай В. Б.



РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:
ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
(ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ)

Выполнил: клинический ординатор кафедры
перинатологии, акушерства и гинекологии
лечебного факультета **Иптышев А. М.**

Проверил:

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.....	4
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	6
ДИАГНОСТИКА	8
ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ	9
ПРОГНОЗ.....	11
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	13
СПИСОК ИСТОЧНИКОВ.....	14

ВВЕДЕНИЕ

Плацентарная недостаточность (ПН) — это сложный клинический синдром, обусловленный морфологическими и функциональными изменениями в плаценте, в основе которых лежат патологические изменения в плодово-плацентарном и/или маточно-плацентарном комплексах с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, обеспечивающих нормальный рост и развитие плода, а также приспособление организма женщины к беременности. Понятие о плацентарной недостаточности, а также суть этого явления были и остаются нерешенными.

ПН является одним из наиболее распространенных осложнений беременности. Несмотря на успехи современного акушерства и перинатологии, она занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. ПН также является одной из наиболее частых причин нарушения адаптации новорожденных. Плацентарная дисфункция, в свою очередь, служит основной причиной внутриутробной гипоксии, синдрома задержки роста плода (ЗРП), обуславливая высокую заболеваемость новорожденных. Частота ПН составляет 49% в структуре акушерских осложнений.

До настоящего времени отсутствует единство взглядов на ведение беременных с данным осложнением, особенно с точки зрения состояния фетоплацентарной системы. Дискутируется вопрос о лечении, сроках и методах родоразрешения беременных. Актуальным остается изучение адаптационных и компенсаторных изменений в плаценте на ультраструктурном уровне с последующей разработкой подходов к коррекции этих процессов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Синдром ПН имеет мультифакториальную природу.

Степень и особенности влияния патологических факторов и состояния беременной на плаценту и плод зависят не только от срока гестации, но и от сохранности компенсаторно-приспособительных механизмов в фетоплацентарной системе.

По отношению к плаценте выделяют **эндогенные и экзогенные** причины возникновения ПН:

- **Эндогенные причины** — это различные варианты нарушения плацентации и созревания ворсин, при которых может развиваться сосудистая и ферментативная недостаточность, что приводит к формированию первичной ПН.
- **Экзогенные причины** — значительное число разнообразных факторов, действие которых приводит к нарушению маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков, что приводит чаще всего к вторичной ПН.

Одним из наиболее значимых патогенетических звеньев, приводящих к развитию ПН, является недостаточность инвазии цитотрофобласта, которая может возникать в результате:

- **Патологии трофобласта** (генетические факторы);
- **Неполноценной децидуальной реакции** (истощение рецепторного аппарата, травмы базальной мембраны и миометрия, аномалии развития и опухоли матки, эндокринная патология, хронический эндометрит);
- **Патологии эндотелия сосудов плацентарного ложа** (системная сосудистая патология, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания).

Выделяют следующие факторы риска развития ПН:

- **Социально-бытовые факторы:** возраст матери более 30 и менее 18-ти лет, недостаточное питание, тяжёлый физический труд, психоэмоциональные перегрузки, наличие профессиональных вредностей, курение, употребление алкоголя и наркотиков;
- **Экстрагенитальные заболевания:** заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, лёгких, болезни системы крови, СД;
- **Акушерско-гинекологические факторы:**
 - Анамнестические (нарушение менструальной функции, бесплодие, невынашивание беременности, рождение недоношенных детей);
 - Гинекологические (аномалии половой системы, миома матки);
 - Акушерские и экстрагенитальные заболевания во время настоящей беременности (гестоз, угроза прерывания беременности, многоплодие, аномалии расположения и прикрепления плаценты, инфекции, в том числе урогенитальные, АФС, аллоиммунные цитопении);
 - Врождённая и наследственная патология у матери или плода;
- **Внешние факторы:** ионизирующее излучение, физические и химические воздействия, в том числе лекарственных средств.

К наиболее значимым факторам риска развития ПН относят гестоз и сочетание беременности с экстрагенитальной патологией, сопровождающейся поражением сосудов. Различные этиологические

факторы, воздействуя на разных этапах развития и функционирования плаценты, в итоге вовлекаются в общий патогенетический механизм, приводящий к развитию синдрома ПН, одним из основных проявлений которого рассматривают нарушение плацентарного кровообращения — основной функции плаценты.

В зависимости от степени выраженности и соотношения между изменениями на всех уровнях установлены следующие фазы ФПН (В. Е. Радзинский, 1992):

1. Компенсированная - характеризуется стимуляцией всех видов адаптационно-гомеостатических реакций, обеспечивающих работу плаценты в фазе устойчивой гиперфункции, что отмечают при ПН, обусловленной пролонгированной беременностью, легкими формами кратковременно протекающего гестоза, нарушением липидного обмена, хроническим пиелонефритом;

2. Субкомпенсированная - характеризуется снижением уровня адаптационных реакций по сравнению с нормой, извращением в наборе рибосом, активизацией гликолитических процессов, повышением уровня липидов, снижением гормональной функции. Указанные изменения отмечают при перенашивании беременности, длительном течении легких форм поздних гестозов, гипертонической болезни I-II стадии и при ревматических пороках сердца с признаками нарушения кровообращения;

3. Декомпенсированная (в течение 1-2 суток) - характеризуется преобладанием дисрегуляторных процессов, срывом иерархической регуляции, появлением множественных обратных связей между молекулярными, клеточными и тканевыми звеньями гомеостаза, но без их последующей реализации, что приводит к срыву компенсации. Эта фаза быстро развивается при слабости родовой деятельности, сочетанных гестозах.

Учитывая, что ПН – мультифакториальное осложнение, не всегда возможно установить какую-либо конкретную причину формирования данного состояния.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническое течение ПН обусловлено:

- основной патологией, при которой она развилась;
- интенсивностью, длительностью и характером воздействия повреждающих факторов;
- стадией развития плода и плаценты;
- сроком беременности;
- степенью выраженности адаптационно-компенсаторных возможностей системы «мать–плацента–плод»;

Клиническими признаками ПН на ранних сроках беременности являются:

- начавшийся самопроизвольный аборт;
- неразвивающаяся беременность;
- аномальное расположение плаценты;

ПН разделяется на острую и хроническую. В основу такого деления положены:

- Выраженность инволютивно-дистрофических изменений (нарастает)
- Компенсаторно-приспособительные реакции (уменьшаются)
- Нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков (ухудшаются)
- Признаки гипоксии плода (нарастают)
- Задержка развития плода

Острая ПН - наиболее ярким проявлением острой ПН на более поздних сроках является острая гипоксия плода, возникшая в связи с нарушением дыхательной и транспортной функций плаценты. Типичная клиническая картина острой ПН наблюдается при преждевременной отслойке плаценты.

Хроническая ПН - длительно протекающая, может развиваться в различные сроки беременности; хроническая ПН может быть компенсированной, субкомпенсированной, декомпенсированной.

Клиническая картина ХПН проявляется в нарушениях основных функций плаценты:

- При изменении дыхательной функции в основном отмечают симптомы гипоксии плода: вначале повышенная (беспорядочная) двигательная активность плода, затем ее уменьшение или полное отсутствие.
- Нарушение трофической и дыхательной функции плаценты проявляется формированием СЗРП.
- Отражением нарушений защитной функции плаценты при ослаблении плацентарного барьера является внутриутробное инфицирование под действием проникающих через плаценту патогенных микроорганизмов. Возможно также проникновение через плацентарный барьер различных токсичных веществ, также оказывающих на плод повреждающее действие.
- Изменение синтетической функции плаценты сопровождается дисбалансом уровня вырабатываемых ею гормонов и снижением синтеза белков, что проявляется СЗРП, внутриутробной гипоксией.

- Гемодинамические нарушения снижают газообмен между организмом матери и плода, что затрудняет поступление к плоду кислорода, питательных веществ, выведение продуктов метаболизма, а также способствует нарастанию гипоксии плода.
- Нарушение эндокринной функции плаценты может приводить и к перенашиванию беременности.
- При нарушении выделительной функции плаценты и околоплодных оболочек отмечается маловодие.

Объективные клинические проявления ХПН – СЗРП, признаки гипоксии плода (нарушение кровотока, нарушение сердечного ритма, ранний пассаж мекония), а также маловодие.

На основании клинико-морфологической картины выделяют **первичную и вторичную ПН**.

Первичная ПН возникает в ранние сроки беременности (до 16 недель) при формировании плаценты (имплантация, эмбриогенез, плацентация) под влиянием различных неблагоприятных факторов (генетические, эндокринологические, инфекционные и т.д.). Анатомически это проявляется изменениями в строении, расположении в матке и прикреплении плаценты, а также дефектами васкуляризации и нарушениями созревания ворсинок хориона. Первичная ПН сопровождается врожденными пороками развития и неразвивающуюся беременность. Клинически это проявляется симптомами угрожающего или самопроизвольного выкидыша в ранние сроки беременности.

Вторичная ПН развивается во второй половине беременности (после 16 недели) на фоне уже сформировавшейся плаценты и возникших осложнений гестационного процесса.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ПН, выявление характерных клинических симптомов не представляют трудности, однако диагноз устанавливается тогда, когда проведение терапии и улучшение перинатальных исходов становится практически невозможным.

Куда более затруднительно выявить признаки ПН на доклиническом этапе. Диагностика ХПН в основном опирается на результаты ультразвукового исследования (УЗИ), хотя заподозрить эту патологию можно и при наружном акушерском обследовании (отставание высоты стояния дна матки от сроковой нормы, отсутствие прироста высоты дна матки в динамике).

По результатам УЗИ можно с высокой достоверностью оценить размеры плода и количество околоплодных вод. Функциональное состояние плода позволяют оценить кардиотокография и биофизический профиль плода. Состояние гемодинамики в системе «мать–плацента– плод» характеризуют кривые кровотока, зафиксированные при помощи доплерометрии.

С учетом многофакториальной этиологии и патогенеза ПН ее диагностика должна быть ориентирована на комплексное обследование пациентки. Разнообразие патологических состояний, приводящих к развитию ПН, усиливает значение своевременной диагностики нарушений во внутриутробном состоянии плода и правильной оценки их тяжести для снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

- 1) При сборе анамнеза выявляют данные, относящиеся к материнским, плодовым или плацентарным факторам риска развития ПН.
- 2) При сборе жалоб могут обращать внимание на себя признаки гипоксии плода: от бурных шевелений до полного их отсутствия.
- 3) При наружном акушерском исследовании можно обнаружить признаки ЗРП, если таковой процесс имеется: несоответствующая ВДМ сроку беременности, малая ОЖ, низкая ПМП.
- 4) В родах при излитии околоплодных вод можно наблюдать их зелеными, мекониальными, что является признаком гипоксии плода.

Из дополнительных методов диагностики помогут УЗИ, доплерометрия кровотоков, КТГ:

- При УЗИ выявляется отставание роста плода, снижение толщины, преждевременное созревание и кистозные изменения плаценты, маловодие (ИАЖ менее 8-5 см, ВК менее 2 см).
- При доплерометрии кровотока в системе мать-плацента-плод выделяют следующие степени гемодинамических нарушений:
 - I степень - нарушение маточно-плацентарного (А) или плодово-плацентарного кровотока (Б);
 - II степень - нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока;
 - III степень – централизация плодово-плацентарного кровотока, нарушение маточного кровотока;
 - IV степень - критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (нулевой или реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины и/или аорте);
- При кардиотокографии выявляются признаки острой или хронической гипоксии плода: тахикардия или брадикардия, низкая вариабельность ритма, децелерации.

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ

При ведении пациенток с диагнозом ПН стоит придерживаться шести основных принципов:

1. Лечение сопутствующей экстрагенитальной и акушерской патологии.
2. Общегигиенические мероприятия.
3. Улучшение маточно-плацентарного кровотока
4. Улучшение метаболизма в плаценте, профилактика и лечение нарушений метаболизма у плода и матери.
5. Своевременное и адекватное родоразрешение.

1. Лечение сопутствующей экстрагенитальной и акушерской патологии (гестозы, угроза невынашивания, перенашивание беременности, резус-конфликт и др.).

2. Общегигиенические мероприятия: устранение физических и эмоциональных нагрузок, соблюдение рационального режима труда и отдыха, включение в рацион питания продуктов, содержащих большое количество белка.

3. Улучшение маточно-плацентарного кровотока:

- расслабление мускулатуры матки,
- нормализация сосудистого тонуса,
- улучшение реологических и коагуляционных свойств крови.

С целью улучшения кровотока в маточно-плацентарном звене используются различные группы препаратов:

а) Токोलитические препараты из группы β -адреномиметиков (гинипрал, партусистен, бриканил, ритодрин, алупент, дилатол). Воздействуя на β_2 -адренорецепторы миометрия, они способствуют расслаблению маточной мускулатуры. Небольшие дозы препаратов, не вызывая изменения системного давления, снижают сопротивление сосудов на уровне артериол, тем самым улучшая маточно-плацентарный кровоток. Максимально быстрый лечебный эффект удается достигнуть при внутривенном введении препаратов, затем целесообразен переход на пероральные формы. Для внутривенного введения используют 5 мл (25 мкг) гинипрала или партусистен в дозе 0,5 мг в 500 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 10-30 кап/мин. Перед окончанием инфузии начинают пероральный прием препарата (гинипрал по 0,5 мг или партусистен по 5 мг 4-6 раз в сутки).

При использовании β -адреномиметиков возможны побочные эффекты: тахикардия, гипотония, тремор пальцев рук, озноб, тошнота, рвота, головная боль, повышенная возбудимость. Осторожно следует назначать эти препараты со стероидными гормонами, диуретиками, дигиталисом. С целью уменьшения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы за 15 минут до введения β -адреномиметиков можно назначать верапамил (син.: изоптин)). Использование спазмолитиков в комплексной терапии также способствует уменьшению побочных эффектов. Кроме того, выраженность нежелательных реакций минимальна при использовании препаратов, обладающих селективной β_2 -симпатической активностью (ГИНИПРАЛ), поэтому в настоящее время их использование предпочтительнее.

Препараты ряда β -адреномиметиков противопоказаны при преждевременной отслойке и предлежании плаценты, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, тиреотоксикозе и сахарной диабете.

б) Вазоактивные препараты: спазмолитики и сосудорасширяющие (2% раствор папаверина 1-2мл в/м, но-шпа 2 мл в/м, 2,4% раствор эуфиллина 10 мл в/в, теofilлин 0,1-0,2 г внутрь 3-4 раза; ксантинола никотинат 15 мг 3 раза в день).

в) Препараты, влияющие на реокоагуляционные свойства крови: низкомолекулярные декстраны (реополиглюкин 400 мл в/в капельно 3-5 инфузий), антиагреганты (трентал 100 мг внутривенно на реополиглюкине в течение 5-7 дней, затем таблетированные формы; курантил по 25 мг внутрь за час до еды 3 раза в день), антикоагулянты (гепарин по 5-10 тыс. ЕД внутривенно на реополиглюкине с переходом на подкожный способ введения). Учитывая выраженное влияние этих препаратов на систему гемостаза, необходимо регулярно контролировать свертываемость крови.

г) Эстрогенные гормоны (сигетин 1-2% раствор 2-4 мл в 20 мл 40% раствора глюкозы внутривенно, эстрадиол дипропионат 20 тыс. ЕД внутримышечно) обладают кратковременным эффектом из-за быстрого выведения из организма. Для увеличения продолжительности терапевтического эффекта их сочетают с гепарином, β -адреномиметиками.

4. Улучшение метаболизма в плаценте, профилактика и лечение нарушений метаболизма у плода и матери.

В связи с тем, что при плацентарной недостаточности происходит нарушение метаболических процессов в организме матери и плода, в комплекс терапевтических мероприятий необходимо включать препараты, нормализующие биоэнергетику клетки и биосинтетические процессы. Эти препараты назначаются поочередно комплексами по 10-12 дней с 2-3 недельными перерывами. Метаболическую коррекцию можно включать в систему подготовки женщины к беременности соответственно фазам менструального цикла.

а) К препаратам *1 комплекса* относятся кофакторы и субстраты ключевого звена цикла Кребса, нормализующие процессы биоэнергетики на клеточном уровне: кокарбоксилаза (50-100 мг/сут.), рибофлавин-мононуклеотид, липоевая кислота, пантотенат кальция, б-токоферола ацетат, актовегин.

б) Препараты *2 комплекса* стимулируют внутриклеточную регенерацию, синтез нуклеиновых кислот и белка, нормализуют процессы ана- и катаболизма на лейкоцитарном уровне, участвуют в регуляции окислительного фосфорилирования, белкового и липидного обмена, повышают защитные и стимулирующие свойства гепатоцитов: рибоксин, оротат калия, пиридоксальфосфат, фитин, актовегин.

в) Использование троксевазина (содержит флавоноиды) позволяет улучшить микроциркуляцию на уровне капилляров, нормализовать окислительно-восстановительные реакции, препарат обладает противовоспалительным действием и противодействует окислению аскорбиновой кислоты и адреналина в организме.

г) Для нормализации кровообращения и метаболизма головного мозга плода назначается инстенон. Инстенон - трехкомпонентный препарат, активирующий лимбико-ретикулярные структуры мозга, стимулирующий анаэробное окисление, препарат способствует увеличению перфузионного давления в сосудах и оптимизирует процессы метаболизма. С целью лечения инстенон вводится внутривенно капельно 2 л в 250 мл физиологического раствора в течение 3 дней, затем в течение 6 дней инстенон-форте по 1 таблетке 3 раза в день. При ВЗРП пероральный прием препарата целесообразно продолжить до 10 дней.

д) Непосредственное воздействие на клеточный обмен путем повышения поступления и утилизации кислорода и глюкозы достигается при применении актовегина. Кроме того, этот препарат активизирует ферменты окислительного фосфорилирования, повышает толерантность тканей к гипоксии, стимулирует ангиогенез (образование новых капилляров). С лечебной целью назначают внутривенное капельное подведение 80-160 мг (2-4 мл) актовегина в 200 мл 5% глюкозы в течение 5-10 дней с

последующим переходом на пероральный прием препарата. Актовегин-драже пролонгированного действия содержит 200 мг актовегина, назначается по 1 -2 драже в сутки на 10-20 дней. При необходимости терапию актовегином можно продолжать более длительное время.

е) Для улучшения процессов ана- и катаболизма используют растворы аминокислот: инфезол, левамин по 400 мл внутривенно капельно.

ж) Назначение эссенциальных фосфолипидов в сочетании с витаминами (эссенциале) для нормализации обменных процессов на уровне митохондрий, как правило, проводится при выраженной плацентарной недостаточности, проявляющейся задержкой развития плода. Предпочтителен внутривенный путь подведения: 5 мл в физрастворе капельно через день 3-5 введений.

5. Выбор времени и способа родоразрешения определяется:

- сроком гестации,
- наличием или отсутствием хронической гипоксии плода,
- степенью внутриутробной задержки развития плода,
- наличием или отсутствием эффекта от терапии хронической гипоксии и ВЗРП,
- сопутствующей экстрагенитальной и акушерской патологией.

В случае, если отсутствует эффект от проводимого лечения при гипоксии плода или ВЗРП III степени, при появлении угрозы жизни и здоровью матери ввиду акушерских осложнений или экстрагенитальных заболеваний, производится досрочное родоразрешение беременной независимо от срока гестации.

При возникновении гипоксии плода в родах кроме ее лечения по приведенной выше схеме проводится адекватное обезболивание родов, лечение нарушений сократительной деятельности матки, использование антигипоксантов (актовегин, гутимин, седуксен, этимизол, оксибутиратнатрия). При неэффективности лечения - ускоренное родоразрешение, выбор способа которого зависит от конкретной акушерской ситуации и решается индивидуально.

ПРОГНОЗ

Прогноз благоприятный - при умеренных гемодинамических расстройствах в функциональной системе мать-плацента-плод и отсутствии ЗРП; сомнительный - при выраженных нарушениях гемодинамики и/или ЗРП 2-3 степени.

ПРОФИЛАКТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Профилактические мероприятия проводятся в амбулаторных условиях всем пациенткам с высоким риском развития плацентарной недостаточности. В группу риска относятся беременные с неблагоприятным акушерским анамнезом, гинекологическими и некоторыми экстрагенитальными заболеваниями (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, заболевания мочевыделительной системы и другие), осложненным течением данной гестации (аномалии расположения плаценты, угроза прерывания беременности, резус-сенсibilизация и т.д.).

Профилактические мероприятия следует проводить 12-14 дневными курсами трижды в течение беременности (до 12 недель, в 20-23 недели и 30-32 недели). Помимо правильно налаженного режима для и сбалансированного питания, коррекции соматических заболеваний и осложнений данной беременности, для профилактики плацентарной недостаточности следует назначать медикаментозные препараты: сосудорасширяющие препараты, токолитики (гинипрал по 0,5 мг 2 раза в сутки перорально, партусистен), средства, нормализующие метаболизм (актовегин - по 1-2 драже в сутки, кокарбоксилаза по 50 мг, аскорбиновая кислота 5% раствор 2-3 мл, 40% раствор глюкозы). При высоком риске развития плацентарной недостаточности с профилактической целью назначают инфузии актовегина (160 мг) на 250 мл 5% глюкозы в течение 5 дней с последующим приемом драже (200-400 мг). Пероральный прием актовегина продолжают в течение 10 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент проблема ПН в акушерстве является актуальной в силу своей распространенности и тяжести возможных последствий, однако, до сих пор не существует единой теории относительно этиологии и патогенеза ПН, что в значительной степени затрудняет прогнозирование, оценку степени тяжести и, соответственно, проведение профилактических мероприятий при данной патологии.

Не существует и общепринятого рутинного подхода к лекарственной терапии плацентарной недостаточности. Тем не менее при условии поставки диагноза на ранней стадии и обеспечения беременной адекватной дородовой помощи, ее последствия могут быть минимизированы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гиндер Максим Валерьевич ТРАКТОВКА ТЕРМИНА ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ // Новые импульсы развития: вопросы научных исследований. 2021. №2.
2. Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Татарова Н.А. Хроническая плацентарная недостаточность: клиника, диагностика и лечение. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020;20(6):32- 39.
3. Плацентарная недостаточность. Современный взгляд / Ю. Э. Доброхотова, Л. С. Джохадзе, П. А. Кузнецов, П. В. Козлов. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 64 с.
4. Савельева, Г. М. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. - 2-е изд. , перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 1080 с. (Серия "Национальные руководства").