

На правах рукописи

Фролова Наталья Алексеевна

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ МЕТОДА
ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ ВЫСОКОГО
РИСКА ПО ТЯЖЕЛЫМ ФОРМАМ ПЛАЦЕНТАРНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук
Тезиков Юрий Владимирович

Официальные оппоненты:

Панова Ирина Александровна - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел акушерства и гинекологии, заведующая отделом;

Авруцкая Валерия Викторовна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, амбулаторно-консультативное отделение, заведующая отделением.

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2016 г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « » _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Несмотря на успехи в изучении патогенеза преэклампсии (ПЭ), её прогнозировании, разработке диагностических критериев степени тяжести, лечении и профилактике, проблема далека от решения (Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Серов В.Н., 2014; Савельева Г.М. и соавт., 2015; Eiland E. et al., 2012). В последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты ПЭ в России (по данным Росстата 11,1% в 1991 г., 21,6% в 2005 г. и 18,4% в 2014 г.), особенно её тяжелых форм. В структуре причин материнской смертности ПЭ занимает стабильное 2-3-е место и является ведущим осложнением беременности, приводящим к неблагоприятным перинатальным исходам (Макацария А.Д. и соавт., 2015; Сухих Г.Т. и соавт., 2015; Тезиков Ю.В. и соавт., 2015). Многолетние углубленные исследования ведущих научно-педагогических российских и зарубежных школ показали, что в патогенезе большинства осложнений беременности функциональное состояние плаценты играет ключевую роль (Линева О.И. и соавт., 2003; Сидорова И.С. и соавт., 2015; Brosens I. et al., 2011; Cetin I. et al., 2011). Общими патофизиологическими механизмами формирования ПЭ и плацентарной недостаточности (ПН) являются плацентарная ишемия, эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция, оксидантный стресс, дисбаланс запрограммированной клеточной гибели и клеточной трансформации, нарушения цитокинового и гормонального профиля, иммунопатологические реакции плацентарного и системного характера, неэффективный энергообмен. Снижение плацентарной перфузии является ранним этапом системных изменений при ПЭ. Данное положение подтверждает детерминированность ПЭ морфофункциональными нарушениями в эмбрио(фето)плацентарной системе (Липатов И.С. и соавт., 2015; Радзинский В.Е. и соавт., 2015; Backes C.H. et al., 2011). В связи с единством патогенеза ПЭ и ПН, актуализирован поиск единых методов профилактики данных тяжелых осложнений гестации.

На данный момент ни одна из множества теорий о происхождении ПЭ не позволила разработать надёжные методы ее профилактики, так как они основаны на коррекции отдельных звеньев патогенеза и не затрагивают истинной причины (Айламазян Э.К. и соавт., 2014; Ходжаева З.С. и соавт., 2015; Lazdam M. et al., 2012). Исходя из вышесказанного, считаем целесообразной разработку эффективных методов профилактики ПЭ у беременных высокого риска по структурно-функциональным нарушениям фетоплацентарного комплекса (ФПК).

Степень разработанности темы исследования. Многие авторы (Липатов И.С., 1996; Мельников В.А., 2000; Тезиков Ю.В., 2001; Линева О.И. и соавт., 2003; Спиридонова Н.В., 2007; Игнатко И.В. и соавт., 2008; Шалина Р.И. и соавт., 2010; Савельева Г.М. и соавт., 2012; Сухих Г.Т. и соавт., 2012; Макацария А.Д. и соавт., 2013; Газиева И.А., 2014; Серов В.Н. и соавт., 2014; Сидорова И.С. и соавт., 2014; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Ходжаева З.С. и соавт., 2015; Caron N. et al., 2009; Villa P. et al., 2013; Mihael L., 2014; Samros A., 2015) указывают на различные способы профилактики ПЭ, однако, они являются медикаментозными и лишены персонализированного подхода к выбору превентивного агента, что исключает возможность воздействия на пусковые механизмы формирования нарушений в эмбриоплацентарной системе, так как превентивное действие запаздывает по отношению к главным гестационным событиям (нидация, плацентация, инвазия цитотрофобласта), предопределяющим последующее течение беременности, и влечет за собой фармакологическое воздействие на мать и плод. В изученной литературе мы не встретили данных о дифференцированном подходе к выбору профилактического агента ПЭ, о применении универсального регулятора гомеостаза – эндогенного карбогена, гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина в качестве превентивных средств ПЭ у беременных высокого риска по нарушенному формированию ФПК, начиная с прегравидарного этапа.

Цель исследования: разработка методов превентивной терапии преэклампсии у беременных высокого риска по декомпенсации плацентарной недостаточности и сравнение их эффективности с существующими методами для снижения медикаментозной нагрузки на мать и плод и улучшения гестационных исходов.

Задачи исследования:

1. Провести анализ частоты реализации преэклампсии у беременных группы высокого риска по декомпенсации плацентарной недостаточности, выявить общие механизмы формирования преэклампсии и плацентарной недостаточности.
2. Разработать немедикаментозный метод профилактики преэклампсии у беременных с высоким риском декомпенсированной плацентарной недостаточности с применением регулируемых дыхательных тренировок.
3. Оценить клиническую эффективность применения на догестационном этапе и в динамике беременности гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина в качестве метода превентивной терапии преэклампсии у беременных с высоким риском декомпенсации плацентарной недостаточности, имеющих привычное невынашивание в анамнезе и/или «компрометирующий» отцовский фактор.
4. Объективизировать результаты динамического лабораторно-инструментального контроля результативности превентивной терапии и исследовать уровень компенсаторных реакций в плацентах при различных методах профилактики преэклампсии.
5. Разработать математическую модель для повышения точности и стандартизации прогноза преэклампсии у беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности, получающих превентивное лечение.
6. Провести сравнительную оценку клинической эффективности различных методов профилактики преэклампсии у беременных с высоким риском декомпенсации плацентарной недостаточности с применением методологических стандартов доказательной медицины.
7. Разработать алгоритм дифференцированного подбора индивидуальных профилактических средств у беременных с высоким риском развития преэклампсии и декомпенсированной плацентарной недостаточности.

Научная новизна работы. Впервые научно обоснована возможность единого подхода к профилактике преэклампсии и плацентарной недостаточности (Патенты РФ на изобретение №2308299, №2313795).

Впервые у беременных с высоким риском декомпенсации плацентарной недостаточности показана профилактическая эффективность превентивной карбогенотерапии в отношении развития преэклампсии. Разработан дифференцированный подход к выбору метода превентивной монотерапии преэклампсии с применением немедикаментозного агента (эндогенный углекислый газ) с минимальной фармакологической нагрузкой на мать и плод (рац. предложение №324).

Впервые доказана высокая профилактическая эффективность применения гестагена дидрогестерона, начиная с прегравидарного этапа, с последующим использованием ангиопротектора диосмина в отношении преэклампсии и неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с высоким риском декомпенсации плацентарной недостаточности, имеющих привычное невынашивание в анамнезе и/или «компрометирующий» отцовский фактор (Патент РФ на изобретение №2575789, рац. предложение №323).

Предложены критерии контроля результативности мероприятий по профилактике преэклампсии у беременных с высоким риском тяжелых форм плацентарной недостаточности (Патент РФ на изобретение №2576241, рац. предложения №619, №620, №326).

Для повышения точности и стандартизации прогноза преэклампсии у беременных высокого риска, получавших превентивное лечение, разработана математическая модель.

Полученные данные позволили доказать общие механизмы формирования преэклампсии и плацентарной недостаточности и высокую эффективность дифференцированного подхода к выбору профилактического агента у беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности и преэклампсии.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Полученные результаты позволили повысить качество ведения беременных высокого риска по декомпенсации ПН и ПЭ и научно обосновать целесообразность дифференцированного подхода к выбору профилактических мероприятий при высоком риске реализации ПЭ, особенно ее тяжелых форм.

Практическое значение результатов исследования заключается в модернизации профилактики ПЭ у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН. На основании проведенного исследования предложен эффективный способ профилактики ПЭ у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН и наличием факторов дефицита эндогенного углекислого газа, заключающийся в использовании немедикаментозного метода - контролируемых дыхательных тренировок легкой гиперкапнией (карбогенопрофилактика).

У беременных группы высокого риска по ПЭ и тяжелым формам ПН с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором методом профилактики осложненного течения беременности может быть последовательное применение гестагена дидрогестерона на догестационном этапе и до 20 нед. беременности, затем ангиопротектора диосмина.

Предложенная математическая модель прогнозирования ПЭ у беременных высокого риска по нарушенному формированию ФПК позволяет достоверно оценивать риск развития ПЭ на фоне превентивного лечения.

Разработанный алгоритм подбора индивидуальных профилактических мероприятий у беременных с высоким риском реализации ПЭ и декомпенсированной ПН способствует снижению необоснованной фармакологической нагрузки на мать и плод, частоты развития ПЭ и тяжелых форм ПН, перинатальной заболеваемости и смертности, оптимизирует ведение данного контингента беременных.

Результаты исследования могут быть внедрены в процесс обучения студентов, интернов, ординаторов медицинских ВУЗов, включены в программу обучения по повышению квалификации врачей акушеров-гинекологов.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология работы основывается на изучении и структурировании данных отечественной и зарубежной литературы по вопросам патогенетических механизмов формирования ПЭ и ПН, подходам к профилактике данных гестационных осложнений, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с целью и задачами был разработан план выполнения этапов диссертационного исследования; выбран объект исследования (беременные высокого риска по декомпенсации ПН) и подобран комплекс современных методов исследования. В исследовании использованы методы: клиничко-статистический, лабораторные (иммуноферментный, иммунофлюоресцентный, фотоэлектроколориметрический, биохимический, определения уровня углекислого газа в крови, адгезивных, агрегационных свойств тромбоцитов, лейкоцитарных индексов), инструментальные (УЗИ, УЗДГ, КТГ), гистологическое исследование плацент. Расчет статистических данных, тестов клинической эпидемиологии, стандартов эффективности доказательной медицины и разработка математической модели проводились с использованием компьютерных программ.

Основные положения, выносимые на защиту:

➤ Реализация ПЭ у беременных группы высокого риска по тяжелым формам ПН связана с единством основных механизмов развития данных осложнений беременности, что подтверждают результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования в динамике беременности, математической обработки данных.

- Превентивная немедикаментозная монотерапия ПЭ у беременных с высоким риском развития тяжелых форм ПН и наличием факторов дефицита эндогенного углекислого газа возможна путем применения регулируемых дыхательных тренировок легкой гиперкапнией, начиная с прегравидарного периода.
- Профилактическая коррекция иммунологических и гормональных нарушений у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором с применением на периконцепционном этапе и в первой половине беременности дидрогестерона и ангиопротекторное воздействие диосмина во второй половине беременности повышает эффективность профилактики ПЭ, ее тяжелых форм, других больших акушерских синдромов и способствует благоприятным перинатальным исходам.
- Математическая модель прогнозирования позволяет оценить эффективность профилактических мероприятий в отношении ПЭ у беременных группы высокого риска декомпенсации ПН, повысить достоверность прогноза манифестации ПЭ.
- Дифференцированный подход к выбору метода профилактики ПЭ у женщин высокого риска улучшает гестационные и перинатальные исходы.

Апробация научных результатов. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на V съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2013); XV, XVI Всероссийских научных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2014, 2015); Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные технологии в современной медицине» (Самара, 2014); VII Всероссийской научной конференции «Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты» (Ростов-на-Дону, 2015); II Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» (Новосибирск, 2015); Всероссийской конференции молодых ученых «Аспирантские чтения» (Самара, 2015); научно-практической конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В. Д. Середавина (Самара, 2015); совещании биоэтического комитета при ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ (2014). Апробация работы состоялась на совместном заседании сотрудников кафедр акушерства и гинекологии №1, №2, ИПО СамГМУ, коллективов ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, ГБУЗ СО СГКБ №2 им. Н.А. Семашко, женских консультаций г.о. Самара (2016).

Личный вклад автора состоит в организации и проведении диссертационного исследования, клиническом обследовании 403 беременных женщин, оценке гестационных и перинатальных исходов; заборе биоматериала для иммунологических, биохимических, морфологических исследований; участии в лабораторных методах исследования крови и проведении ультразвукового обследования; разработке и внедрении профилактических методов; математической обработке полученных данных; составлении заявок на изобретения, рационализаторские предложения; оформлении научных статей; внедрении полученных результатов в практическое здравоохранение.

Соответствие заявленной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология по области исследования «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов». Работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России: «Клинические аспекты и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного здоровья семьи» (номер государственной регистрации: 01201053583).

Внедрение в практику. Материалы научного исследования используются в работе ГБУЗ СО СГП №1, ГБУЗ СО СГП №13, ГБУЗ СО СГП №15, ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, ГБУЗ СО СГКБ №2 им. Н.А. Семашко. Результаты исследования используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность

полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием достаточного объема клинического материала и современных методов исследования с применением критериев вариационной статистики и доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования. Текст диссертации написан аспирантом лично.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 20 научных работ, из них 8 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Получены 4 Патента РФ на изобретения, внедрены 5 рационализаторских предложений.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 197 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части, заключения, списка сокращений, списка литературы, содержащего 173 литературных источников: 121 отечественных и 52 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 44 таблицами, 30 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Организация научного исследования, методы исследования и профилактики

Соответственно поставленным задачам на догестационном этапе и в динамике беременности проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 373 женщин группы высокого риска по тяжелым формам ПН и 30 практически здоровых женщин с физиологическим течением гестации. Дизайн исследования представлен на рис.1. Исследование проведено в три этапа. В ходе **первого этапа** формировались I (основная) и II (контрольная) группы. В основную группу, для разработки методов профилактики ПЭ, были включены женщины высокого риска структурно-функциональных нарушений в эмбрио(фето)плацентарном комплексе (по декомпенсации ПН) и реализации ПЭ. Данный подход был обоснован, с одной стороны, единством механизмов формирования ПЭ и ПН, с другой стороны тем, что беременные со структурно-функциональными нарушениями в ФПК являются группой высокого риска по ПЭ (Mihael L., 2014). Отбор в I (основную) группу проводился с помощью прогностической шкалы факторов риска декомпенсации ПН (Стрижаков А.Н. и соавт., 2014). Критерии включения в основную группу: 7 и более баллов по прогностической шкале реализации тяжелых форм ПН; обращение за 2-3 месяца до планируемой беременности или ранняя постановка на учет по беременности; информированное добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов в научной печати. Критерии исключения: многоплодная беременность; тяжелая ЭГП; наследственные заболевания; инфекции, передаваемые половым путем; врожденные аномалии развития плода. Всего по прогностической шкале были отобраны 373 беременные женщины высокого риска по тяжелым формам ПН.

На втором этапе проводился дифференцированный подбор профилактического агента. Беременные I группы с высоким риском реализации тяжелых форм ПН и ПЭ, согласные на проведение превентивных мероприятий и отказавшиеся от них, в зависимости от имеющихся факторов риска декомпенсации ПН и профилактического средства, были распределены на следующие подгруппы: Ia – 75 женщин с нарушением с ранних сроков гестации сосудисто-тромбоцитарного звена получали низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) (Аспирин®Кардио, Bayer Consumer Care AG, Германия) по 75 мг, per os, 1 раз в день во время еды, проведено 3 курса по 5 недель профилактических мероприятий в сроки 12-16 нед., 22-26 нед., 32-36 нед.; Ib – 72 женщины с исходным магнием-дефицитным состоянием получали профилактическую монотерапию препаратом магния (Магне-В6®, Sanofi-Winthrop Industrie, Франция) в течение 3 курсов по 6 недель: первый курс – в 8-13 нед. (первые 2 недели в насыщающей дозировке по 6 табл./сутки, в

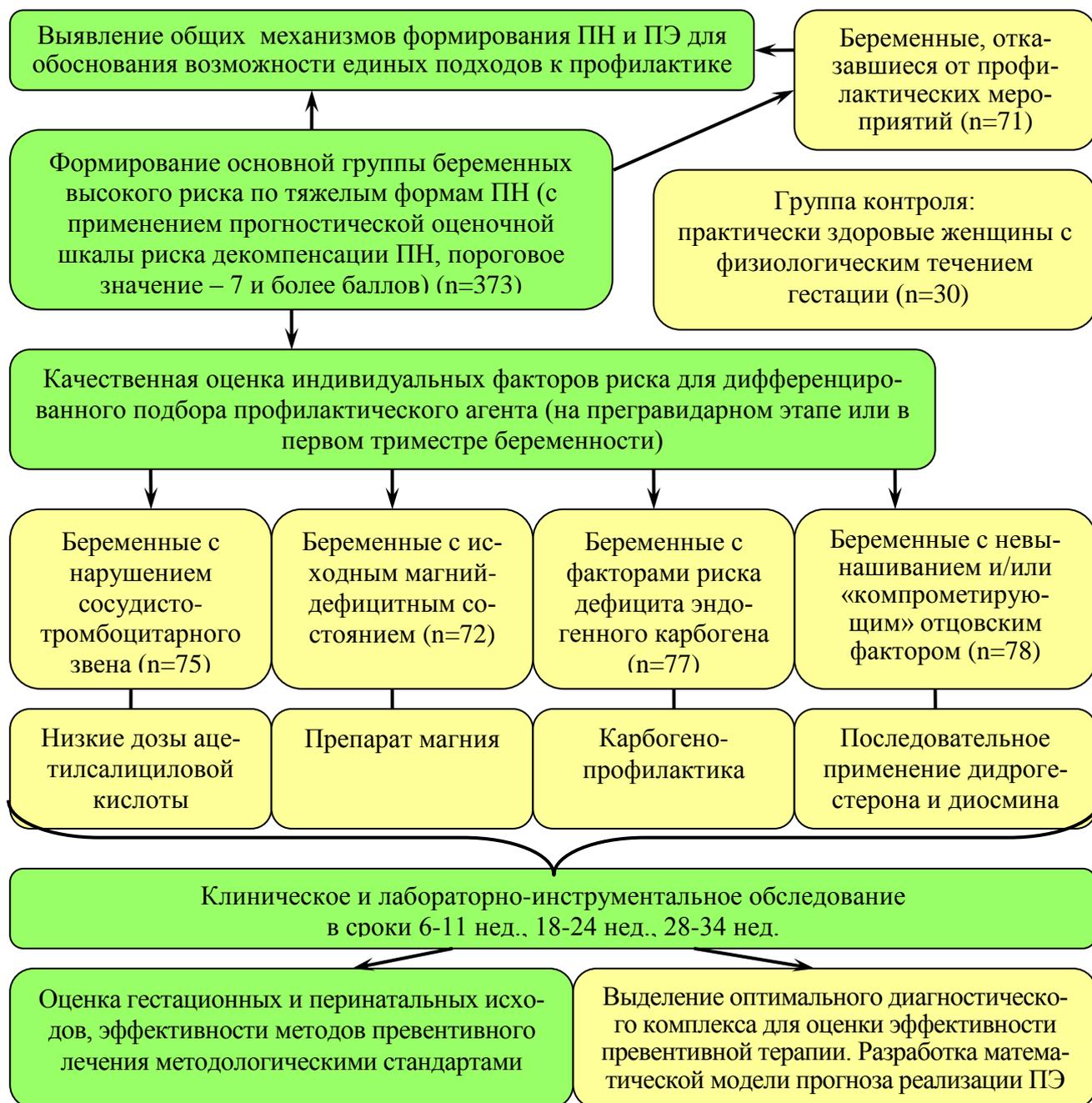


Рис. 1. Дизайн исследования.

последующем - в поддерживающей дозировке по 2 табл./сутки, per os, во время еды); второй и третий курс аналогично первому – в 18-23 и 28-33 нед.; Iв – 77 женщин с исходным дефицитом эндогенного карбогена и наличием факторов, предрасполагающих к снижению чувствительности дыхательного центра к углекислому газу, применяли регулируемые дыхательные тренировки (карбогенопрофилактика) путём дыхания через аппарат В.Ф. Фролова ТДИ-01 (ЕАН/ЮНИСКАН: 4903915000019, патент №1790417, разрешение МЗ РФ №311) в течение 30 минут 1 раз в сутки после пробуждения, натощак, за столом, дыхание только через рот, всего проведено 4 курса с интервалом 4 недели: с 8 по 11 нед, с 16 по 19 нед., с 24 по 27 нед., с 32 по 35 нед. беременности; Iг – 78 женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором получали для профилактики с 6 по 20 нед. беременности гестаген дидрогестерон (Дюфастон®, Solvay Pharma, Нидерланды) по 10 мг 2 раза в день, per os, независимо от приема пищи (с 17 по 20 нед. по 10 мг 1 раз в день – для постепенного снижения дозы препарата), затем ангиопротектор диосмин (Флебодиа 600®, Laboratoires Innothera, Франция) по 600 мг 1 раз в день, per os, натощак, с 21 по 26 и с 31 по 36 нед. гестации; Iд

– 71 беременная, отказавшиеся от превентивных мероприятий (в данной подгруппе ведущие факторы риска подгрупп Ia, Ib, Iv, Ig представлены равномерно).

Большей части женщин высокого риска по нарушенному формированию ФПК за 2-3 месяца до планируемого зачатия была проведена догестационная превентивная терапия после выявления имеющихся исходных предрасполагающих факторов: в Ib подгруппе у 65,3% (47 наблюдений), в Iv - у 62,3% (48); в Ig - у 80,8% (63). В Ia подгруппе периконцепционная подготовка низкими дозами АСК не проводилась, т.к. активация тромбоцитарного звена у женщин высокого риска выявляется на ранних сроках беременности в связи с формированием эмбриоплацентарной дисфункции на фоне дисбаланса комплекса факторов «физиологического повреждения» и «механизмов гестационной адаптации» (Липатов И.С., 1996), кроме того период эмбриогенеза является противопоказанием для назначения АСК. Догестационная подготовка у женщин с исходным магниевым дефицитом заключалась в назначении препарата магния (Магне-В6) с первого дня цикла: первые две недели в насыщающей дозировке по 6 табл./сутки, в последующем - в поддерживающей дозировке по 2 табл./сутки, *per os*, во время еды до момента подтверждения беременности. У женщин с исходным дефицитом эндогенного карбогена догестационная подготовка заключалась в карбогенопрофилактике по указанной методике. Женщины с привычным невынашиванием и/или «компрометирующим» отцовским фактором в качестве догестационной подготовки получали дидрогестерон по 10 мг 2 раза в сутки, *per os*, с 11 по 25-й день цикла. Средняя продолжительность прегравидарной подготовки составила 2,0 цикла. Кроме того, все женщины получали фолиевую кислоту по 800 мкг/сут., йодомарин по 250 мкг/сут.

На третьем этапе проводился клинический и лабораторно-инструментальный контроль результативности профилактических мероприятий. Результаты обследования в динамике гестации в 18-24 нед. и 28-34 нед. сопоставлялись с исходными данными обследования на прегравидарном этапе и в 6-11 нед., а также с референсными значениями контрольной группы и результатами обследования беременных высокого риска, отказавшихся от превентивных мер (Iд подгруппа). Был выделен оптимальный диагностический комплекс контроля эффективности превентивной терапии, проведена оценка гестационных и перинатальных исходов, с применением методологических стандартов доказательной медицины определена эффективность разработанных методов профилактики, разработана математическая модель оценки риска реализации ПЭ.

В крови женщин методами иммуноферментного, иммунофлюоресцентного, биохимического анализов, оценки количества и функциональной активности тромбоцитов, определялось содержание маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции – общий IgE, циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), количество тромбоцитов, их адгезивные свойства и максимальная амплитуда агрегации (МААТ), фибронектин (ФН); апоптоза и воспалительного ответа – лимфоциты с фенотипом CD95+ (Л CD95+) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО α); децидуализации стромальных клеток – плацентарный α -1микроглобулин (ПАМГ); клеточной пролиферации (ангиогенеза) и плацентарного энергообеспечения – фактор роста плаценты (ФРП) и плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ); модуляции иммунного ответа – плацентарный белок PAPР-А. Производился общий анализ крови с дифференциально-критериальной оценкой цитогаммы с расчетом интегральных коэффициентов - лейкоцитарных индексов реактивности (ИСЛК - индекс сдвига лейкоцитов крови, ИА - индекс аллергизации). Концентрация магния в сыворотке крови определялась фотоэлектроколориметрическим способом (СФ-26; Magnesium XB, «Biosom», Германия), внутриэритроцитарного магния – по методу Holtmeiera H.J (1998). Концентрация углекислого газа в капиллярной крови определялась газовым анализатором GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, США). Перерасчет парциального давления углекислого газа в процентное содержание произво-

дился по формуле (Lermuzeaux M. et al., 2013). Количество тромбоцитов определялось на автоматическом счетчике «Trombocounter» (Франция), агрегация тромбоцитов - на агрегометре Payton (США), адгезивные свойства - по ЛИПК (определялось количество и процент адгезированных тромбоцитов, индекс адгезии). Количество ЦЭК определяли по методу Н.Н. Петрищева (2001). В работе использовались тест-системы «ДИА-плюс» (НПО «Биотехнология»), Beckmen Coulter (США), «НВО Иммунотех» (Москва), моноклональные антитела к поверхностным антигенам лимфоцитов человека «Мед Био Спектор» (Россия), «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), «P&D systems» (Великобритания), «KRYPTOR» (Германия), биохимический анализатор «Ultra» («KONE», Финляндия).

К тяжелым формам ПН были отнесены все наблюдения декомпенсированной, прогрессирующей декомпенсированной и критической ПН, сопровождающиеся нарушением состояния плода (ЗРП, ХГП), т.к. недостаточность функции плаценты была рассмотрена с точки зрения перинатального аспекта - возможности этого провизорного органа обеспечивать адекватное развитие плода. Диагностика ПН и степени её тяжести проводилась по оценочной шкале с расчетом итогового показателя (Стрижаков А.Н. и соавт., 2012), учитывались результаты УЗИ ФПК, УЗДГ МПК и ППК, КТГ. Применялась ультразвуковая система GE Voluson S6 (GE Healthcare, США), фетальный монитор «Corometrics-259» (Индия). Оценку РСССП проводили по И.С. Сидоровой (2005), ИПСП регистрировался на кардиотокографе АУСП-1 («Уникос»). Морфологическое исследование плацент проводилось с учетом критериев А.П. Милованова и соавт. (2005).

В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа в параметрическом и непараметрическом вариантах, доказательной медицины, программа Statistica 6.0. Вычислялись средняя арифметическая величина (M), среднее квадратическое отклонение (δ), показатель достоверности различия ($p < 0,05$). Значимость различий оценивалась с помощью критериев Стьюдента (t) и Фишера-Снедекора. С применением многофакторного регрессионного анализа построена математическая модель прогноза развития ПЭ у беременных высокого риска по структурно-функциональным нарушениям ФПК, получающих профилактическое лечение (Реброва О.Ю., 2003; Герасимов А.Н., 2007). Разработанная модель апробирована на основе имеющегося клинического материала. Информативность диагностических исследований рассчитана с применением тестов клинической эпидемиологии. Для объективизации оценки эффективности профилактических мероприятий использованы методологические стандарты доказательной медицины (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количественная характеристика факторов риска тяжелых форм ПН у беременных I группы показала, что выделенные подгруппы уравновешены как по общему количеству баллов прогностической оценочной шкалы, так и по количеству самих факторов риска структурно-функциональных нарушений в эмбрио(фето)плацентарном комплексе, детерминирующих реализацию больших акушерских синдромов (ПЭ, ПН, ЗРП, ХГП, ПОНРП, ПР). Колебания показателя составили от 4,0 до 6,0 факторов риска на 1 женщину. Наименьшее количество факторов риска наблюдалось у женщин, отказавшихся от профилактических мероприятий в отношении ПЭ, и составило в среднем 4,2. Наибольшее количество факторов риска пришлось на подгруппу с невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором - 5,8. Количество факторов риска, приходящееся на 1 женщину, в подгруппах с нарушенным сосудисто-тромбоцитарным звеном, исходным магнием-дефицитным состоянием, сниженным уровнем эндогенного углекислого газа составило: 4,4, 4,5 и 5,4 соответственно. Количество баллов по прогностической шкале факторов риска декомпенсации ПН, приходящееся на 1 женщину, составило от 8,6

до 10,2 и распределилось следующим образом: Ia – 8,8, Ib – 9,2, Iv – 9,2, Ig – 10,2, Id – 8,6.

Качественная оценка индивидуальных факторов риска для дифференцированного подбора профилактического агента (на прегравидарном этапе или в I триместре беременности) позволила выделить ведущие факторы риска в каждой подгруппе: у беременных Ia подгруппы имели место нарушение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, отсутствие прегравидарной подготовки, первичное бесплодие, гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, ожирение, пиелонефрит с ежегодными обострениями, неблагоприятные условия труда; у беременных Ib – сниженное содержание сывороточного и эритроцитарного магния, заболевания органов пищеварения, гипертоническая болезнь, хронический вирусный гепатит В, отягощенный акушерский анамнез; у беременных Iv – дефицит эндогенного карбогена и такие факторы, как возраст старше 35 лет, хронический обструктивный бронхит с частыми обострениями, заболевания ЛОР-органов, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, железодефицитная анемия, метаболический синдром, гипокинезия, табакокурение; у беременных Ig – наличие в анамнезе 3 и более самопроизвольных аборт, неразвивающейся беременности, в том числе в сроке 10 нед. и более, 4 и более искусственных абортов по желанию женщины, вторичное бесплодие, «компрометирующие» отцовские факторы (отсутствие экспозиции со спермой партнера, инсеминация, ЭКО донорской спермой, развитие тяжелой ПЭ, эклампсии у других женщин при беременности, наступившей от данного партнера, ИКСИ сперматозоидом донора); у беременных Id подгруппы факторы риска представлены достаточно равномерно (ОАА, гинекологические, экстрагенитальные и инфекционные заболевания, активация тромбоцитарного звена и признаки магниевых дефицита, возраст старше 35 лет, гипокинезия, «компрометирующие» отцовские факторы, социальные факторы и вредные привычки, неблагоприятные условия труда). Дифференциация распределения женщин, с учетом качественных характеристик факторов риска, по подгруппам дала возможность осуществить персонализированный подход к проведению профилактических мероприятий. Равномерное распределение факторов риска среди беременных, отказавшихся от превентивных мероприятий (Id), позволило в данной подгруппе исследовать механизмы формирования тяжелых форм ПН и ПЭ и экстраполировать полученные результаты на всю I группу. Обоснованность выделения группы высокого риска по тяжелым формам ПН для разработки методов профилактики ПЭ подтвердилась доказанной тесной связью механизмов формирования тяжелых форм ПН и ПЭ, наличием общих патогенетических звеньев.

В Id подгруппе ПН реализовалась в 100% (71 наблюдение), в том числе тяжелые формы – в 87,3±8,5% (ЗРП - в 69±7,3% (49), ХГП – в 83,1±8,4% (59)); ПЭ различной степени тяжести – в 52,1±5,6% (37), тяжелая ПЭ – в 19,7±2,5% (14). Внутригрупповой анализ (n=71) результатов лабораторного тестирования, с учетом клинической реализации в виде ранней ПЭ (до 34 нед. гестации, n=26 (36,6±5,1%)) и поздней ПЭ (n=11 (15,5±2,3%)), тяжелых форм ПН, и физиологической гестации (n=30) выявил более раннее (уже ко II триместру) и более выраженные изменения при ранней ПЭ; при поздней ПЭ эти изменения были менее выражены, приближались к значениям, полученным при реализации тяжелых форм ПН, проявлялись к III триместру. Направленность изменений показателей, характеризующих механизмы формирования тяжелых форм ПН и сочетанной реализации ПЭ и ПН, представлена на рис. 2.

Динамическая количественная объективизация ведущих механизмов развития ПЭ и ПН показала однонаправленность изменений при изолированной реализации тяжелых форм ПН (n=34) и при сочетанной реализации тяжелых форм ПН и ПЭ (n=37), заключающихся в нарастании отклонений маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, плацентарного ангиогенеза и энергообеспечения, децидуализации, индуцированной трофобластом запрограммированной клеточной гибели иммунокомпетентных

клеток, гестационной иммуномодуляции, дефицита эндогенного карбогена и внутриклеточного магния, общего реактивного потенциала организма. Наиболее ранние изменения и значимые ассоциативные связи (k от 0,51 до 0,93) при лабораторном тестировании выявлялись за 4-6 нед. до клинической манифестации ПЭ. При анализе результатов лабораторного обследования беременных с применением тестов клинической эпидемиологии высокую прогностическую значимость показал диагностический комплекс, включающий определение ЦЭК, ФН, Л CD95+, ПАМГ, МААТ. При значениях данных показателей за 4-6 нед. до манифестации ПЭ: ЦЭК - $4,4 \pm 0,22 \times 10^5$ кл/л; ФН - 435 ± 19 мкг/мл, ПАМГ - $103,9 \pm 13,9$ нг/мл, Л CD95+ - $61,1 \pm 5,1\%$, МААТ - $40,1 \pm 1,8\%$ - их можно расценивать в качестве предикторов данного осложнения беременности. Это позволяет рекомендовать необходимый минимум тестов с наибольшей диагностической значимостью: ЦЭК, ФН, ПАМГ, при возможности углубленной диагностики - ЦЭК, ФН, ПАМГ, Л CD95+, МААТ ($Se=92,1\%$, $Sp=90,6\%$, $+PV=89,7\%$, $-PV=96,8\%$, $P=92,2\%$). Возможность регистрации предикторов ПЭ обосновывает своевременное дифференцированное назначение превентивных мероприятий а, следовательно, предиктивный и превентивный подход к ведению беременных высокого риска по тяжелым формам ПН и ПЭ.

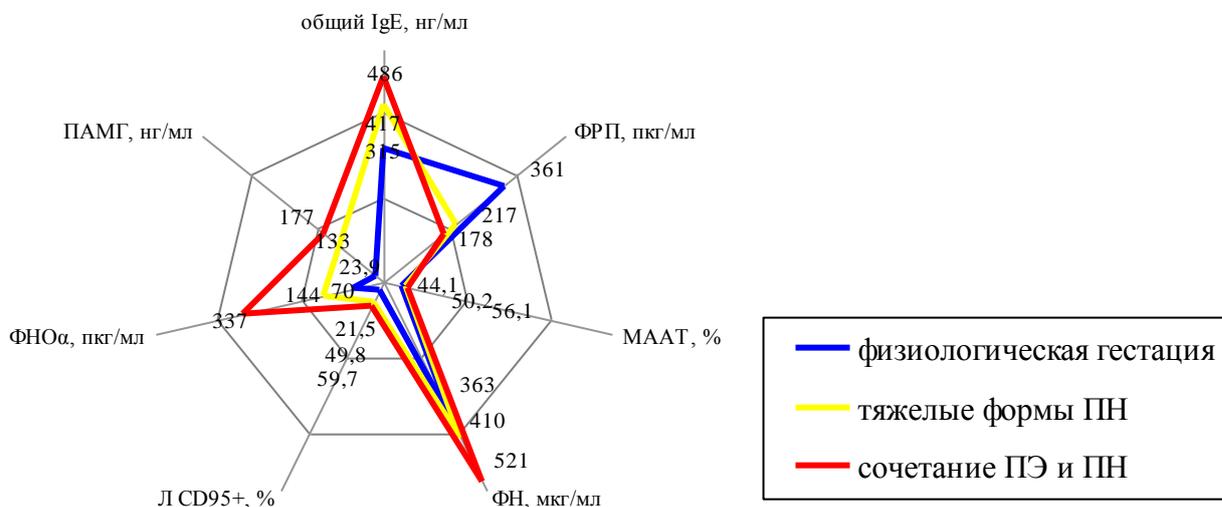


Рис. 2. Показатели, объективизирующие механизмы формирования тяжелых форм ПН и сочетанной реализации ПЭ и ПН.

Целенаправленным отбором в Ia подгруппу были отнесены беременные с исходными нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном звене (количество и процент адгезированных тромбоцитов – $48,1 \pm 4,1$ тыс. и $26,3 \pm 1,8\%$, МААТ - $39,8 \pm 3,6\%$), имеющие достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$). В Ib подгруппу были включены женщины с исходным дефицитом магния как в сыворотке крови, так и внутриэритроцитарного ($0,69 \pm 0,04$ ммоль/л и $1,45 \pm 0,12$ ммоль/л соответственно), что достоверно ниже референсных значений ($p < 0,05$). Iv подгруппу составили женщины с исходным дефицитом эндогенного карбогена ($5,1 \pm 0,04$ об.% против $6,7 \pm 0,02$ об.% в контроле, $p < 0,05$).

Ретроспективный анализ результатов исследования функционального состояния тромбоцитов в сроки 18-24 и 28-34 нед. у беременных Ia подгруппы показал нормализацию их количества, адгезивных и агрегационных свойств (МААТ – $34,1 \pm 1,2\%$ и $45,5 \pm 1,4\%$ соответственно срокам) у женщин с наличием эффекта от проводимого профилактического лечения ($69,3\%$ - 52 наблюдения) и достоверные отличия от аналогичных показателей Id подгруппы (МААТ – $38,2 \pm 1,7\%$ и $53,2 \pm 1,8\%$), что доказывает эффективность низких доз АСК в качестве профилактического агента у беременных с исходными нарушениями в тромбоцитарном звене. У беременных с реализацией ПЭ ($30,7\%$ - 23) активация кровяных пластинок сохранялась (МААТ - $39 \pm 1,3\%$ и $55,9 \pm 1,9\%$) с досто-

верным отличием от контрольных значений, что подтверждает патогенетическую связь нарушений функционального состояния тромбоцита и эндотелиоцита и их роль в реализации ПЭ (Макацария А.Д. и соавт., 2015).

Эффективность коррекции магниевых дефицита жестко коррелировала (k 0,85-0,91) с эффективностью профилактических мероприятий в отношении ПЭ у беременных Ib подгруппы. При отсутствии реализации ПЭ (66,7% - 48) в 18-24 нед. концентрация сывороточного магния составила $0,96 \pm 0,08$ ммоль/л (при исходном – $0,69 \pm 0,04$ ммоль/л), внутриэритроцитарного – $1,81 \pm 0,13$ ммоль/л (при исходном – $1,45 \pm 0,12$ ммоль/л) - $p < 0,05$, что подтверждает значение магниевых-дефицитного состояния в реализации осложненного течения гестации (Громова О.А. и соавт., 2014). Следует отметить, что во всех наблюдениях реализации ПЭ в Ib подгруппе (33,3% - 24) отсутствовала прегравидарная подготовка и полная коррекция магниевых-дефицитного состояния, несмотря на курсовую профилактику препаратом магния с ранних сроков гестации.

Динамическая оценка уровня эндогенного карбогена у беременных Iv подгруппы, применявших карбогенопрофилактику, при эффективности мероприятий (80,5% - 62) показала, что уже с 18-24 нед. средняя концентрация эндогенного карбогена составила $6,0 \pm 0,08$ об.% и достоверно не отличалась от контроля ($p > 0,05$). При результативной карбогенопрофилактике в 28-34 нед. показатель эндогенного карбогена составил $7,1 \pm 0,07$ об.%, что превышало значение контроля ($6,1 \pm 0,03$ об.%) в 1,2 раза. Анализ неудач профилактики ПЭ в данной подгруппе (19,5% - 15) выявил, что все случаи реализации ПЭ касаются наблюдений без периконцепционной подготовки (при начале карбогенопрофилактики с ранних сроков гестации) и сохранении дефицита эндогенного углекислого газа на доклинической стадии реализации ПЭ (в 18-24 нед. - $5,7 \pm 0,07$ об.% против $6,4 \pm 0,05$ об.% в группе контроля - $p < 0,05$). Исследование эритроцитарного звена у беременных данной подгруппы указало на возможную стимуляцию эритропоэза превентивной карбогенотерапией, что подтверждается нарастанием уровня гемоглобина, количества эритроцитов и цветового показателя в крови беременных в течении гестации, что также объясняет механизмы профилактики тяжелых осложнений гестации и согласуется с полученными результатами С. Amiel-Tison et al. (2004), М. Lermuzeaux et al. (2015).

Из 19 исследованных лабораторных показателей, характеризующих механизмы развития ПЭ и ПН, достоверно отличались от группы контроля ($p < 0,05$) в сроке 18-24 нед. в Ia подгруппе (после одного полного курса в 12-16 нед. низких доз АСК) - 19 показателей, но при этом только 2 (ЦЭК, ФНО α) достоверно не отличались ($p > 0,05$) от аналогичных показателей Id подгруппы, женщины которой не получали превентивного лечения, в Ib (после прегравидарной подготовки и одного полного курса в 8-13 нед. препарата магния) - 19 показателей, при этом 4 (ЦЭК, ФНО α , ПАМГ, ФРП) достоверно не отличались от Id подгруппы, в Iv (после прегравидарной подготовки и двух полных курсов в 8-11 и 16-19 нед. карбогенопрофилактики) – 7 показателей (ЦЭК, Л CD95+, ФНО α , ФРП, РАРР-А, ИСЛК, ИА), при этом только 1 (ЦЭК) достоверно не отличался от Id подгруппы, в Ig (после окончания приема дидрогестерона в 20 нед., на фоне первого курса приема диосмина) - 13 показателей (ЦЭК, Л CD95+, ФНО α , ПАМГ, РАРР-А, ИСЛК, ИА, количество тромбоцитов, количество и процент адгезированных тромбоцитов, индекс адгезии, МААТ, эндогенный карбоген), при этом только 1 показатель (ЦЭК) достоверно не отличался от Id подгруппы; достоверно отличались от группы контроля ($p < 0,05$) в сроке 28-34 нед. в Ia подгруппе (после двух полных курсов в 12-16 и 22-26 нед., на фоне третьего курса низких доз АСК) - 5 показателей (Л CD95+, ФНО α , ФРП, сывороточный и внутриэритроцитарный Mg⁺⁺), при этом только показатель РАРР-А достоверно не отличался от данных Id подгруппы, в Ib – (после прегравидарной подготовки и двух полных курсов в 8-13 и 18-23 нед., на фоне третьего курса препарата магния) - 11 показателей (общий IgE, ЦЭК, Л CD95+, ФНО α , ПАМГ, ФРП,

ПЩФ, ИСЛК, количество адгезированных тромбоцитов, МААТ, внутриэритроцитарный Mg^{++}), при этом только показатель РАРР-А достоверно не отличался от данных Id подгруппы, в Ib подгруппе (после прегравидарной подготовки и трех полных курсов в сроки 8-11, 16-19, 24-27 нед., на фоне четвертого курса карбогенопрофилактики) показателей, достоверно отличающихся от группы контроля, не получено, при этом только показатель РАРР-А достоверно не отличался от данных Id подгруппы, в Ig (после окончания приема дидрогестерона в 20 нед., одного полного курса в 21-26 нед. и на фоне второго курса приема диосмина) - 2 показателя (ПАМГ, внутриэритроцитарный Mg^{++}), при этом только показатель РАРР-А достоверно не отличался от данных Id подгруппы. Динамика лабораторных показателей отражает результативность коррекции нарушений гомеостаза у беременных с различными профилактическими мероприятиями. Данные лабораторного обследования беременных в III триместре гестации, по окончании большей части профилактических мероприятий, представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, плацентарного ангиогенеза и энергообеспечения, апоптоза, децидуализации, иммуномодуляции и общего реактивного потенциала в сроке 28-34 нед. ($M \pm \delta$)

Показатели	I группа (n=373)					II группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Id (n=71)	
общ IgE нг/мл	329±24**	368±17*, **	336±16**	322±2**	452±27*	315±23
ЦЭК ×10 ⁵ кл/л	2,4±0,2 **	3,2±0,3*, **	2,3±0,4**	2,3±0,3**	5,1±0,5*	2,2±0,2
ФН, мкг/мл	360±12**	367±15**	362±13**	356±11**	466±16*	363±15
Л CD95+, %	30,6±2,4*, **	31,4±3,4*, **	23,3±2,9**	24,1±2,4**	55,1±4,2*	21,5±2,3
ФНОα, пкг/мл	143±14*, **	151±13*, **	96±16**	79±12**	241±26*	70±13
ПАМГ, нг/мл	26,3±4,4**	59,6±5,2*, **	26,4±4,1**	55,3±3,9*, **	155±16*	23,9±3,9
ФРП, пкг/мл	278±22*, **	286±26*, **	335±17**	386±18**	198±22*	361±19
ПЩФ, Ед/л	146±18**	107±14*, **	142±15**	133±11**	92±7*	123±11
РАРР-А, мг/л	38,9±7,2	43,1±6,7	43,9±6,9	41,5±6,5	38,7±4,3	44,8±5,2
ИСЛК	2,1±0,2**	2,1±0,1*, **	1,8±0,2**	1,8±0,4**	2,8±0,3*	1,8±0,2
ИА	0,8±0,08**	0,8±0,07**	0,7±0,06**	0,7±0,04**	1,4±0,08*	0,7±0,05
Конц СО ₂ об%	5,9±0,05**	6±0,07**	6,9±0,09 **	5,8±0,07**	5,1±0,04*	6,1±0,03
Mg сыв крови, ммоль/л	0,78±0,05*, **	0,85±0,04**	0,82±0,07**	0,8±0,06**	0,65±0,05*	0,94±0,06
Mg эритроцит ммоль/л	1,77±0,12*, **	1,77±0,14*, **	1,82±0,11**	1,75±0,14*, **	1,61±0,15*	1,95±0,12
МААТ, %	48,3±1,5**	48,7±1,6*, **	44,4±1,8**	43,9±1,9**	53,2±1,8*	44,1±1,9
Тромбоц 10 ⁹ /л	259±22,0**	248±17,0**	256±15,0**	258±16,0**	192,0±9,0*	255,0±14

* - разница достоверна по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$);

** - разница достоверна относительно Id подгруппы ($p < 0,05$).

Сравнительная оценка исходов беременностей у женщин, которым проводилось персонализированное профилактическое лечение, с исходами у беременных, отказавшихся от профилактической терапии, показала достоверные отличия по частоте реализации ПЭ, ПН, ЗРП, ХГП, по степени тяжести данных осложнений и срокам их манифестации – таблица 2. Частота развития ПЭ у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН существенно отличалась, в зависимости от использованного превентивного агента, и составила в Ia подгруппе – 30,7±3,5% (23 наблюдения), что в 1,7 раза реже,

чем в Id подгруппе; в Ib – 33,3±3,7% (24), что 1,6 раза реже, чем в Id подгруппе; в Iv – 19,5±2,7% (15), что в 2,7 раза реже, чем в Id подгруппе; в Ig – 23,1±2,8% (18), что реже в 2,3 раза, чем в Id подгруппе; в Id - 52,1±5,6% (37). Причем, наиболее часто тяжелые формы ПЭ реализовались в Id подгруппе - 19,7±2,5% - среди женщин, отказавшихся от проведения превентивных мероприятий, что чаще, по сравнению с подгруппами Ia (8,0±1,8%), Ib (11,1±2,0%), Iv (1,3%), Ig (3,9±1,3%), в 2,5, 1,8, 15,2, 5,2 раза соответственно ($p<0,05$). В большинстве наблюдений в Id подгруппе тяжелая ПЭ имела ранние сроки манифестации (до 34 нед.) – 15,5% против 4,2% (после 34 нед. гестации).

Таблица 2 - Частота реализации основных осложнений беременности и состояние новорожденных у женщин подгрупп сравнения ($M\pm\delta$, %; абс.ч.)

Осложнения (шифр МКБ-10)	Ia (n=75)	Ib (n=72)	Iv (n=77)	Ig (n=78)	Id (n=71)
ПЭ (O13-O14):	30,7±3,5* (23)	33,3±3,7* (24)	19,5±2,7* (15)	23,1±2,8* (18)	52,1±5,6 (37)
1) умеренная	22,7±2,9* (17)	22,2±2,9* (16)	18,2±2,8* (14)	19,2±2,7* (15)	32,4±4,5 (23)
- ранняя	-	-	-	-	21,1±2,8 (15)
- поздняя	22,7±2,9* (17)	22,2±2,9* (16)	18,2±2,8* (14)	19,2±2,7* (15)	11,3±2,0 (8)
2) тяжелая	8,0±1,8* (6)	11,1±2,0* (8)	1,3 (1)	3,9±1,3* (3)	19,7±2,5 (14)
- ранняя	2,7±1,1* (2)	5,6±1,4* (4)	1,3 (1)	1,3 (1)	15,5±2,3 (11)
- поздняя	5,3±1,4 (4)	5,6±1,4 (4)	-	2,6±0,8 (2)	4,2±1,3 (3)
ПН (O43):	65,3±7,1* (49)	69,4±7,2* (50)	57,1±5,8* (44)	59,0±5,9* (46)	100 (71)
дисф плаценты	22,7±2,9* (17)	22,2±2,9* (16)	33,8±3,7* (26)	30,8±3,4* (24)	12,7±2,1 (9)
декомпен ПН	33,3±3,6* (25)	31,9±3,5* (23)	20,8±2,8* (16)	24,4±3,0* (19)	50,7±5,2 (36)
прогрес ДПН	9,3±1,9* (7)	15,3±2,3* (11)	2,6±0,8* (2)	3,8±1,3* (3)	33,8±3,6 (24)
критическая ПН	-	-	-	-	2,8±2,1 (2)
ЗРП (P05):	28,0±3,4* (21)	31,9±3,5* (23)	10,4±1,9* (8)	12,8±2,1* (10)	69,0±7,3 (49)
- I ст.	22,7±2,9* (17)	23,6±2,8* (17)	7,8±1,7* (6)	9,0±1,8* (7)	33,8±3,6 (24)
- II ст.	5,3±1,4* (4)	8,3±1,7* (6)	2,6±0,8* (2)	3,9±1,3* (3)	32,4±4,5 (23)
- III ст.	-	-	-	-	2,8±1,2 (2)
ХГП (P20)	30,7±3,5* (23)	36,1±3,8* (26)	13,0±2,2* (10)	16,7±2,3* (13)	83,1±8,4 (59)
ПР (O60)	32,0±3,5* (24)	41,7±4,2* (30)	20,8±2,8* (16)	24,4±3,0* (19)	53,5±5,7 (38)
ПОНРП (O45)	-	-	-	-	2,8±0,8 (2)
Плодово-плацен показатель	5,5±0,3*	5,4±0,3*	6,1±0,4*	5,8±0,3*	4,8±0,4
Масса-ростовой показатель	62,6±2,1*	61,3±1,9*	65,6±2,9*	64,9±2,2*	55,7±3,4
Гипокс-ишемич. поражение ЦНС	2,7±1,1* (2)	5,6±1,4* (4)	-	1,3 (1)	14,1±2,2 (10)
Нарушение адаптации	44,0±4,5* (33)	48,6±5,0* (35)	19,5±2,8* (15)	23,1±2,8* (18)	88,7±8,9 (63)
Перевод детей на II этап лечен	5,3±1,4* (4)	8,3±1,7* (6)	2,6±0,8* (2)	2,6±0,8* (2)	33,8±3,7 (24)
Без ПЭ и ПН	34,7±3,7 (26)	30,6±3,4 (22)	42,9±4,3 (33)	41,0±4,2 (32)	0 (0)
Без ПЭ	69,3±7,3* (52)	66,7±7,1* (48)	80,5±8,3* (62)	76,9±8,1* (60)	47,9±7,0 (34)

*- разница достоверна относительно Id подгруппы ($p<0,05$).

Минимальная частота реализации ранней ПЭ отмечена в Iv и Ig подгруппах женщин, использовавших карбогенопрофилактику и дидрогестерон с диосмином, и составила 1,3% (1) и 1,3% (1), что в 2,1, 4,3, 28,2 раза реже, чем в Ia, Ib, Id подгруппах соответственно ($p<0,05$). Средняя частота ранней ПЭ в подгруппах с превентивным лечением составила 2,6 %, что в 14,1 раза реже, чем в Id подгруппе беременных (36,6±5,1%), отказавшихся от каких-либо профилактических мероприятий. Следовательно, персонафицировано подобранное превентивное лечение снижает не только частоту реализации тяжелой ПЭ, но и вероятность ее ранней манифестации, что существенно улучшает прогноз для плода. Частота реализации ПЭ, ее тяжелых форм и тяжелых форм ПН была

достоверно ниже в подгруппах с профилактическим лечением (в 2,7 раза, 15,2 раза, в 3,7 раза - соответственно), чем у беременных, отказавшихся от превентивных мер.

Полученные данные по УЗИ ФПК, УЗДГ МПК и ППК, КТГ с оценкой РСССП и ИПСП показали, что наиболее эффективным в отношении состояния плода являлся метод превентивной карбогенотерапии: в подгруппе Ib патологии плода выявлено в 6,4 раза меньше, чем у беременных Id подгруппы. Следующим по результативности, при оценке ФПК, явился метод, заключающийся в последовательном приеме гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина: патологии плода в Ig подгруппе выявлено в 5,0 раз меньше, чем у беременных без превентивной терапии. Частота нарушенного состояния плода у беременных, применявших низкие дозы АСК, была в 2,7 раза ниже, чем в Id подгруппе. Минимальная результативность профилактического лечения отмечена у женщин, принимавших препарат магния, - патологии плода диагностировано в 2,3 раза меньше. В соответствии с комплексной балльной шкалой оценки степени тяжести ПН с расчетом итогового показателя, показатели ультразвуковых методов оценки ФПК в Ia, Ib, Iv, Ig подгруппах соответствовали в среднем 0-1 баллам, а в Id подгруппе – в среднем 2 баллам. Следовательно, фетопротекторное действие профилактических мероприятий было оказано в разной степени в зависимости от выбранного агента.

Анализ показателей, характеризующих состояние новорожденных, показал, что ЗРП, диагностированная в антенатальном периоде, подтвердилась после рождения во всех наблюдениях и составила в Ia, Ib, Iv, Ig, Id подгруппах - $28,0 \pm 3,4\%$, $31,9 \pm 3,5\%$, $10,4 \pm 1,9\%$, $12,8 \pm 2,1\%$, $69,0 \pm 7,3\%$ соответственно. Частота асфиксии у новорожденных от матерей, которым в антенатальном периоде была проведена превентивная терапия, была достоверно ниже ($23,8 \pm 2,9\%$), чем в подгруппе беременных, отказавшихся от профилактического лечения ($83,1 \pm 8,5\%$) - $p < 0,05$. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС чаще отмечалось у детей в подгруппе женщин, отказавшихся от профилактического лечения, и составило 14,1% (10 наблюдений), при этом в подгруппах с превентивным лечением - $2,3 \pm 0,7\%$. Нарушение адаптации в раннем неонатальном периоде встречалось у детей от женщин Ia подгруппы – в 2,0 раза реже, чем в Id подгруппе, в Ib – в 1,8 раза реже, в Iv подгруппе – в 4,5 раза реже, в Ig – в 3,8 раза реже ($p < 0,05$). Перевод детей на второй этап лечения в Id подгруппе составил 33,8% (24 наблюдения), в то время, как у женщин, применявших персонализированную превентивную терапию, такая необходимость отмечалась достоверно реже ($p < 0,05$): в Ia подгруппе – 5,3% (4), в Ib – 8,3% (6), в Iv – 2,6% (2), в Ig – 2,6% (2). Плодово-плацентарный, масса-ростовой коэффициент и уровень компенсаторных реакций в плаценте ($6,1 \pm 0,4$; $65,6 \pm 2,9$; $72,4 \pm 4,1\%$ - соответственно) показали лучшие значения в подгруппе с карбогенотерапией (снижение ПЭ в 2,7 раза, тяжелой ПЭ – в 15,2 раза, тяжелых форм ПН – в 3,7 раза) относительно аналогичных показателей у женщин, получавших профилактику другими методами. Близким по результатам (снижение ПЭ в 2,3 раза, тяжелой ПЭ – в 5,1 раза, тяжелых форм ПН – в 3,1 раза) был метод профилактики с последовательным приемом, начиная с прегравидарного этапа, гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина ($5,8 \pm 0,3$, $64,9 \pm 2,2$, $69,1 \pm 5,1\%$ - соответственно), что подтверждает соответствие профилактического агента исходному состоянию женщин Ig подгруппы.

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили нам предложить алгоритм персонализированного подбора профилактического агента у женщин на прегравидарном этапе и у беременных с высоким риском ПЭ и декомпенсированной ПН – рис. 3.

В ходе исследования проведен многофакторный регрессионный анализ на основе имеющихся, независимых друг от друга, лабораторных и инструментальных признаков у беременных высокого риска и в группе контроля, по результатам которого разработана математическая модель для повышения точности и стандартизации прогноза ПЭ в клинической группе высокого риска по тяжелым формам ПН, получающих превентив-

ное лечение. В модели представлены наиболее значимые предикторы ПЭ, выделенные в результате лабораторно-инструментального обследования, направленные на оценку ФПК. Для оценки риска развития ПЭ на фоне проводимого превентивного лечения у беременной необходимо произвести расчет результирующей диагностической модели (F): $F = \text{const} - 0,182659 \times \text{ЦЭК}^1 - 0,001783 \times \text{ФН}^1 - 0,005678 \times \text{ПАМГ}^1 - 0,008974 \times \text{LCD95}^{+1} - 0,009581 \times \text{МААТ}^1 + 0,065743 \times \text{УЗИ}^1 - 0,087622 \times \text{УЗДГ}^2 + 0,072659 \times \text{КТГ}^1 - 0,075236 \times \text{ЗРП}^2$, где const – свободный член прогностической модели, равный 3,014679; ¹ - абсолютные величины лабораторных и инструментальных параметрических показателей; ² - шифры непараметрических показателей. Расшифровка непараметрических показателей: УЗДГ (нарушение кровотоков в МПК и ППК): 1 – нет, 2 – да; ЗРП: 1 – нет, 2 – да.

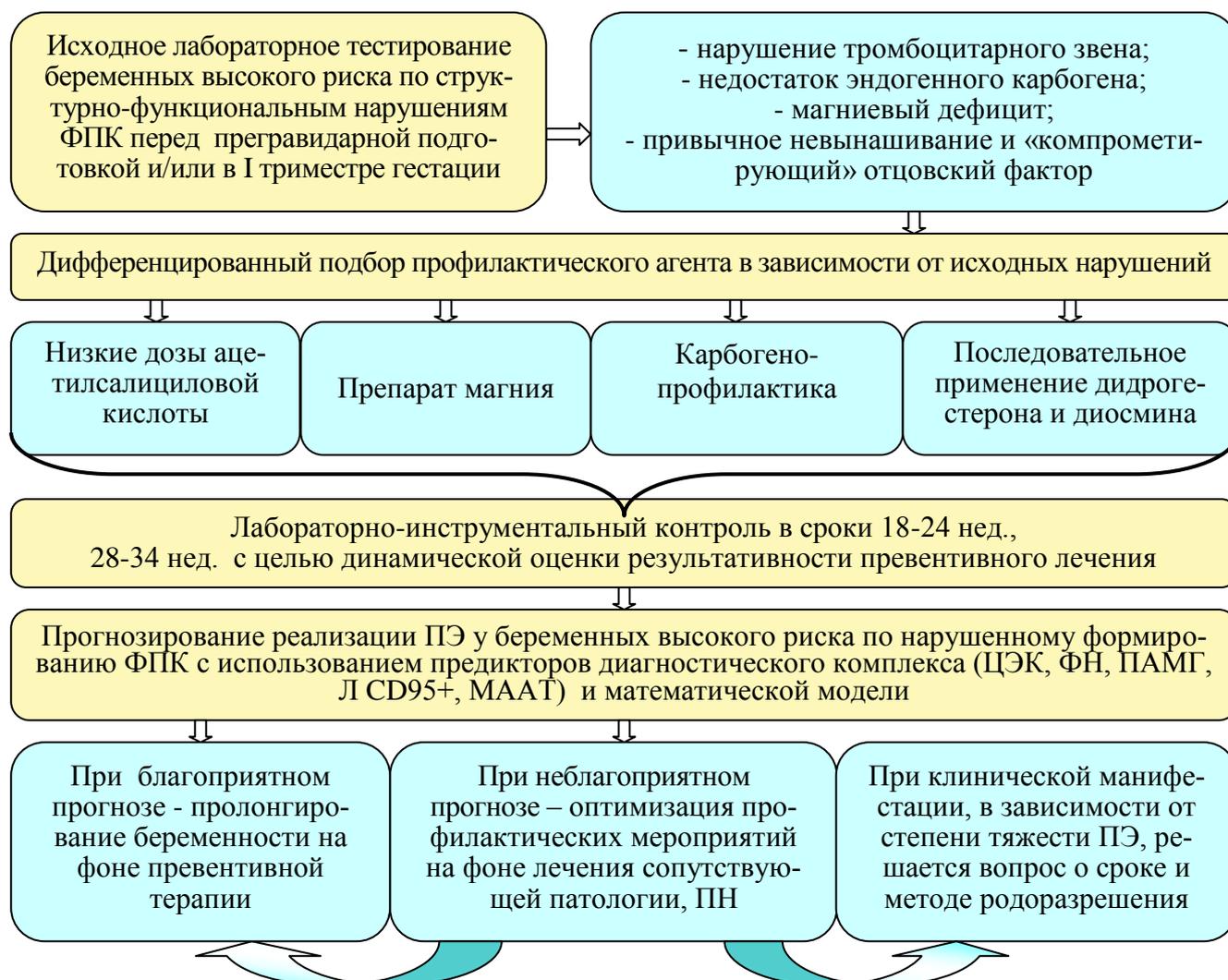


Рис. 3. Алгоритм персонализированного подбора профилактического агента у беременных с высоким риском развития ПЭ и декомпенсированной ПН.

Стандарты доказательной медицины подтвердили эффективность всех методов профилактики ПЭ в группах высокого риска и позволили распределить их в порядке от более эффективных к менее: на первом месте, при учете персонализированного и предикторного назначения, оказался метод карбогенопрофилактики; на втором – метод с последовательным назначением гидрогестерона и диосмина; на третьем – применение низких доз АСК; на четвертом - использование препарата магния (таблица 3).

Высокая эффективность превентивной легкой кратковременной гиперкапнии связана с активацией кровообращения, в том числе в системе «мать-плацента-плод», повышением эффективности захвата транспорта кислорода, стабилизацией тонуса и проницаемости стенок сосудов, нормализацией баланса газового состава и буферной системы

крови, стимуляцией эритропоэза с одновременным возрастанием энергообеспечения клеток (Кустов Е.Ф. и соавт., 2007). В объяснении высокой эффективности метода карбогенопрофилактики важным является то, что у 62,3% женщин данной подгруппы ранние сроки беременности, как наиболее важные в силу значимости гестационных событий в I-II триместрах (имплантация, органогенез, I и II волны инвазии цитотрофобласта, плацентация), протекали на фоне уже частично скорректированных изменений гомеостаза, обусловленных дефицитом эндогенного карбогена и патологией экстрагенитальных и репродуктивной систем. Кроме того, считаем необходимым подчеркнуть, что данный метод сводит к минимуму фармакологическую нагрузку на мать и плод при сохранении максимальной эффективности профилактики.

Таблица 3 - Эффективность методов профилактики ПЭ в подгруппах сравнения

Тесты доказательной медицины	Ia и Id	Iб и Id	Iв и Id	Iг и Id
СОР (95% ДИ)	45 (37-53)	39 (31-47)	68 (57-79)	61 (51-71)
САР (95% ДИ)	21 (12-30)	19 (13-25)	33 (22-45)	29 (19-38)
ЧБНЛ (95% ДИ)	4,7 (4,0-5,4)	5,3 (4,7-5,9)	3,1 (2,6-3,6)	3,4 (2,8-4,0)
ОШ (95% ДИ)	2,5 (2,1-2,9)	2,2 (1,7-2,7)	4,5 (3,9-5,1)	3,6 (3,1-4,2)

Высокую профилактическую эффективность также показал метод последовательного применения гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина у беременных высокого риска по эмбрио(фето)плацентарной недостаточности с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором. Высокая результативность метода, на наш взгляд, связана с тем, что прием дидрогестерона, обладающего гормональным и иммуномодулирующим влиянием, на прегравидарном этапе и в ранние сроки беременности вызывает необходимую степень децидуальных превращений эндометрия, обуславливает оптимальную имплантацию, способствует развитию и росту миометрия и его васкуляризации, оптимизирует перестройку маточно-плацентарных сосудов, блокирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода, под его влиянием иммунокомпетентные клетки синтезируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, увеличивающий продукцию регуляторных цитокинов и, напротив, блокирующий продукцию провоспалительных цитокинов, дидрогестерон перестраивает иммунобиологический надзор с формированием активной иммунологической толерантности, что немаловажно для нивелирования иммуногенетической предрасположенности при высоком риске ПЭ (Серов В.Н. и соавт., 2010). Поскольку нарушение функционирования ФПК может произойти на любом сроке беременности, после окончания приема дидрогестерона профилактическая терапия продолжалась путем применения ангиопротектора диосмина, который оказывает флеботонизирующее действие, уменьшает венозный застой, улучшает лимфатический дренаж, улучшает микроциркуляцию путем повышения резистентности и уменьшения проницаемости капилляров, уменьшает адгезию лейкоцитов и их миграцию в сосудистую стенку, улучшает диффузию и перфузию кислорода, обладает противовоспалительным действием, блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбоксана. Помимо этого диосмин улучшает дренажную функцию межворсинчатого пространства, венозных сосудов матки, малого таза и нижних конечностей (Тезиков Ю.В., 2011).

Профилактический эффект от приема низких доз АСК у беременных с исходным нарушением тромбоцитарного звена гемостаза связан с нормализацией функциональных свойств тромбоцитов, состояния сосудистого эндотелия. Эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция при ПЭ формируется еще на доклинической стадии. Эндотелиоциты и тромбоциты являются эффективными триггерами иммуновоспалительной реакции, которые на микроциркуляторном уровне инициируют воспаление и гемокоагуляцию. Поэтому назначение низких доз АСК беременным высокого риска яв-

ляется обоснованным с точки зрения патогенетических механизмов формирования ПЭ и ПН. Сниженную эффективность данного метода (у 30,7% беременных высокого риска по тяжелым формам ПН) можно объяснить противопоказанием к применению АСК в I триместре беременности, когда формируется гемохориальный тип плацентации и маточно-плацентарное кровообращение, проходит процесс первой волны инвазии цитотрофобласта (Липатов И.С., 1996; Линева О.И., 2003).

Эффект от превентивного применения препарата магния связан с тем, что при восполнении дефицита происходит коррекция нарушенных процессов, обеспечивающих адекватный кровоток в системе «мать-плацента-плод». Известно, что в условиях магний-дефицитного состояния нарушается трансмембранный потенциал клетки, её энергетическое обеспечение. Являясь антагонистом кальция, магний блокирует медленные кальциевые каналы, что нарушает механизм спазмолитического действия. Недостаток Mg^{++} тормозит выработку простаглицина и монооксида азота, увеличивает активность тромбоксана 2, что провоцирует дисфункцию эндотелия сосудов. Дефицит магния нарушает работу аденилатциклазной системы, усиливает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, нарушает ретракцию тромбоцитарно-фибринового сгустка. Во время беременности дефицит магния провоцирует обострение ЭГП, нарушение деятельности ЦНС, изменение иммунологической реактивности организма, что особенно значимо для женщин высокого риска по ПЭ (Бобряшова Э.В., 2001; Ueda A. et al., 2015). Отсутствие эффективности препарата магния в отношении реализации ПЭ, особенно её тяжелых форм, в 33,3% наблюдений можно объяснить недостаточным восполнением дефицита магния на прегравидарном этапе и во время беременности.

Таким образом, клинические и параклинические методы, стандарты доказательной медицины подтвердили эффективность всех апробированных методов профилактики у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН в отношении реализации ПЭ, её тяжелых форм, а также в отношении тяжелых форм ПН, при дифференцированном персонализированном выборе профилактического агента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования (выводы):

1. У беременных с высоким риском декомпенсации ПН частота реализации ПЭ выше общепопуляционной и составляет $52,1 \pm 5,6\%$ (умеренная – $32,3 \pm 4,5\%$, тяжелая – $19,7 \pm 2,5\%$), что объясняется общностью факторов риска и механизмов развития данных осложнений гестации. Реализация ранней ПЭ ($36,6 \pm 5,1\%$) патогенетически тесно связана со структурно-функциональными нарушениями в эмбрио(фето)плацентарной системе с ранних сроков беременности, поздняя ПЭ ($15,5 \pm 2,3\%$) - с альтерацией ФПК на последующих этапах беременности, синергическим действием экстагенитальной и акушерской патологии (частота тяжелых форм ПН составила 87,3%, ЗРП - 69%, ХГП – 83,1%, ПОНРП – 2,6%, индуцированных и самопроизвольных ПР – 53,5%).
2. При сочетанной реализации тяжелых форм ПН и ПЭ выявлена общая направленность патологических процессов и значимая ассоциативная связь между объективными количественными характеристиками плацентарного ангиогенеза и энергообеспечения, функции сосудистого эндотелия, системы гемостаза, децидуализации, апоптоза, общего реактивного потенциала, иммунных процессов и исходными изменениями – структурно-функциональными нарушениями в эмбрио(фето)плацентарном комплексе, недостатком эндогенного карбогена, магний-дефицитным состоянием, активацией тромбоцитарного звена, что доказывает патогенетическую связь ПН и ПЭ и обосновывает возможность дифференцированного подбора профилактического агента.
3. Клиническая эффективность немедикаментозного метода превентивной карбогенотерапии в отношении ПЭ, у беременных высокого риска по декомпенсации ПН с исходным дефицитом эндогенного карбогена, подтверждается снижением реализации ПЭ в

2,7 раза, тяжелой ПЭ – в 15,2 раза, тяжелых форм ПН – в 3,7, ЗРП на 58,6%, ХГП на 70,1%, оперативного родоразрешения на 25,4%, перевода детей на второй этап лечения на 31,2%. Высокая результативность разработанного метода объясняется широким спектром регулирующих механизмов ежедневной кратковременной легкой гиперкапнии, направленных на коррекцию нарушений функционального состояния сосудистого эндотелия, процессов запрограммированной клеточной гибели и трансформации, плодового кровотока через нормализацию продукции цитокинов, уровня активированных лимфоцитов, энергообеспечения и ангиогенеза в плаценте, общего реактивного потенциала организма.

4. Выбор в качестве профилактических агентов ПЭ у беременных высокого риска декомпенсации ПН, имеющих в анамнезе привычное невынашивание и/или «компрометирующий» отцовский фактор, дидрогестерона и диосмина по разработанному методу достоверно снижает частоту ПЭ в 2,3 раза, тяжелой ПЭ – в 5,2 раза, тяжелых форм ПН – в 3,1 раза, ЗРП на 56,2%, ХГП на 66,4%, оперативного родоразрешения на 24,6%, перевода детей на второй этап лечения на 31,2%, что связано с иммуномодулирующим действием гестагена дидрогестерона и системным влиянием ангиопротектора диосмина на микроциркуляцию, венозную и лимфатическую циркуляцию, нормализацию сосудистого тонуса, иммуновоспалительный процесс.

5. Результативность превентивной терапии ПЭ у беременных высокого риска по нарушенному формированию ФПК определяется сроками ее начала. При сопоставлении эффективности профилактических мероприятий, включающих периконцепционную подготовку, с превентивными мероприятиями, начатыми в период гестации, доказано, что все наблюдения тяжелой ПЭ реализовались при отсутствии прегравидарного этапа превентивного лечения. Периконцепционное действие профилактических агентов нормализует ключевые гестационные процессы (нидация, плацентация, инвазия), предопределяющие последующее течение беременности.

6. Контроль результативности профилактических мероприятий может осуществляться с применением оптимального диагностического комплекса, включающего определение уровней ЦЭК, ФН, ПАМГ, Л CD95+, МААТ (Se=92,1%, Sp=90,6%, положительный PV=89,7%, отрицательный PV=96,8%, P=92,2%). Морфологическое исследование плацент подтвердило стимулирующее действие регулируемых дыхательных тренировок, последовательного применения дидрогестерона и диосмина на развитие компенсаторных реакций в плаценте, что объясняет механизм положительного влияния данных методов профилактики на гестационные и перинатальные исходы.

7. Разработанная математическая модель стандартизирует и повышает достоверность прогноза манифестации ПЭ при проведении профилактических мероприятий.

8. По степени эффективности методы профилактики ПЭ, согласно методологическим стандартам доказательной медицины, распределились следующим образом: на первом месте - метод карбогенопрофилактики (ЧБНЛ=3,1 (95%ДИ 2,6-3,6); ОШ=4,5 (95%ДИ 3,9-5,1)); на втором – метод с последовательным назначением дидрогестерона и диосмина (ЧБНЛ=3,4 (95%ДИ 2,8-4,0); ОШ=3,6 (95%ДИ 3,1-4,2)); на третьем – применение низких доз ацетилсалициловой кислоты (ЧБНЛ=4,7 (95%ДИ 4,0-5,4); ОШ=2,5(95%ДИ 2,1-2,9)); на четвертом - использование препарата магния (ЧБНЛ=5,3 (95%ДИ 4,7-5,9); ОШ=2,2 (95%ДИ 1,7-2,7)).

9. Алгоритм подбора индивидуальных профилактических мероприятий обеспечивает дифференцированный подход к беременным с высоким риском развития ПЭ и тяжелых форм ПН.

Практические рекомендации:

1. Профилактику ПЭ и тяжелых форм ПН у беременных высокого риска следует осуществлять без полипрагмазии с применением превентивной монотерапии немедикаментозными или медикаментозными методами с минимумом фармакологической нагрузки

на мать и плод.

2. Превентивная монотерапия ПЭ должна осуществляться дифференцированно по алгоритму подбора индивидуального профилактического агента, включающего формирование группы высокого риска на основе прогностической шкалы оценки риска декомпенсации ПН; выбор средства профилактики с учетом исходного состояния: при выявлении магниевого дефицита предпочтение отдается препарату магния, при активации тромбоцитарного звена – низким дозам АСК, при недостаточности эндогенного карбогена – регулируемым дыхательным тренировкам легкой гиперкапнией, при привычном невынашивании и/или «компрометирующем» отцовском факторе – последовательному применению дидрогестерона и диосмина.

3. Для повышения эффективности превентивной терапии ПЭ у беременных высокого риска по нарушенному формированию ФПК необходимо начинать ее проведение с периода прегравидарной подготовки.

4. Профилактика ПЭ путем применения немедикаментозного метода - превентивной карбогенотерапии осуществляется по следующему способу: на прегравидарном этапе - 1 сеанс в день с 5 по 25 день фертильного цикла, в антенатальном периоде – 1 сеанс в день в течение 4-х курсов – с 8 по 11 нед., с 16 по 19 нед., с 24 по 27 нед., с 32 по 35 нед. беременности.

5. Применение дидрогестерона и диосмина для профилактики ПЭ у беременных с высоким риском структурно-функциональных нарушений ФПК осуществляют по следующей схеме: на прегравидарном этапе - прием дидрогестерона с 11 по 25 день цикла по 10 мг 2 раза в день, *per os*, в антенатальном периоде – с 6 по 16 нед. по 10 мг дидрогестерона 2 раза в день, с 17 по 20 нед. по 10 мг 1 раз в день; затем в течение 2-х курсов с 21 по 26 нед. и с 31 по 36 нед. гестации - диосмин по 600 мг (1 табл.) 1 раз в день, *per os*, натощак.

6. Беременным с профилактическим лечением ПЭ, для своевременного контроля его эффективности, следует проводить динамическое лабораторное обследование. Предикторами ПЭ за 4-6 нед. до ее манифестации могут служить: уровень ЦЭК - $4,4 \pm 0,22 \times 10^5$ кл/л; концентрация ФН - 435 ± 19 мкг/мл, значение ПАМГ - $103,9 \pm 13,9$ нг/мл, содержание Л CD95+ - $61,1 \pm 5,1\%$, уровень МААТ - $40,1 \pm 1,8\%$. Для унификации прогноза ПЭ следует применять математическую модель, основанную на параметрических (ЦЭК, ФН, ПАМГ, Л CD95+, МААТ, КТГ) и непараметрических (УЗДГ МПК и ППК, ЗРП) показателей.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В качестве перспектив дальнейшей разработки темы мы считаем актуализированным продолжение изучения и выявления ведущих механизмов формирования ПЭ, определение патогенетически значимых предикторов манифестации ПЭ, особенно ее тяжелых форм, апробирование новых профилактических агентов для дифференцированного персонализированного подбора у беременных высокого риска. Для снижения фармакологической нагрузки на организм матери и плода, исключения полипрагмазии и ятрогении необходим дальнейший поиск и научное обоснование немедикаментозных методов профилактики ПЭ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Карпухин, М.А. Опыт работы кабинета позитивного материнства ММУ ГКБ №2 им. Н.А. Семашко / М.А. Карпухин, Н.Н. Данилова, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Л.В. Левина, Н.А. Фролова // Экран муниципального здравоохранения. Международная научно-практическая конференция «Здоровье здоровых», посвященная 80-летию Самарского муниципального здравоохранения. – 2008. - №11. – С. 154-156.
2. Фролова, Н.А. Применение препаратов магния для коррекции магнидефицитного состояния у беременных группы высокого риска по плацентарной недостаточности / Н.А. Фролова, Л.С. Семушкина, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, И.Л. Астапович // Сборник статей, посвященных 70-летию основания акушерско-гинекологического

отделения ММУ ГП №9 «Амбулаторно-поликлиническая помощь – платформа женского здоровья». – Самара, 2010. – С. 68-69.

3. **Тезиков, Ю.В. Сравнительная оценка эффективности методов превентивной монотерапии преэклампсии у беременных группы высокого риска / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, Т.В. Табельская, Р.Я. Ильяшевская, В.И. Меркулова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. - Т. 16, №5(6). – С. 1471-1475.**
4. **Табельская, Т.В. Состояние сосудисто-тромбоцитарного, цитокинового, гемокоагуляционного гомеостаза у беременных на ранних сроках физиологической гестации / Т.В. Табельская, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. - Т. 16, №5(6). – С.1459-1463.**
5. Фролова, Н.А. Возможности немедикаментозного подхода к профилактике преэклампсии / Н.А. Фролова, Т.В. Табельская, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, С.А. Рябова // Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. №2. – Новосибирск, 2015. - С. 9-12.
6. Рябова, С.А. Прогностическое и диагностическое значение запрограммированной клеточной гибели иммуноцитов при задержке роста плода / С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Т.В. Табельская, Н.А. Фролова // Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. №2. – Новосибирск, 2015. - С. 22-24.
7. **Фролова, Н.А. Прогнозирование преэклампсии путем мониторинга сывороточных уровней антиэндотелиальных антител / Н.А. Фролова, Т.В. Табельская, С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Российский иммунологический журнал.- 2015. - Т. 9(18), №1(1). – С. 194-196.**
8. **Рябова, С.А. Иммунологические, проангиогенные и метаболические плацентарные предикторы нарушенного состояния плода при плацентарной недостаточности / С.А. Рябова, Т.В. Табельская, Н.А. Фролова, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Российский иммунологический журнал.- 2015. - Т. 9(18), №1(1). – С. 165-167.**
9. Фролова, Н.А. Возможности использования дидрогестерона для коррекции доклинических нарушений патологического течения гестации / Н.А. Фролова, Т.В. Табельская, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Л.Ю. Гогель // Международный научно-исследовательский журнал. - 2015. - № 3-4 (34). - С. 108-111.
10. Тезиков, Ю.В. Перинатальный подход к диагностике степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, С.А. Рябова, Н.А. Фролова, Л.С. Семушкина, Л.Ю. Гогель // Международный научно-исследовательский журнал. - 2015. - № 3-4 (34). - С. 105-107.
11. Фролова, Н.А. Немедикаментозные и медикаментозные подходы к профилактике преэклампсии у беременных группы высокого риска по перинатальной патологии / Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Т.А. Тезикова, Г.М. Сресели, С.А. Рябова, Т.В. Табельская, Л.С. Семушкина, Ю.М. Родкина // Специализированная медицинская помощь детям: клинические, научные и организационные аспекты. Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию педиатрической службы самарской области и 25-летию педиатрического корпуса СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2015. – С. 223-230.
12. Фролова, Н.А. Клинические результаты профилактики больших акушерских синдромов / Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, С.А. Рябова, Т.В. Табельская, О.А. Кутузова // Специализированная медицинская помощь детям: клинические,

научные и организационные аспекты. Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию педиатрической службы самарской области и 25-летию педиатрического корпуса СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2015. – С. 231-238.

13. Липатов, И.С. Оценка церебральной гемодинамики плода при плацентарной недостаточности с учетом его суточного биоритмостаза / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, С.А. Рябова, Н.А. Фролова, Т.В. Табельская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, №4. – С. 42-48.
14. Фролова, Н.А. Обоснование выбора ангиопротектора диосмина в качестве профилактического агента преэклампсии / Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. - Т. 17, №2(2). – С. 371-375.
15. Фролова, Н.А. Обоснование патогенетической связи эмбрио(фето)плацентарной недостаточности с ранней и поздней преэклампсией / Н.А. Фролова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. - №1-2. – С. 44-53.
16. Липатов, И.С. Новые аспекты взаимосвязи формирования эмбрио(фето)плацентарной дисфункции и преэклампсии / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Н.В. Мартынова, Н.А. Фролова // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье. Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина: сборник статей. – Самара, 2015. - С. 179-184.
17. Фролова, Н.А. Возможности профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности / Н.А. Фролова, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, О.А. Кутузова, И.В. Анпилогова, Л.В. Ефимова, В.Н. Ракитина // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье. Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина: сборник статей. – Самара, 2015. - С. 436-442.
18. Фролова, Н.А. Обоснование единых подходов к профилактике преэклампсии и тяжелых форм плацентарной недостаточности / Н.А. Фролова // Аспирантские чтения – 2015: Материалы научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые XXI века – от идеи к практике», посвященной 85-летию Клиник СамГМУ. – Самара, 2015. - С. 129-131.
19. Тезиков, Ю.В. Информативность предикторов больших акушерских синдромов у беременных с эмбриоплацентарной дисфункцией / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, О.А. Кутузова, А.В. Приходько, С.А. Рябова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. - №5-6. – С. 48-55.
20. Фролова, Н.А. Обоснование карбогенопрофилактики преэклампсии у беременных группы высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности / Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, А.В. Приходько, С.А. Рябова // Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2015. – С. 223-224.

Патенты РФ на изобретения и рационализаторские предложения:

1. Патент РФ на изобретение «Способ диагностики хронической плацентарной недостаточности» № 2313795, приоритет от 19.06.2006, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 27.12.2007 (Авторы и патентообладатели: И.С. Липатов, В.А. Мельников, Ю.В. Тезиков, А.В. Быков, Н.А. Фролова, М.Д. Угрехелидзе, И.В. Анпилогова).
2. Патент РФ на изобретение «Способ психопрофилактической подготовки беременных к родам» № 2308299, приоритет изобретения от 17.05.2006, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 20.10.2007 (Авторы и патентообладатели:

И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Н.А. Фролова, С.А. Якимчева, Д.А. Зарюта, М.А. Есартия, А.В. Быков).

3. **Патент РФ на изобретение** «Способ профилактики синдрома патологической беременности» № 2575789, приоритет изобретения от 22.01.2015, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 28.01.2016 (Авторы и патентообладатели: Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, О.А. Кутузова, С.А. Рябова, А.В. Приходько, И.О. Ковязина, Т.В. Табельская).

4. **Патент РФ на изобретение** «Способ прогнозирования раннего токсикоза тяжелой степени» № 2576241, приоритет изобретения от 22.01.2015, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 02.02.2016 (Авторы и патентообладатели: Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.А. Кутузова, Н.А. Фролова, С.А. Рябова, Т.В. Табельская).

5. **Рационализаторское предложение** № 619 «Способ профилактики хронической гипоксии плода» / Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, И.В. Анпилогова, О.В. Максимова // ГОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ, от 15.10.2008.

6. **Рационализаторское предложение** № 620 «Способ прогнозирования внутриутробной задержки роста плода» / Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.П. Ефимова, О.В. Максимова, Г.Р. Валева // ГОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ, от 15.10.2008.

7. **Рационализаторское предложение** №323 «Способ профилактики преэклампсии у беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности» / Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, А.В. Приходько // ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ, от 14.10.2015.

8. **Рационализаторское предложение** №324 «Способ профилактики преэклампсии у беременных группы высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности с использованием немедикаментозного агента» / Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.А. Кутузова, А.В. Приходько // ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ, от 14.10.2015.

9. **Рационализаторское предложение** №326 «Способ прогнозирования нарушенного состояния плода при плацентарной недостаточности» / Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, С.А. Рябова, О.А. Кутузова // ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ, от 14.10.2015.

Список сокращений

АСК - ацетилсалициловая кислота

ИА – индекс аллергизации

ИЛСК – индекс лейкоцитарного сдвига крови

ИПСР – интегральный показатель состояния плода

Л CD95+ – лимфоциты с фенотипом CD95+

МААТ – максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов

МПК – маточно-плацентарный кровоток

ПАМГ - плацентарный альфа1-микроглобулин

ППК – плодово-плацентарный кровоток

ПР – преждевременные роды

РСССП – реакция сердечно-сосудистой системы плода

ФН - фибронектин

ФРП – фактор роста плаценты

ХГП – хроническая гипоксия плода

ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо пролечить для положительного эффекта

ЭГП – экстрагенитальная патология

РАРР-А - ассоциированный с беременностью протеин плазмы А