

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

УДК 618.3-06:616.8-009.24+618.36-018.64]-084-085

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

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Ю.В. Тезиков

Самара 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	12
1. Современные подходы к выбору метода профилактики преэклампсии (обзор литературы)	12
1.1. Роль плацентарной недостаточности в развитии преэклампсии.....	12
1.2. Эффективность методов профилактики преэклампсии.....	24
1.3. Возможности дидрогестерона и диосмина в коррекции гормональных, иммунологических и гемоциркуляторных нарушений у беременных	33
1.4. Факторы риска, патофизиологическое значение и методы восполнения дефицита эндогенного углекислого газа у беременных.....	37
2. Материалы, методы исследования и профилактики	43
2.1. Организация клинических исследований. Формирование группы высокого риска	43
2.2. Характеристика групп исследования.....	49
2.3. Лабораторно-инструментальные методы обследования беременных групп сравнения.....	58
2.4. Методы профилактики преэклампсии у беременных группы высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности	64
2.5. Методы статистической обработки полученных результатов.....	69
3. Результаты собственных исследований	72
3.1. Связь структурно-функциональных нарушений в эмбрио(фето)плацентарном комплексе с формированием ранней и поздней преэклампсии.....	72
3.2. Динамика маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, индуцированного трофобластом апоптоза лимфоцитов, плацентарного ангиогенеза и клеточного энергообеспечения, децидуализации, гестационной иммуномодуляции в ходе превентивного лечения	84
3.3. Гестационные и перинатальные исходы, состояние фетоплацентарного комплекса у женщин высокого риска по тяжелым формам плацентарной не-	

достаточности и реализации преэклампсии с различными методами профилактики.....	114
3.4. Модель эффективности профилактических мероприятий. Оценка эффективности методов профилактики у беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности стандартами доказательной медицины	137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	149
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	178
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	180

ВВЕДЕНИЕ

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., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014; Серов В.Н., 2014; Савельева Г.М., Шалина Р.И., Смирнова А.А. и соавт., 2015; Eiland E., Nzerue C., Faulkner M., 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., Акиньшина С.В., Бицадзе В.О. и соавт., 2015; Сухих Г.Т., Красный А.М., Майорова Т.Д. и соавт., 2015; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Семушкина Л.С. 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., Цуркан С.В., Лашкина А.А., 2003; Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитин Н.А., Гусева Е.В., 2015; Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., 2011; Cetin I., Huppertz B., Burton G. 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., Тезиков Ю.В., Агаркова И.А. и соавт., 2015; Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П., Гондаренко А.С., 2015; Backes C.H., Markham K.,

Moorehead P., 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., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., 2014; Ходжаева З.С., Коган Е.А., Клименченко Н.И. и соавт., 2015; Lazdam M., Davis E.F., Lewandowski A.J., Worton S.A., 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; Campos 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.

псии 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: клинико-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 го-сударственной 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.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Современные подходы к выбору метода профилактики преэклампсии (обзор литературы)

1.1. Роль плацентарной недостаточности в развитии преэклампсии

Несмотря на снижение материнской и перинатальной смертности, отмечена постоянная тенденция к увеличению числа тяжелых осложнений беременности, детерминированных морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе, прежде всего у матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом (Кравченко Ю.Л., Липатов И.С., Данилова Н.Н., Тезиков Ю.В., 2006; Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014). ПЭ и ПН занимают лидирующие позиции среди проблем перинатальной медицины и современного акушерства в связи с высокой частотой встречаемости и высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности. Частота реализации ПЭ в группе высокого риска по развитию ПЭ составляет от 30 до 80%, также она значительна (до 70%) в группе высокого риска по тяжелым формам ПН (Милованов А.П., Кириченко А.К., 2010; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014; Sidani M., Siddik-Sayyid S.M., 2011). Высокая клиническая ассоциативная связь частоты реализации ПН и ПЭ требует научного объяснения с позиции патогенетических механизмов в системе мать-плацента-плод (эмбрион), актуализирует поиск новых методов ранней диагностики ПН и прогнозирования ПЭ, единых методов профилактики данных осложнений гестации.

На протяжении долгого времени ведущей причиной материнской заболеваемости и смертности, а также неблагоприятных перинатальных исходов, является ПЭ (Балтер Р.Б., 2010; Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2012; Backes C.H., Markham K., Moorehead P., 2011; Hutcheon J.A., Lisonkova S., Joseph K.S., 2011; Eiland E., Nzerue C., Faulkner M., 2012). По данным мировой статистики ПЭ осложняет 2-8% всех беременностей, по данным отечественных авторов - наблюдается в 5-30% от общего числа родов (подобный разброс данных, возможно, связан с отсутствием в нашей стране единой номенклатуры этого осложнения беременности) (ВОЗ, 2011;

Duley L., 2009; Steegers E.A., von Dadel szen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R., 2010; Ghulmiyah L., Sibai B., 2012). В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2011) и других научных организаций, ПЭ определяется как специфическое для второй половины беременности осложнение, которое диагностируется при возникновении *de novo* артериальной гипертензии ($AD \geq 140/90$ мм рт. ст.) и протеинурии (свыше 0,3 г/сут.) после 20 недель гестации. До момента клинической реализации ПЭ у всех беременных обнаруживают структурно-функциональные нарушения в эмбрио(фето)плацентарной системе (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2012; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014). Отметим, что развитие ПЭ может идти по разным патогенетическим механизмам, в результате формируются ранний или поздний клинический вариант данного осложнения гестации. Для ранней ПЭ характерны неполноценная инвазия трофобласта, нарушение плацентации, ремоделирования спиральных артерий, васкуло- и ангиогенеза, гипоксия тканей ФПК, отсутствие компенсаторных механизмов, раннее развитие эндотелиальной дисфункции и изменение энергообмена в плаценте, клиническая манифестация происходит во II, начале III триместров и имеет выраженную симптоматику. Поздняя ПЭ прогностически является более благоприятной, клинически протекает менее тяжело, патология ФПК выражена в меньшей степени, терапия более эффективна, при этом отмечается более тесная связь с ЭГП, в основном сосудистого и метаболического генеза (Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Шарыпова М.А., 2012; Ходжаева З.С., Коган Е.А., Клименченко Н.И. и соавт., 2015; Eiland E., Nzerue C., Faulkner M., 2012). На данный момент этиология ПЭ остается неизвестной. По современным представлениям, ПЭ является мультифакториальным заболеванием, в развитии которого определенную роль играют факторы внешней среды, реализующие свое действие на фоне генетической предрасположенности (Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2013; Bell A., 2010).

ПН – это комплекс нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты под влиянием снижения маточно-плацентарного кровотока (МПК), которые обуславливают ее неспособность поддерживать адекватный обмен между организмами матери и плода (Кулаков В.И.,

Серов В.Н., 2006; Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А. и соавт., 2008; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2012). Благодаря расширению диагностических возможностей для выявления нарушений функций плаценты появилась возможность внести дополнения в вопросы патогенеза ПН. Современные авторы выделяют ряд патогенетических механизмов, характерных для развития ПН, которые также всегда предшествует ПЭ: плацентарная ишемия, эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция, оксидантный стресс, дисбаланс запрограммированной клеточной гибели и клеточной пролиферации, чрезмерный провоспалительный ответ, генетическая предрасположенность, иммунологическая нетолерантность между организмами матери и плода. Причем, данные процессы при ПН носят локальный характер (ФПК), при ПЭ – системный, следуя друг за другом (дисфункция плаценты → системные нарушения → полиорганные дисфункция и недостаточность). Следовательно, анализ отечественной и зарубежной литературы показал схожесть патогенетических процессов при формировании ПН и ПЭ, исследования подтверждают общность начальных звеньев патогенеза едиными нарушениями ранних этапов развития эмбрио(фето)плацентарного комплекса: неполное проникновение вневорсинчатого трофобласта в спиральные артерии, агрегацию тромбоцитов, реокоагуляционные сдвиги, дисбаланс в системе простагландин-тромбоксан, каллекреин-кинин, развитие хронического диссеминированного свертывания крови, что и приводит к нарушениям состояния как матери, так и плода (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Андреева М.Д., 2013; Тезиков Ю.В., 2013; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Baumann M.U., Bersinger N.A., Surbek D.V., 2007; Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R., 2010).

Впервые J. Bronsens и соавт. в 1972 г. описали взаимосвязь недостаточной инвазии трофобласта с отсутствием гестационных изменений спиральных артерий и последующим развитием различных осложнений беременности в зависимости от степени выраженности и срока гестации, на котором начались нарушения. Опубликованные данные с того времени неоднократно подтверждены зарубежными исследованиями. Так, при ПН с ЗРП нарушение инвазии цитотрофобласта доказано в 17-60%, при ПЭ от 30% до 75% (Erez O., Romero R., Espinoza J., 2008).

Известно, что плацента - это орган, осуществляющий транспорт респираторных газов, нутриентов, а также продуктов жизнедеятельности между организмами матери и плода, и играющий ключевую роль в секреции цитокинов, ангиогенных факторов роста и гормонов, необходимых для физиологического течения беременности. Корректный плацентарный кровоток, а также васкуляризация являются главными компонентами адекватной плацентарной функции и играют главную роль в процессе роста и развития плода, во многом определяющими состояние здоровья человека в дальнейшем (Reynolds L.P., 2006). В связи с этим, ведущую роль в патогенезе ПН, как и ПЭ, отводят нарушению маточно-плацентарной перфузии (Кукес В.Г., Сокова Е.А., Игнатъев И.В. и соавт., 2010; Kanasaki K., Kalluri R., 2009; Govender L., Mackraj I., Gathiram P., Moodley J., 2012).

Инвазия цитотрофобласта - генетически детерминированный процесс, который регулируется сложными и до конца не изученными механизмами. Гестационная перестройка маточных сосудов проходит в два этапа, в связи с этим выделяют две волны инвазии. Первая начинается на 6-8-й неделе беременности и обеспечивает инвазию цитотрофобласта в эндометриальный сегмент маточных артерий, что дает начало формирования МПК. Происходит постепенное лизирование мышечных элементов спиральных артерий с последующим замещением их фибриноидом, что приводит к расширению просвета сосудов и превращение их в маточно-плацентарные: после потери миоэпителиальной выстилки они становятся нечувствительными к прессорным воздействиям, а значит, происходит не только увеличение, но и постоянство МПК. Вторая волна инвазии отмечается на сроке 16-22 недель беременности. Вневорсинчатый трофобласт проникает в миометриальные сегменты спиральных артерий, что приводит к расширению их просвета и значительному приросту объема МПК (Савельева И.В., Баринов С.В., Рогова Е.В., 2012; Karthikeyan V.J., Lip G.Y., 2011; Vandenberghe G., Mensink I., Twisk J.W. et al., 2011; Lazdam M., Davis E.F., Lewandowski A.J., Worton S.A., 2012).

В физиологических условиях (с 7 недель беременности) увеличение плацентарной перфузии коррелирует с повышением уровня плацентарного фактора роста (ФРП), который является одним из наиболее значимых представителей васку-

ло-эндотелиальных факторов роста. Изменения уровня ФРП подтверждают, что изменения в формировании полноценной сосудистой системы, также, как нарушение процессов пролиферации, миграции и инвазии цитотрофобласта, являются универсальными пусковыми механизмами для большинства отклонений в нормальном течении беременности. Поскольку цитотрофобласт имеет плодовое происхождение, то нарушения в его инвазии (поверхностная, ограниченная, недостаточно выраженная) отражают наличие иммунных факторов в его инвазирующих клетках. Возможно, при этом имеет значение ДНК цитотрофобласта, которая играет роль отцовского антигена. В пользу причастности иммунологических нарушений свидетельствуют такие факты, как снижение риска ПЭ у повторнородящих, после предшествующего родам аборта, повышение частоты ПЭ при смене партнера, инсеминации спермы донора или донации яйцеклетки (Тетруашвили Н.К., Федорова Н.И., Файзуллин Л.З., Карнаухов В.Н., 2012; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Sidani M., Siddik-Sayyid S.M., 2011). При недостаточной инвазии трофобласта часть спиральных артерий миометрия не трансформируются на протяжении своей длины, у другой части преобразования происходят лишь в децидуальных сегментах, что сохраняет способность сосудов к вазоконстрикции и снижает объемный кровоток в межворсинчатом пространстве, в результате возникает плацентарная ишемия. Маточно-плацентарная перфузия уменьшается с 162 мл/мин./100 г ткани плаценты при доношенной физиологической беременности до 59 мл/мин./100 г ткани плаценты при беременности, осложненной ПЭ (Тезиков Ю.В., Липатов И.С., 2011; Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., 2011), что и является проявлением сосудистых расстройств. В результате нарушения МПК происходят ишемия с развитием оксидативного стресса в тканях плаценты и нарушением микроциркуляции (Гагиева И.А., 2014; Barton J.R., Sibai B.M., 2008), отложение иммунных комплексов под эндотелием сосудов трофобласта за счет альтерации сосудистого эндотелия (Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B. et al., 2011); нарушение структуры синцитиотрофобласта с утратой его компенсаторно-приспособительных и защитных реакций (Ghulmiyah L., Sibai B., 2012); дисбаланс между разветвляющим и неразветвляющим ангиогенезом с дефицитом капилля-

ров ворсин (Лукьянова Е.В., Волощук И.Н., Липман А.Д. и соавт., 2009). Это характерно для ПН, и более выражено при реализации ПЭ.

Оксидативный стресс, за счет активации системы перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов, атомарного кислорода и высвобождения из активных нейтрофилов эластазы, оказывает непосредственное влияние на функциональное состояние эндотелия. Практически каждое осложнение гестации сопровождается нарушением микроциркуляции, гемодинамики, следовательно, функционального состояния структурных компонентов сосудистого русла (Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014; Cetin I., Huppertz B., Burton G. et al., 2011). Общая площадь эндотелиального покрова в организме человека равна примерно 350 м². Эндотелию присущи сложнейшие регуляторные функции, определяющиеся его противовоспалительными, сосудорасширяющими, противосвертывающими, дезагрегационными, антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, показано участие эндотелиоцитов в иммунных реакциях (Макария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В., Андреева М.Д., 2006; Климов В.А., 2008; Вихляева Е.М., 2009; Chaiworapongsa T., Espinoza J., Gotsch F. et al., 2008). Для нормальной микроциркуляции и гемостаза целостность эндотелия сосудов, поддержание избирательной проницаемости в отношении фагоцитов, тромбоцитов и факторов свертывания крайне важны. По мнению В.А. Климова (2008), в настоящее время роль эндотелиальной дисфункции является доказанной как в патогенезе развития ПН, так и в патогенезе возникновения ПЭ. При эндотелиальной дисфункции, в условиях снижения объёмной скорости кровотока в межворсинчатом пространстве, происходит острое повреждение эндотелия мелких артериальных сосудов (артериол, прекапилляров), тромбоцитов, эритроцитов, нарушение реологических и коагуляционных свойств крови (Липатов И.С., 1993; Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и соавт., 2001). В эндотелии происходит снижение синтеза цитопротекторов и вазодилататоров: простациклина и эндотелиального фактора релаксации (оксида азота). В связи с выделением повышенного количества тканевого тромбопластина, усиливающего агрегацию и адгезию тромбоцитов, увеличением синтеза тромбоцитарного тромбоксана А₂ и эндотелина, обла-

дающего вазоконстрикторным действием, происходит нарушение микроциркуляции. В эндотелиальном слое спиральных артерий откладываются фибрин, липидные депозиты и активированные иммунные комплексы, возрастает число рецепторов, связывающих вазопрессорные вещества, что приводит к повышению резистентности сосудов (Слободина А.В., Рудакова Е.Б., Долгих В.Т. и соавт., 2012; Govender L., Mackraj I., Gathiram P., Moodley J., 2012). В результате прогрессивно снижается МПК и истощаются функциональные возможности в системе «мать-плацента-плод», что нарушает функцию плаценты (Климов В.А., 2008), а значит, реализуется ПН. Маркерами развивающейся эндотелиальной дисфункции могут служить общий IgE, циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), количество тромбоцитов и их максимальная амплитуда агрегации (МААТ), фибронектин (ФН), сосудистые клеточные молекулы адгезии, внутриклеточные молекулы адгезии, тромбоксан, простаглицлин, сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), эндотелин-1, ФРП, специфический растворимый рецептор-1 тирозинкиназы, гомотеин (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2012).

Эндотелиопатия в эмбрио(фето)плацентарном комплексе при ПЭ приобретает системный характер. Гестационный эндотелиоз проявляется в уже генерализованной активации клеток врожденного и приобретенного иммунитета и приводит к гиперпродукции цитокинов и белков острой фазы, которые потенцируют синтез ранних цитокинов и обуславливают дальнейшую активацию клеток иммунной системы, одним из признаков которой является усиление экспрессии молекул адгезии. Повышение адгезивности лейкоцитов усиливает сродство клеток крови с эндотелиоцитами и потенцирует контактную активацию эндотелия, что проявляется в гиперкоагуляционных нарушениях. Долгосрочное воздействие повреждающих факторов определяет истощение функциональных резервов эндотелия и нарушает продукцию и соотношение вазоконстрикторов и вазодилататоров (Джобава Э.М., Иванова Т.А., Хейдар Л.А. и соавт., 2009; Parra M., Rodrigo R., Barja P. et al. 2005).

Тромбоз маточно-плацентарных сосудов может привести к блокированию микроциркуляции, что делает возможным преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), развитие ЗРП, HELLP-синдрома, эклампсии,

острой почечной недостаточности, полиорганной недостаточности. Эти данные подтверждают также значение тромбофилии в формировании ПЭ (Джобава Э.М., Ильина И.Ю., Чикишева А.А. и соавт., 2012; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В., Андреева М.Д., 2013; Сидельникова М.В., 2013; Amir A., Shamshirsaz A., Paidas M., Krikun G., 2012). Исследования в разных странах по вопросу генетической и приобретенной тромбофилии позволили сделать вывод о доминирующей роли антифосфолипидного синдрома, мутаций и полиморфизма генов, предрасполагающих к тромбофилии, в патогенезе ПН, ПЭ, отслойки плаценты, привычного невынашивания беременности. При наличии врожденной или приобретенной тромбофилии патологические воздействия реализуются в первую очередь в области МПК, а также в сосудах почек, с последующим развитием гемокоагуляционных и микроциркуляторных нарушений в капиллярах различных органов. Реализация гиперкоагуляционного статуса в ФПК приводит к выделению дополнительных плацентарных коагулирующих агентов (тромбоксан А₂, тканевой фактор, коллаген) и запускает коагуляцию материнской крови в межворсинчатом пространстве, что клинически проявляется ПН. Процессы макро- и микротромбообразования в сосудах сопровождают и ПЭ (Милованов А.П., Кириченко А.К., 2010; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В., Андреева М.Д., 2013).

Развитие ПН, как и возникновение ПЭ связано с имплантацией плодного яйца. Патогенетические механизмы данных патологических состояний закладываются на ранних сроках беременности, а прерывает этот процесс лишь родоразрешение (Steegers E.A., von Dadel szen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R., 2010). Поэтому одним из важнейших факторов нормально протекающей беременности является иммунологическая толерантность организма матери к антигенам семиаллогенного плода (Сотникова Н.Ю., 2008). Беременность представляет собой феномен естественной аллотрансплантации, требует наличия эффективных регуляторных механизмов для предупреждения возможных антифетальных иммунных реакций (Зиганшина М.М., Павлович С.В., Бовин Н.В., Сухих Г.Т., 2013). Предполагается, что основными иммуномодуляторами в процессе гестации являются β -ХГЧ и белки трофобласта – трофобластический β -гликопротеин, плацентарный

лактоген, плацентарный белок-14 и ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (РАРР-А). РАРР-А - один из факторов, обеспечивающих развитие и функционирование плаценты, относится к семейству матричных металлопротеиназ (Vandenberghе G., Mensink I., Twisk I. et al., 2011). Биологическая протеиназная активность этого неспецифического протеина заключается в расщеплении одного из белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста (IGF), что вызывает повышение биодоступности IGF, который является необходимым фактором для развития плода во время беременности. В качестве белка-регулятора, РАРР-А усиливает инвазию трофобласта, воздействует на секреторную и пролиферативную активность клеток иммунной системы, влияет на транспорт глюкозы и аминокислот в хорион, обладает антипротеазной активностью, участвует в модуляции иммунного ответа материнского организма. При пониженном содержании РАРР-А с ранних сроков беременности снижается способность плазмы подавлять пролиферацию лимфоцитов (Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Гончарова Е.А. и соавт., 2012), повышается резистентность сосудов в системе мать-плацента-плод ((Заринова З.Ш., Галина Т.В., Голикова Т.П., Гондаренко А.С., 2012). В настоящее время все большее значение придается РАРР-А как прогностическому маркеру ПЭ и гипотрофии плода (Шалина Р.И., Коновалова О.В., Нормантович Т.О., Лебедев Е.В., 2010; Spencer K., Cowans N.J., Nicolaides K.H., 2008). Схожесть изменений биологической активности такого важного регулятора гестационного процесса, как РАРР-А, при ПН и ПЭ подтверждает единство их патогенеза с первичными изменениями в эмбрио(фето)плацентарной системе.

Зарубежные исследователи акцентируют внимание на том, что беременность - это пролонгированный во времени процесс, каждый этап которого характеризуется про- или противовоспалительным профилем, а плодово-материнские иммунные взаимодействия являются более сложными по сравнению с процессами аллотрансплантации (Mor G., Cardenas I., Abrahams V., Guller S., 2011). Распознавание материнской иммунной системой антигенных детерминант плодового происхождения запускает реакции, направленные на формирование иммунной толерантности. Альтерация децидуальной оболочки включает воспалительные реак-

ции в виде активации моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы, что влечет за собой запуск каскада цитокинов (ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ6, ИФН γ) и белков острой фазы воспаления (Сотникова Н.Ю., 2008). Исследованиями последних лет показано: при физиологическом течении беременности поддержка нормального иммунного гомеостаза происходит вследствие активации гуморального иммунитета и продукции Th2 типа противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, ИЛ10, ИЛ13). Их влияние на плодное яйцо (эмбриоплацентарный комплекс) тормозит реакции клеточного иммунитета на локальном и системном уровнях, благодаря чему обеспечивается сохранение беременности (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2012; Szarka A., Rigó J., Lázár L. et al., 2010). Имунокомпетентные клетки децидуальной оболочки (γ/δ -Т-клетки) имеют большое значение в формировании иммуномодулирующего процесса. Результатом распознавания беременности иммунной системой является активация генов, которые отвечают за продукцию прогестероновых рецепторов на NK-клетках и лимфоцитах. Под влиянием прогестерона активированные лимфоциты и децидуальные клетки CD56+ продуцируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF), который подавляет активность естественных киллерных факторов и стимулирует образование больших гранулярных лимфоцитов (CD56+CD16-), которые обладают меньшим цитотоксическим потенциалом, а также направляет иммунный ответ матери по Th2-пути, определяемому противовоспалительными интерлейкинами – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13. При низкой концентрации прогестерона или низком уровне экспрессии прогестероновых рецепторов нарушается выработка PIBF. В таком случае иммунный ответ матери на трофобласт характеризуется образованием лимфокинактированных киллеров (с маркерами CD56+CD16+), и преобладанием Th1-пути, связанного с продукцией интерлейкинов, обладающих провоспалительными свойствами – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО α , обеспечивающих реализацию клеточно-опосредованной цитотоксичности. Избыточное количество противовоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что приводит к нарушениям в системе гемостаза, формированию тромбов, инфарктам, отслойке трофобласта, что и является проявлением ПН, а при генерализации процесса –

приводит к развитию ПЭ (Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., 2004; Сотникова Н.Ю., 2008; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В. и соавт., 2009; Warning J.C., Mc Cracken S.A., Morris J.M., 2011).

По данным Н.Ю. Сотниковой (2008), одним из механизмов, обеспечивающих иммунологическую толерантность, является способность клеток трофобласта индуцировать апоптоз активированных, потенциально опасных для плода Т-лимфоцитов по Fas-зависимому пути. Впервые термин «апоптоз» был предложен U. Kerr в 1972 г. (apo – полное, ptosis – падение, утрата), что обозначает «запрограммированная клеточная смерть». Апоптоз – это процесс, с помощью которого внутренние или внешние факторы активируют генетическую программу, приводящую к гибели клетки и ее эффективному удалению из ткани, что является единственным механизмом элиминации клеток, ненужных для дальнейшего функционирования организма (Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R., 2011). Многочисленными исследованиями показано, что существует взаимосвязь нарушений регуляции процесса запрограммированной клеточной гибели с важнейшими биологическими феноменами (энергообеспечение клетки, клеточная пролиферация), а также с большинством заболеваний. В литературе встречаются сообщения, что в процессе эмбрионального и онтогенетического развития изменения регуляции и реализации апоптоза иммунокомпетентных клеток материнского организма может проявляться в дефектах формирования ФПК, опосредующих ПН, а при прогрессировании процесса – и ПЭ (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В., Андреева М.Д., 2013; Catarino C., Rebelo I., Belo L. et al., 2010). В работах И.С. Липатова с соавт. (2011, 2012) показана связь между процессом апоптоза в плаценте и осложнениями беременности, в том числе ПЭ. Активированные лейкоциты, длительно циркулирующие в кровотоке, обуславливают и поддерживают воспалительное изменение микроциркуляции и острофазный ответ, поэтому особое значение имеет своевременная элиминация клеток-эффекторов посредством апоптоза (Грицук В.И., Мороз В.В., 2009). Среди маркеров запрограммированной клеточной гибели наиболее изученным является мембранный рецептор CD95 (Fas), по экспрессии которого судят об активации иммунокомпетентных клеток и их готов-

ности к Fas-индуцированному апоптозу (Гагиева И.А., 2014; Romero R., Chaivongsa T., Erez O. et al., 2010). Еще в преимплантационном периоде, когда эмбрионы вплоть до стадии бластоцисты секретируют ФНО α , не участвующий в эмбриогенезе, но обеспечивающий выживание эмбриона, происходит подавление путем апоптоза материнской иммунной реакции натуральных киллеров на фетальные антигены. Клетки эмбрионов не имеют рецепторов к ФНО α , экспрессия рецепторов начинается со стадии бластоцисты (Sanguanserm Sri D., Pongcharoen S., 2008).

В работах академика А.П. Милованова (1999), представлено сходство патоморфологических изменений в плаценте при ПН и ПЭ. Иммуногистохимические исследования плацент при ЗРП и ПЭ показали однонаправленность содержания маркеров пролиферации (Ki67) и плацентарного апоптоза (p54), что также подтверждает общие механизмы развития данных осложнений беременности, первоначально формирующихся на уровне плаценты (Фураева К.Н., Степанова О.И., Овчинникова О.М. и соавт., 2015).

Таким образом, обзор литературы, посвященный патогенезу реализации ПН и ПЭ, показывает сходство развития данных осложнений, которые могут приводить к существенным нарушениям состояния как плода, так и матери (локальные изменения в эмбрио(фето)плацентарной системе, системные изменения с развитием полиорганной и полистемной недостаточности). Кроме того, в пользу единства генеза ПН и ПЭ свидетельствуют эпидемиологические исследования, указывающие на частое развитие ПЭ на фоне ПН. Это объясняется невозможностью адаптационных систем организма матери обеспечивать потребности развивающегося плода на фоне диффузионно-перфузионной недостаточности плаценты различной степени выраженности (Савельева Г.М., Баринов С.В., Рогова Е.В., 2012; Erez O., Romero R., Espinoza J., 2008). Несмотря на изученность многих звеньев патогенеза ПЭ, ни одна из множества теорий о её происхождении не позволила разработать надёжные методы ее профилактики, так как они основаны на коррекции отдельных звеньев патогенеза ПЭ и не затрагивают её истинной причины. В связи с этим, дальнейшее углубленное изучение данного вопроса позволит обосновать дифференцированный выбор единых методов профилактики ПЭ и ПН, что явля-

ется крайне важным в современном акушерстве.

1.2. Эффективность методов профилактики преэклампсии

Поиск эффективных методов профилактики и лечения ПЭ остается одной из самых актуальных проблем современного акушерства (Савельева Г.М., Баринов С.В., Рогова Е.В., 2012; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014; Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014; Eiland E., Nzerue C., Faulkner M., 2012). Несмотря на многообразие подходов в борьбе с данной патологией, недостаточная эффективность терапии ПЭ нередко становится причиной досрочного родоразрешения и определяет высокий уровень материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Милованов А.П., Кириченко А.К., 2010; Pennington K.A., Schlitt J.M., Jackson D.L. et al., 2012). Современные программы ведения беременных с ПЭ не всегда являются результативными, поскольку этиопатогенетической терапии данного состояния не существует, они основаны на коррекции лишь отдельных звеньев патогенеза ПЭ и не затрагивают её истинной причины. В связи с этим, необходимо дальнейшее углубленное изучение этой проблемы, так как специфические механизмы, лежащие в основе возникновения ПЭ, изучены недостаточно (Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Bell M.J., 2010).

Известно, что лучшим способом борьбы с болезнью, является предотвращение ее возникновения. Поэтому, актуальной задачей акушерской службы является совершенствование методов профилактики ПЭ, особенно у беременных групп высокого риска, с учетом ведущих звеньев патогенеза данного осложнения беременности (Линева О.И., Гимильярова Ф.Н., Спиридонова Н.В., 1998).

Выбор средства для превентивной терапии патологического процесса, мультифакториального по своей этиологии и сложного по патогенезу, всегда является непростой задачей. Средство должно отвечать целому ряду требований: быть достаточно эффективным при минимальной фармакологической нагрузке на организм как матери, так и плода; доступным, в том числе в материальном отношении; удобным в использовании; иметь минимальное количество противопоказаний; применение его не должно вызывать осложнений; желательно быть немеди-

каментозным (Кулаков В.И., Серов В.Н., 2006; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., 2011).

На данный момент выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику ПЭ. Первичная превентивная терапия позволяет избежать возникновения болезни (проводится на догестационном этапе). Вторичная профилактика включает мероприятия, прерывающие патологический процесс до проявления клинических симптомов (во время беременности). Третичная предотвращает осложнения, вызванные ПЭ, и является патогенетическим лечением заболевания (Липатов И.С., 1996; Игнатко И.В., Гониянц Г.Г., 2008; Мозговая Е.В., Зайнулина М.С., 2008; Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В. и соавт., 2010).

Первичная профилактика включает в себя коррекцию имеющихся соматических заболеваний, отказ от вредных привычек, нормализацию веса. Также, к первичным профилактическим мероприятиям относят длительность контакта со спермой партнера более 1 года, что позволяет избежать проявления так называемого «опасного» отца (Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., 2014; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Sidani M., Siddik-Sayyid S.M., 2011). По мнению G.A. Dekker (2001) единственным эффективным методом первичной превентивной терапии ПЭ является контрацепция. Данное мнение мы считаем чрезмерно радикальным. В настоящее время возможность первичной профилактики ПЭ является предметом активного исследования и накопления опыта.

По данным литературы, большая доля современных исследований нацелена на вторичную профилактику, которая прерывает процесс формирования болезни еще до появления клинических проявлений, то есть, основана на механизмах обратного развития патофизиологических нарушений и включает в себя коррекцию микронутриентного дефицита, снижение гипергомоцистеинемии, нормализацию простациклин-тромбоксанового соотношения, гормональную поддержку процесса имплантации, формирование нормального антиоксидантного резерва организма, а также иммуномодулирующую, антиагрегантную и антикоагулянтную терапии. Превентивная терапия должна начинаться с прегравидарной подготовки, продолжаться курсами указанных медикаментозных воздействий на все звенья патогенеза ПЭ в течение всей гестации (Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзин-

ский В.Е., Савельева Г.М., 2014; Barton J.R., Sibai B.M., 2008).

Впервые обратная связь между потреблением кальция и возникновением гипертензивных нарушений в период гестации была описана более 35 лет назад, в 1980 году. Низкое содержание кальция может приводить к развитию ПЭ и эклампсии не только у человека, но и у всех плацентарных млекопитающих (Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Гончарова Е.А. и соавт., 2012). Дефицит кальция в крови стимулирует секрецию паратгормона, ангиотензина. За счет этого происходит накопление в клетках гладкомышечной оболочки сосудов кальция, что в дальнейшем приводит к вазоконстрикции. Также, действие кальция может осуществляться за счет непрямого воздействия на функцию гладкой мускулатуры посредством увеличения уровня магния. Нарушение метаболизма кальция, возникающее в ранние сроки гестации, является пусковым механизмом аномального развития сосудов плаценты. Заметим, что на протяжении беременности потребность в кальции увеличивается от 2–3 мг в первом триместре до 250 мг в сутки в третьем триместре (Абрамченко В.В., 2006; Шилин Д.Е., Адамян Л.В, Шилин А.Д. и соавт., 2009). Многочисленные исследования В.В. Абрамченко (2006) показывают положительное влияние приема препаратов кальция на величину артериального давления, протеинурию и выраженность отеочного синдрома у беременных с ПЭ, а также подтверждают их профилактическую значимость. Положительные результаты использования Ca^{++} с целью профилактики акушерских осложнений (в том числе ПЭ), позволили экспертам ВОЗ включить эту методику в Рекомендации по профилактике и лечению ПЭ и эклампсии, изданные в 2011 г.: «В регионах с низким пищевым потреблением кальция рекомендуется назначение кальция... для профилактики преэклампсии всем беременным, но особенно в случаях ее высокого риска» (World Health Organization et al. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia // Geneve: WHO, 2011. 38 p.). Согласно федеральным клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2013), применение препаратов Ca^{++} беременными с низким потреблением Ca^{++} , является эффективным методом профилактики ПЭ и имеет самый высокий уровень убедительности.

тельности доказательств – А-1а.

В последнее время особое место в профилактике ПЭ придается магнию, поскольку он способен осуществлять эндотелиопротекторное действие по нескольким направлениям одновременно (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., 2012; Дадак К., 2013). По литературным данным, распространенность дефицита магния в популяции беременных Российской Федерации составляет 81% (Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014). Магний является необходимым элементом для нормального функционирования организма, со средним содержанием 17 ммоль/кг, он важен для корректного функционирования многих органов, но в большей степени – именно для плаценты, которая синтезирует более 150 белков и гормонов, 70% из них являются магнием-зависимыми. Дефицит магния может стать причиной неблагоприятного фона для формирования ФПК, и, как следствие, возникновения ПЭ (Бобряшова Э.В., 2001). В литературе описаны значимые эффекты магния в организме беременной: магний стабилизирует ДНК в процессах митоза и мейоза, что способствует предотвращению формирования генетических пороков развития; нормализует процессы синтеза оксида азота и простациклина, подавляет тромбоксан А₂, что предотвращает развитие дисфункции эндотелия и ее последствий; опосредованно уменьшает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, участвует в процессе ретракции тромбоцитарно-фибринового сгустка; имеет мягкое гипотензивное действие, снижает тонус сосудистой стенки, увеличивает ударный объем крови, снижает общее периферическое сопротивление сосудов. Следовательно, магний способствует профилактике основных акушерских осложнений, в том числе ПЭ и ПН (Шалина Р.И., Коновалова О.В., Нормантович Т.О., Лебедев Е.В., 2010; Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. и соавт., 2014; Duley L., 2009).

Проведенный мета-анализ 11 рандомизированных клинических исследований показал, что нутриентная поддержка беременности цитратом, лактатом, пиридолом магния, определяет снижение риска таких осложнений беременности, как угроза прерывания (6 исследований, ОР 0,39, 95%ДИ 0,25-0,62), преждевременные роды (5 исследований, ОР 0,34, 95%ДИ 0,21-0,55), ЗРП (6 исследований, ОР 0,44, 95%ДИ 0,28-0,69), ПН (6 исследований, ОР 0,33, 95%ДИ 0,22-0,50), ПЭ (9

исследований, ОР 0,35, 95%ДИ 0,26-0,48). Полученные данные подтвердили, что применение органических солей магния благотворно влияет на гестационные исходы (Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. и соавт., 2014). По данным федеральных клинических рекомендаций «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2013), прием магния имеет низкий уровень доказательности в отношении эффективности профилактики ПЭ, но имеет положительное влияние при некоторых других состояниях (А-1b).

Вторичная профилактика ПЭ, включающая в себя снижение гипергомоцистеинемии, как фактора риска развития тяжелой ПЭ, подразумевает назначение витаминов группы В и фолиевой кислоты. Известно, что гипергомоцистеинемия — это патологическое состояние, проявляющееся повышенной концентрацией гомоцистеина в крови. Эффективность комплексного применения витаминов группы В для нормализации содержания гомоцистеина в крови зависит от рациональности количественного соотношения их в препарате, что обеспечивает синергизм действия, так как биохимические превращения метионина и гомоцистеина происходят в присутствии витаминов группы В и фолиевой кислоты, в результате происходит нейтрализация повреждающего действия гомоцистеина (Джобава Э.М., Иванова Т.А., Хейдар Л.А. и соавт., 2009). Мета-анализ 25 рандомизированных клинических исследований, в которых определялось влияние фолиевой кислоты на концентрацию гомоцистеина в плазме крови, показал: ежедневный прием $\geq 0,8$ мг фолиевой кислоты снижает содержание гомоцистеина (ОР 0,31 95%ДИ 0,22-0,44) (Сотрудничество исследователей снижения гомоцистеина, 2015). В федеральных клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2013) указано, что применение фолиевой кислоты у беременных высокого риска развития ПЭ не имело эффекта. Уровень достоверности и доказательности составил В-2b (данные отдельного когортного исследования).

Вторичная профилактика ПЭ, связанная с нарушением простациклин-тромбоксанового соотношения, проводится донаторами ω -3 полиненасыщенных

жирных кислот (ПНЖК). Действие препаратов, содержащих ω -3 ПНЖК, в частности эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты, заключается в их влиянии на метаболизм арахидоновой кислоты. Угнетение липоксигеназного пути и активация циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, вызываемое ω -3 ПНЖК, приводит к выраженному изменению баланса простаглицлинтромбоксановой системы в сторону увеличения простаглицлина. Использование таких средств оказывает многостороннее воздействие на сердечно-сосудистую систему, гомеостаз, биохимические показатели липидного обмена, перекисного окисления липидов, свертывания крови, фибринолиза (Серов В.Н., Сидельникова В.Н., 2008; Мурашко А.В., Магомедова Ш.М., 2012).

Поскольку важным фактором патогенеза ПЭ является оксидативный стресс, прием витаминов Е и С мог бы препятствовать его развитию и снизить риск развития тяжелых форм ПЭ. Однако, по литературным данным, не было выявлено значимой разницы при использовании комбинации витаминов С и Е в отношении относительного риска ПЭ. В федеральных клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2013) отмечается, что назначение антиоксидантов – витаминов Е и С неэффективно для профилактики ПЭ.

Н.В. Спиридонова (2007) для профилактики ПЭ предложила применять препараты масла семян Расторопши пятнистой, которое является источником предшественников витамина А, витаминов Е, D, К и группы В, макро- и микроэлементов (калий, магний, кальций, марганец, железо, цинк, селен, медь), мощного гепатопротектора силимарина, линолевой (ω -6) и олеиновой (ω -9) ПНЖК. Исследование показало, что масло расторопши обладает антиоксидантическим, антиоксидантным, иммуномодулирующим действиями, является мембраностабилизатором, гепатопротектором, ловушкой свободных радикалов, ингибитором перекисного окисления липидов. Исходы беременности показали эффективность препаратов масла семян Расторопши пятнистой, однако в исследование были включены только женщины высокого риска развития ПЭ.

Крайне важное значение в профилактике ПЭ имеет комплекс мероприятий,

направленных на коррекцию иммунных нарушений у беременных. Иммуномодулирующая терапия, нацеленная на подавление образования медиаторов системного воспаления и тканевых повреждений, с позиции профилактики ПЭ является оправданной. Поскольку практически во всех иммунных процессах важное место занимают ферменты, у беременных необходимо использование системной энзимотерапии в качестве профилактики ПЭ. Протеолитические ферменты оказывают воздействие на иммунокомпетентные клетки, антитела, комплемент, влияют на клетки моноклеарной фагоцитарной системы, оказывают прямое стимулирующее действие на процессы фагоцитоза, секреторную активность макрофагов и естественных киллеров, в результате происходит регуляция иммунного ответа (Агаркова И.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2011; Газиева И.А., 2014).

Учитывая ведущую роль дисфункции эндотелия в патогенезе ПЭ, механизм активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза через выделение в кровь тканевого фактора (то есть активацию внешнего пути свертывания) является ведущим. В связи с этим, рациональным является применение антикоагулянтов, в частности низкомолекулярных гепаринов. Проведенные исследования показали снижение частоты развития тяжелых форм ПЭ и более благополучные перинатальные показатели (Мозговая Е.В., Зайнулина М.С., 2008; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В., Андреева М.Д., 2013). Однако, в федеральных клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2013) отмечена неэффективность назначения низкомолекулярного гепарина беременным из группы высокого риска развития ПЭ, уровень убедительности доказательств составляет А-1b (данные отдельного рандомизированного контролируемого исследования).

По данным изученной литературы, ранее, в связи с наличием данных о снижении уровня простациклина и повышении продукции тромбоксана при ПЭ, было предложено назначение малых доз аспирина с целью предотвращения или замедления развития патологического процесса. Другими исследованиями было подчеркнуто, что доза аспирина должна быть достаточно высока для ингибирования плацентарной синтетазы – основной части плацентарной продукции липид-

ных пероксидов (Липатов И.С., 1996; Duley L., 2009). По данным ряда исследователей, применение низких доз ацетилсалициловой кислоты, начиная с ранних сроков беременности, способствует снижению риска развития ПЭ, ЗРП и перинатальной смертности (Villa P., Kajantie E., Räikkönen K., Pesonen A.K., 2013; Mihael L., 2014). Известно, что ацетилсалициловая кислота снижает сократительную активность миометрия и вызывает вазодилатацию в области плацентарного ложа, подавляя пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и блокируя циклооксигеназу, обеспечивающую синтез простагландинов (PGE1, PGE2) и тромбксана A2. Ацетилсалициловая кислота (75-100 мг/сутки) повышает экспрессию СЭФР, который играет ключевую роль в процессах дифференцировки, инвазии, миграции трофобласта, а также развития сосудистой сети плацентарной ткани, через подавление гиперагрегационной активности тромбоцитов и блокаду синтеза PGE2, обладающего проангиогенным эффектом (Ohkuchi A., Hirashima C., Matsubara S. et al., 2009).

Согласно результатам многочисленных исследований, ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут рекомендуется для профилактики ПЭ только у женщин группы высокого риска с конца I триместра беременности (Knight M., Duley L., Henderson-Smart D.J., King J.F., 2007; ВОЗ, 2011; Villa P., Kajantie E., Räikkönen K., Pesonen A.K., 2013). Данные проведенного американской рабочей группой по профилактике мета-анализа по превентивным мероприятиям ПЭ показали, что прием низких доз аспирина беременными из групп риска по развитию ПЭ снижает вероятность возникновения данной патологии при наличии одного и более факторов высокого риска развития ПЭ, таких как: ПЭ в анамнезе, многоплодная беременность, хроническая гипертензия, сахарный диабет I или II типа, болезни почек, аутоиммунные заболевания; а также при наличии нескольких факторов среднего риска, таких как: ожирение, ПЭ в анамнезе у матери или родной сестры, социодемографические особенности (афроамериканцы, люди низкого социального статуса, возраст старше 35 лет), личные особенности анамнеза (низкий вес при рождении, выкидыши в анамнезе, перерыв между беременностями более 10 лет). Также результаты показали, что ежедневный прием 81 мг аспирина (начиная с 12 недели беременности), при наличии исходного риска, снижает вероятность разви-

тия ПЭ на 24%. Было отмечено, что ацетилсалициловая кислота снижает риск преждевременных родов, спровоцированных ПЭ, на 14%, а ЗРП на 20%. В ходе исследований не было выявлено каких-либо негативных последствий использования аспирина для матери и ребенка, но нельзя исключать их проявления в долгосрочной перспективе (Michael L., 2014). В федеральных клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2013) отмечена эффективность низких доз аспирина (75 мг) в профилактике ПЭ у беременных из группы высокого риска, и указан максимальный уровень убедительности доказательств – А-1а.

В работе Н.Ф. Кравченко и Л.Е. Мурашко (2009) показана эффективность использования фитодиуретиков в комплексной профилактике ПЭ. Наиболее быстрый эффект наблюдается при сочетанном действии эфирных масел и фенолкарбоновых кислот: происходит улучшение внутривисцерального кровотока, нарастание суточного диуреза (без нарушений ионного баланса), снижение степени лейкоцитоза (противовоспалительный и антибактериальный эффекты). Авторы отмечают возможность длительного использования фитодиуретических препаратов и отсутствие необходимости его отмены перед родами.

В последние годы появились работы о положительном результате применения вспомогательных методов эфферентной терапии (энтеросорбция, озонотерапия и др.), метода плазмафереза для профилактики ПЭ на этапе прегравидарной подготовки и на ранних сроках гестации у проживающих в экологически неблагоприятных зонах (Шаршенов А. К., Рыбалкина Л.Д., 2008; Целкович Л.С., Шляпников М.Е., Балтер Р.Б. и соавт., 2012).

В исследовании Э.В. Бобряшовой (2001) показана разнородность групп риска по развитию ПЭ и подчеркнута необходимость дифференцированного подбора профилактических мер. Также в работе показано, что эффективность и неэффективность превентивных мероприятий в отношении ПЭ связаны с отсутствием индивидуального подхода. Следовательно, профилактика ПЭ требует дифференцированного подхода еще с ранних сроков беременности.

Таким образом, до настоящего времени не разработана этиопатогенетическая

превентивная терапия ПЭ, не существует единых общепризнанных средств воздействия на беременную женщину, позволяющих осуществить профилактику развития ПЭ или остановить уже возникшее осложнение беременности. Поэтому очевидной является необходимость поиска эффективного и безопасного для матери и плода метода профилактики данного осложнения беременности с фетопротекторной направленностью, применение которого возможно с ранних сроков гестации.

1.3. Возможности дидрогестерона и диосмина в коррекции гормональных, иммунологических и гемоциркуляторных нарушений у беременных

В последние годы отмечена постоянная тенденция к увеличению числа осложнений, детерминированных морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе, при этом реализация ряда патогенетических механизмов еще на этапе имплантации и плацентации является ранним этапом формирования акушерских осложнений (Липатов И.С., 1996; Игнатко И.В., Гониянц Г.Г., 2008; Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. и соавт., 2012; Campos A., 2015). Многоцентровые исследования подтверждают схожесть патогенетических механизмов в ранние сроки беременности, предопределяющих последующее патологическое течение гестации. В частности, смещение цитокинового баланса Th1/провоспалительных цитокинов; иммунологическая гипер- или гипореактивность; нарушение выработки блокирующих факторов; неполноценное формирование иммунологической толерантности; гипогормональный статус; эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция; выраженная воспалительная реакция на инвазию, формирование гемохориального типа плацентации; функциональная недостаточность эндометрия, нарушение соотношения про- и антиангиогенных факторов, а также про- и антиапоптотических факторов и клеточной пролиферации; нарушение первой и второй волн инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта, васкуло- и ангиогенеза и др. Клинические проявления данных нарушений реализуются, в том числе, в виде ПЭ и ПН (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2012)

Учитывая однонаправленность нарушений морфофункционального становления фетоплацентарной системы при реализации ПН и ПЭ, необходимость поис-

ка единого эффективного и безопасного для матери и плода метода профилактики данных патологических состояний, является очевидной. При разработке профилактических мероприятий важно учитывать ведущую роль иммунных и гормональных влияний на ФПК в первой половине гестации и определяющее значение маточно-плацентарно-плодового кровотока во второй половине беременности. Особое значение коррекция нарушений формирования эмбрио(фето)плацентарного комплекса приобретает у беременных с различными вариантами невынашивания беременности в анамнезе; привычным невынашиванием и «компрометирующим» отцовским фактором (так называемый «опасный» отец) (Савельева И.В., Баринов С.В., Рогова Е.В., 2012; Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2012; Сидельникова В.М., 2013; Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero L., 2011). По данным отечественных и зарубежных авторов, ПЭ может являться результатом иммунологической нетолерантности матери к антигенным детерминантам плода, имеющим отцовское происхождение. Этому свидетельствует повышение риска возникновения ПЭ в случаях: смены партнера непосредственно перед наступлением настоящей беременности; отсутствия экспозиции со спермой партнера (короткий интервал между первым половым контактом и наступлением беременности или использование барьерных методов контрацепции); инсеминации, экстракорпорального оплодотворения донорской спермой (плод является полуаллогенным для матери) или донации яйцеклетки (плод полностью аллогенный), интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов; развития тяжелой ПЭ, эклампсии у других женщин при беременности, наступившей от данного партнера в анамнезе (Сухих Г.Т., Громова О.А., Торшин И.Ю. и соавт., 2010; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Dekker G.A., Sibai B.M., 2001; Warning, J.C., Mc Cracken S.A., Morris J.M., 2011).

На сегодняшний день, гормональная поддержка процесса имплантации является важным звеном профилактики тяжелой ПЭ. Поэтому перспективным направлением в профилактике нарушенного становления ФПК у женщин с факторами риска развития гестационной дисадаптации является применение препаратов, способных оказывать иммуномодулирующий и гормонозаместительный эффекты. В работе К.В. Краснопольской и соавт. (2011) представлена информация,

что впервые вещество, обладающее прогестероновой активностью, выделил в 1934 г. A.F. Butenandt. Это стало отправной точкой применения гестагенов в клинической практике. Один из препаратов, применяемых в современном акушерстве - дидрогестерон (Дюфастон®, Solvay Pharma), являющийся ретроизомером натурального женского прогестерона растительного происхождения. Препарат вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует развитию и росту миометрия и его васкуляризации, поддерживает миометрий в нормотонусе путем нейтрализации действия окситоцина и снижения синтеза простагландинов, усиливает пролиферацию и секреторную активность желез эндометрия, вызывая повышение в секрете концентрации липидов и гликогена (Сидельникова В.М., 2013; Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R. et al., 2011).

В период беременности в присутствии прогестерона иммунокомпетентные клетки синтезируют PIBF. В результате его иммунологических эффектов увеличивается активность Th2-клеток, которые в свою очередь снижают активность Th1-клеток, оказывающих неблагоприятное действие на беременность (Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю., Панова И.А., Кадырова Л.В., 2013; Mor G., Cardenas I., Abrahams V., Guller S., 2011). Важным свойством дидрогестерона является стимуляция выработки оксида азота (NO). Стабильный метаболит дигидродидрогестерона имеет аналогичное эндогенному прогестерону действие, усиливая экспрессию эндотелиальной синтазы NO и индуцируя быструю активацию фермента путем регуляции внеклеточной сигнал-регулируемой киназы митагенактивируемого протеинкиназного каскада. Дидрогестерон также усиливает индукцию эндотелиальной синтазы оксида азота с помощью эстрадиола (Сухих Г.Т., Громова О.А., Торшин И.Ю. и соавт., 2010). Эта способность дигидродидрогестерона открывает перспективу использовать для профилактики таких осложнений гестации, как ПЭ и ПН. Первые исследования по предупреждению ПЭ с применением дидрогестерона с ранних сроков показали снижение ее частоты до 3,9% по сравнению с 8,8% в группе контроля, и улучшение показателей иммунограммы (Гладкова К.А., Менжинская И.В., Сухих Г.Т., 2007). Для беременных крайне важным является отсутствие эффектов дидрогестерона на метаболизм матери. Научно-доказательная

база относительно эффектов от применения дидрогестерона, механизмов действия, клинических исходов, длительности отдаленных результатов наблюдения родившихся детей достаточна и убедительна для выводов о месте препарата в акушерской практике. Дидрогестерон применяется в 106 странах мира, препарат зарегистрирован согласно национальным процедурам и локальным требованиям каждой из стран. Он не повышает уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности, не влияет на электролитный баланс, не обладает прокоагуляционными свойствами. Препарат безопасен для матери и для плода. Недостатком применения Дюфастона в качестве монотерапии является отсутствие превентивного корректирующего воздействия во II половине беременности (Сухих Г.Т., Л.В. Ванько., 2012).

Учитывая роль сосудистого фактора в формировании ПЭ и ПН, следует понимать, что повреждение ФПК может иметь место при любом сроке беременности. В связи с этим профилактика данных осложнений беременности должна осуществляться перманентно вплоть до её завершения, что является залогом её благоприятного исхода (Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., 2014). Как в первой половине беременности, так и после 20-й недели гестации, для коррекции гемоциркуляторных нарушений возможно применение ангиопротектора диосмина (Флебодиа 600, лаборатория Инотера, Франция) (Лакно И.В., Баранник Е.А., Ткачев А.Э., 2011). Доказано, что диосмин эффективно влияет на маточно-плацентарный кровоток, состояние плаценты и рост плода. Диосмин оказывает флеботонизирующее действие – уменьшает растяжимость вен, повышает тонус вен, уменьшает венозный застой; улучшает лимфатический дренаж – повышает тонус и частоту сокращения лимфатических капилляров, увеличивает их функциональную плотность, снижает лимфатическое давление; улучшает микроциркуляцию, уменьшает их проницаемость; уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани; улучшает диффузию кислорода и перфузию в кожной ткани; обладает противовоспалительным действием – усиливает сосудосуживающее действие адреналина, норадреналина, блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбксана. Он улучшает дренажную функцию межворсинчатого пространства, венозных сосудов

матки, малого таза и нижних конечностей. Любой срок беременности не является противопоказанием для применения диосмина. Использование данного препарата для лечения ПН изучено в отдельных работах (Зароченцева Н.В., Титченко Л.И., Титченко Ю.П., 2011; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., 2011), а с целью профилактики ПЭ – не проводилось. Тем не менее, результаты отечественных и зарубежных исследований последних лет показали, что диосмин можно с успехом применять в составе комплексной терапии пациенток с ПЭ, ПН и угрозой преждевременных родов. Применение данного лекарственного средства патогенетически обоснованно, безопасно и эффективно (Манухин И.Б., Маркова Е.В., Стрюк Р.И., 2012; Савельева И.В., Баринов С.В., Рогова Е.В., 2012; Milchev N., Markova D., Dimitrova E., 2008).

Таким образом, исходя из доказанных известных биологических эффектов дидрогестерона и диосмина, можно предположить, что использование для профилактики ПЭ у беременных группы высокого риска по развитию ПН в виде ангиопротекторной терапии диосмина во II половине беременности, наряду с применением в I половине беременности прогестагена дидрогестерона, может оказаться эффективным и позволит расширить профилактические возможности за счет своевременной коррекции иммунологических, гормональных и гемоциркуляторных нарушений в ФПК. Одной из задач настоящего исследования и явилась оценка эффективности применения дидрогестерона и диосмина для профилактики ПЭ у беременных высокого риска по структурно-функциональным нарушениям в эмбрио(фето)плацентарном комплексе.

1.4. Факторы риска, патофизиологическое значение и методы восполнения дефицита эндогенного углекислого газа у беременных

В настоящее время все известные эффективные методы профилактики ПЭ являются медикаментозными (Кулаков В.И., Серов В.Н., 2006; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014). В последнее время повышается потребность в применении немедикаментозных методов превентивной терапии ПЭ, поскольку для беременных женщин (в связи с перинатальным аспектом) крайне важно отсутствие побочных эффектов от используемых профилактических средств. Учитывая слож-

ный характер изменений при ПЭ и ПН, выбор профилактического средства должен осуществляться среди универсальных регуляторов основных процессов жизнедеятельности. Одним из таких агентов является метаболический углекислый газ (Фролов, 1999; Amiel-Tison C., Cabrol D., Denver R.J., 2004). Карбогенотерапия широкое распространение получила в терапевтической практике для профилактики соматических заболеваний (Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2015). Для профилактики ПЭ ранее такое направление не реализовывалось.

Как известно, внешнее дыхание является одним из важнейших процессов в организме. Дыхание контролируется многими физиологическими механизмами, которые через систему хемо- и барорецепторов, центральную и периферическую нервную систему реализуют процесс взаимодействия легочного и сердечно-сосудистого коллекторов, включая в этот контур практически все органы и ткани организма. Функциональные перестройки в системе дыхания при физиологически протекающей беременности включают в себя: учащение дыхания (на 15% или на 2-3 дыхательных движения в минуту); увеличение дыхательного объема (на 40% от уровня небеременных женщин); возрастание минутного объема дыхания (начинается сразу после оплодотворения и ко второму триместру достигает своего максимального прироста - 50%); увеличение альвеолярной вентиляции лёгких (к концу беременности - на 70%); увеличение жизненной емкости легких; усиление работы дыхательных мышц; снижение содержания кислорода в артериальной крови; снижение парциального давления углекислого газа в связи с гипервентиляцией. От уровня эндогенного (метаболического) углекислого газа прямо зависят такие основополагающие для сохранения гомеостатических параметры, как степень де-оксигенации оксигемоглобина, адекватность процессов обмена веществ и энергии, емкость буферной системы крови, тонус сосудов и бронхов (Агаджанян Н.А., Смирнов В.М., 2012; Бер А.А., Капилевич Л.В., Бер Л.М., 2014). Рядом экспериментальных работ доказано влияние углекислого газа на ангиогенез в плаценте и биологическую активность тканей плаценты, иммунокомпетентных клеток, синтез биоактивных веществ (факторы роста, гормоны, ферменты, макроэргические соединения). Сниженная концентрация углекислого газа в организме приводит к

значительному упадку энергетических возможностей клеток, многократному ухудшению обмена веществ, что проявляется в виде симптомов ряда заболеваний. В литературе отмечается, что существенное снижение концентрации углекислого газа в крови вызывает сужение сосудов головного мозга и расширение сосудов системного кровообращения, что уменьшает венозный возврат крови к сердцу, снижает ударный и минутный объем сердца и приводит к возникновению гипоксии (Дворянский С.А., Спиридонов Д.А., Циркин В.И., 2004; Порядин Г.В., 2004).

Анализ литературы показал, что к факторам риска дефицита эндогенного углекислого газа у беременных относят возраст старше 35 лет, соматические заболевания, гиподинамию, сосудистые изменения и реологические нарушения (Catarino C., Rebelo I., Belo L. et al., 2010). В литературе встречаются исследования, подтверждающие, что дыхательный центр может постепенно приспосабливаться к более высокому «эталону» концентрации углекислого газа, и в дальнейшем достаточно долго его поддерживать за счет снижения вентиляции легких. Для достижения такого эффекта необходимо периодически искусственно создавать повышение концентрации углекислого газа в крови (или в легких), то есть необходима периодическая «тренировка» дыхательного центра гиперкапнией (Кустов Е.Ф., Кустов Д.Е., 2007).

Согласно данным, описанным в литературе, в основу любого предлагаемого дыхательного метода лечения (дыхательная гимнастика по А.Н.Стрельниковой, 1983; метод волевой ликвидации глубокого дыхания по К.П.Бутейко и соавт., 2005; гипоксические тренировки по Р.Б.Стрелкову, 2006) заложены изменения, повышающие эффективность внешнего дыхания. Это достигается такими методами, как развитие антигипоксических механизмов (физиологических, биохимических), увеличение порогов гиперкапнических реакций за счет адаптивных изменений в дыхательном центре, перестройка клеток, участвующих в масспереносе кислорода. По мнению ряда авторов (Рогожина И.Е., Махова Г.Е., Проданова Е.В., 2010), наиболее значимые физиологические изменения регуляции газотранспортной системы возникают при гипоксических воздействиях на организм. В последнее десятилетие успешно используется нормобарическая гипоксия с лечебной и профилактической целью. Гипокситерапия с успехом применяется в комплекс-

ной терапии астенических состояний, нейроциркуляторных дистоний, бронхиальной астмы, для снижения осложнений оперативного родоразрешения, для уменьшения кровопотери в родах и профилактики кровотечения в послеродовом периоде, для профилактики ПН (Спиридонов Д.А., 2006; Стрелков Р.Б., 2006).

Несмотря на подтвержденный положительный эффект от оксигенотерапии, вопрос о применении ингаляций кислорода при беременности решается неоднозначно. Существует определенный критический уровень кислорода, по достижении которого дальнейшее увеличение парциального напряжения кислорода в крови беременной не усиливает оксигенацию крови плода. Это связано с вазоконстрикторной реакцией плодово-плацентарного кровообращения в результате гипероксигенации в связи с токсическим воздействием избытка кислорода на ферментные системы плода (Дворянский С.А., Спиридонов Д.А., Циркин В.И., 2004; Порядин Г.В., 2004).

В литературе встречаются многочисленные данные об использовании гипербарической оксигенации в профилактике акушерской патологии. Выявлено дифференцированное и целенаправленное воздействие данного метода на многие патогенетические звенья различных акушерских осложнений (ПН, ХГП, ЗРП, ПЭ, угроза прерывания, резус-конфликтная беременность), он входит в комплекс лечебных мероприятий у беременных с врожденными и приобретенными пороками сердца, тяжелыми формами раннего токсикоза. Данный метод имеет ряд недостатков: требуется сложная аппаратура, пациент находится в замкнутом пространстве (что может вызывать тревогу), каждый сеанс продолжительный – 45-60 минут, имеется большое количество противопоказаний (острая вирусная инфекция; повышенная температура тела; инфекция верхних дыхательных путей; заболевания уха и патология барабанной перепонки; заболевания крови; неврит зрительного нерва; новообразования; тяжелая гипертоническая болезнь; психические заболевания; индивидуальная повышенная чувствительность к кислороду) (Оразмурадов, А.А., Рябцев К.М., Горгидзе А.О., Хубецова М.Т., 2008).

С целью защиты плода от побочных реакций, вызываемых гипероксией, предложены мероприятия, нивелирующих отрицательные эффекты оксигенотерапии. А.Х. Коганом с соавт. еще в 1997 году был разработан метод добавления к

вдыхаемому кислороду небольших количеств углекислоты (карбогенотерапия). Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют, что кратковременная гиперкапния играет важную роль не только в процессе газопереноса, но и как фактор стабилизации гомеостаза. Отмечен положительный эффект на деятельность сердечно-сосудистой и легочной систем: активируется кровообращение, что оказывает положительное воздействие на деятельность центральной и периферической нервной системы; в первые дни после начала тренировки легкой гиперкапнией возрастает эффективность захвата и транспорта кислорода; одновременно увеличивается мощность системы энергообеспечения клеток сердца и других органов, что проявляется увеличением количества митохондрий и повышением активности ферментов гликолиза. Второй комплекс изменений, возникающих в процессе адаптации к легкой гиперкапнии, характеризуется активацией синтеза белка и рибонуклеиновых кислот в нейронах головного мозга (Кенарская Е.Е., 2004; Янушко Т.В., Зинчук В.В., 2008; Amiel-Tison C., Cabrol D., Denver R.J., 2004).

Основанием для терапевтического применения карбогена явилось его сосудорасширяющее действие (В.Ф.Фролов, 1999). Добавление к вдыхаемому кислороду небольших концентраций (2 - 7 об.%) углекислого газа предотвращает снижение парциального напряжения кислорода в пуповинной крови. В исследованиях Е.Ф. Кустова (2007) показано, что оптимальной концентрацией углекислоты в смеси с кислородом является 7 - 8 об.%. При этом отмечается выраженное увеличение объемного кровотока в сосудах матки и повышение в 2 раза напряжения кислорода в крови беременной, стимулирующее влияние на дыхательные движения плода и его сердечную деятельность. К методам восполнения эндогенного углекислого газа относят гиперкапники (тренажер дыхательный индивидуальный - ТДИ-01 (ингалятор Фролова), тренажер физкультурный имитатор – ТФИ, индивидуальное дыхательное устройство Устьянцева-Величковского), дыхательную гимнастику с задержкой дыхания (дыхание по Бутейко, техника поверхностного дыхания и др.). Действие гиперкапников основано на создании гипоксигиперкапнических воздушных смесей, при вдыхании которых происходит сочетание благоприятного для организма воздействия физиологических уровней недос-

татка кислорода и избытка углекислого газа в артериальной крови. По мнению К.П. Бутейко (1999), глубокое дыхание вызывает перенасыщение крови кислородом, а значит, приводит к чрезмерному выведению углекислого газа, что вызывает спазм бронхов и сосудов головного мозга, конечностей, кишечника, желчных путей, в результате чего кислорода к клеткам поступает меньше. В клетках нарушаются биохимические реакции, обмен веществ: то есть, хроническое перенасыщение кислородом ведет к кислородной недостаточности. В основе действия дыхательных упражнений используется простой механизм, направленный на устранение легочной гипервентиляции и постепенную стабилизацию дыхательного гомеостаза, в результате устраняется избыточная гипервентиляция и происходит восполнение дефицита углекислоты, чем и достигается лечебный или профилактический эффекты. Нормализация уровня углекислого газа крови повышает долю активно работающих клеток, значительно снижается уровень окислительных процессов, поражающих ткани. Вследствие чего активизируется эффективный обмен и иммунная система, отмечается восстановление кровеносных сосудов и тканей (Бутейко К.П., 1999; Фролов В.Ф., 1999).

Таким образом, карбогенотерапия получила широкое распространение в медицине для первичной и вторичной профилактики соматических заболеваний и их осложнений, таких как расстройства сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и других систем. Имеются единичные сведения по регулированию эндогенного углекислого газа при акушерской патологии (Цирельников Н.И., 2001; Стрижков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014). Так, например, применение превентивной карбогенотерапии у беременных группы высокого риска доказанно снижает реализацию тяжелых форм ПН в 2 раза, ЗРП – в 12,1 раз, ХГП – 8,2 раз (Тезиков Ю.В., 2013). Профилактическая эффективность превентивной карбогенотерапии в отношении развития ПЭ до настоящего времени не изучалась, но данный метод коррекции отклонений гомеостаза является перспективным направлением, поскольку углекислый газ является универсальным регулятором и стабилизатором гомеостаза и обеспечивает отсутствие медикаментозного воздействия на мать и плод, что согласуется с принципами перинатальной фармакологии.

2. Материалы, методы исследования и профилактики

2.1. Организация клинических исследований. Формирование группы высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности

Беременные с ПЭ – это гетерогенная группа женщин с различными факторами риска, пусковыми механизмами манифестации, преобладанием альтеративных процессов в различных органах и системах, варьируемыми перинатальными исходами, осложнениями и отсроченными последствиями. Учитывая тесную клинко-патогенетическую связь структурно-функциональных нарушений в ФПК и ПЭ, в основу диссертационного исследования положен дифференцированный подход к выбору метода профилактики ПЭ у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН, который учитывает патогенетическое значение нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена, магний-дефицитного состояния, наличие факторов риска дефицита эндогенного карбогена (углекислого газа), невынашивания в анамнезе и «компрометирующего» отцовского фактора. Выбор лабораторных тестов для контроля результативности профилактических мероприятий основывался на предварительном изучении механизмов формирования тяжелых форм ПН и ПЭ с выделением общих патогенетических звеньев. Критериями оценки эффективности различных методов профилактики ПЭ у беременных с высоким риском структурно-функциональных нарушений в ФПК явились гестационные и перинатальные исходы, которые легли в основу расчетов методологических стандартов эффективности.

Исследования, проведенные нами в ходе выполнения работы, имели своей целью разработку наиболее оптимальных, с точки зрения современного акушерства и перинатологии, методов превентивной терапии ПЭ у беременных высокого риска по декомпенсации ПН с минимальной медикаментозной нагрузкой. Соответственно поставленным задачам было проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 373 женщин группы высокого риска по тяжелым формам ПН, которые составили I (основную) группу. II (контрольную) группу составили 30 практически здоровых женщин с физиологическим течением гестации. Работа выполнена на базе ГБУЗ СО СГП №1, ГБУЗ СО СГП №13, ГБУЗ СО СГП

№15, ГБУЗ СО СГКБ №2 им. Н.А. Семашко, СОКБ им. В.Д. Середавина в период с 2010 по 2015 гг. Сформированные группы сравнения были уравновешены по месту проживания, женщины являлись коренными жительницами города Самары.

Дизайн исследования представлен на рис.1.

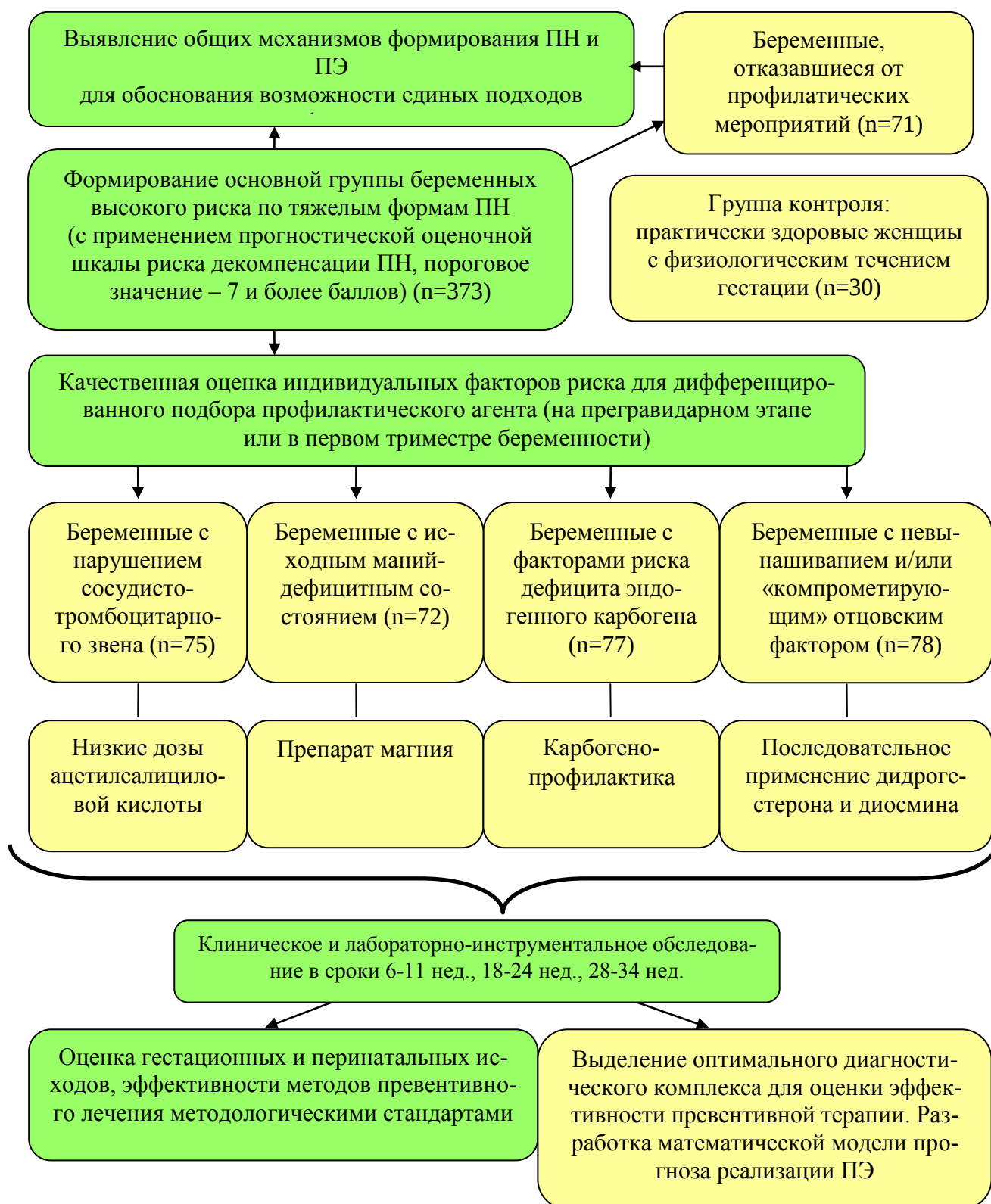


Рис. 1. Дизайн исследования.

Для реализации поставленных задач научное исследование было проведено в три этапа. **На первом** этапе были сформированы основная и контрольная группы беременных. В основную группу для профилактики ПЭ были включены беременные высокого риска по декомпенсации ПН. Обоснованность данного подхода подтвердилась результатами исследования механизмов формирования тяжелых форм ПН и ПЭ с выделением общих патогенетических звеньев. Тесная связь механизмов формирования ПН и ПЭ была доказана при исследовании беременных группы высокого риска по тяжелым формам ПН, отказавшихся от проведения любых превентивных мероприятий (n=71). В нашем исследовании к тяжелым формам ПН были отнесены все наблюдения декомпенсированной, прогрессирующей декомпенсированной и критической ПН (классификация А.Н. Стрижакова, И.С. Липатова, Ю.В. Тезикова, 2012), которые сопровождалась нарушением внутриутробного состояния плода – ЗРП, ХГП и их сочетанием, поскольку недостаточность функции плаценты была рассмотрена с точки зрения перинатального аспекта - возможности этого провизорного органа обеспечивать адекватное развитие и рост плода. Диагностика ПН и степени её тяжести в период гестации проводилась по оценочной шкале с расчетом итогового показателя. При этом учитывались результаты УЗИ, УЗДГ маточно-плацентарных и плодово-плацентарных кровотоков, КТГ.

Отбор беременных женщин в группу высокого риска (I - основная группа) проводился с помощью прогностической шкалы факторов риска декомпенсации ПН (Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., 2011), которая позволяет оценить индивидуальный риск возникновения тяжелой формы ПН в зависимости от имеющихся факторов риска с учетом значимости каждого (таблица 1).

Таблица 1 - Прогностическая шкала для оценки риска тяжелых форм плацентарной недостаточности

Факторы риска	Диагностический коэффициент
<i>Акушерский анамнез</i>	
3 и более самопроизвольных аборта	+2
4 и более медицинских аборта	+1
мертворождения в анамнезе	+2
неразвивающаяся беременность в сроке 10 и более нед.	+2
первая беременность	-1
<i>Гинекологические заболевания</i>	

Продолжение таблицы 1

хронический эндометрит	+1
бесплодие	+2
эндометриоз тела матки	+1
отсутствие гинекологических заболеваний	-1
Экстрагенитальная патология	
гипертоническая болезнь	+2
хронический обструктивный бронхит с частыми обострениями	+2
пиелонефрит с ежегодными обострениями	+2
хронический гнойный гайморит	+1
хронический тонзиллит с частыми обострениями	+1
сахарный диабет	+3
гипотиреоз (некомпенсированный)	+2
гипоталамический синдром	+2
коллагенозы	+2
наследственные тромбофилии в сочетании с АФС	+3
отсутствие экстрагенитальной патологии	-1
Инфекционные заболевания	
хронический вирусный гепатит В	+2
частые ОРВИ, грипп	+2
заражение вирусными, бактериальными инфекциями в течение 6 месяцев, предшествующих беременности	+3
отсутствие инфекционных заболеваний	-1
Нарушение тромбоцитарного звена	
нарушение адгезивных свойств	+1
нарушение агрегационных свойств	+2
Признаки магний-дефицитного состояния	
уровень сывороточного магния <0,75 ммоль/л	+1
< 1,65	+2
концентрация внутриэритроцитарного магния <1,8 ммоль/л	+2
Факторы риска и критерий дефицита эндогенного карбогена	
гипокинезия (постоянно сниженная двигательная активность)	+1
концентрация CO ₂ в крови <6 об. %	+2
«Компрометирующие» отцовские факторы	
отсутствие экспозиции со спермой партнера	+1
инсеминация, ЭКО донорской спермой, ИКСИ сперматозоидом донора	+3
развитие тяжелой преэклампсии, эклампсии у других женщин при беременности, наступившей от данного партнера	+2
Социальные факторы и вредные привычки	
возраст старше 35 лет	+1
возраст 20–25 лет	-1
наркомания	+3
прием алкоголя	+2

Продолжение таблицы 1

табакокурение	+2
отсутствие вредных привычек	-1
срок обращения в женскую консультацию в I триместре беременности при догестационном наблюдении	-1
отсутствие необходимой прегравидарной подготовки	+2
<i>Условия труда</i>	
наличие профессиональных вредностей	+3
неблагоприятные условия труда	+1
отсутствие данных факторов	-1

Критерии включения в основную группу: 7 и более баллов по прогностической шкале реализации тяжелых форм ПН; начало прегравидарной подготовки за 2-3 месяца до планируемой беременности и/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 экстрагенитальная патология (ЭГП); наследственные заболевания; инфекции, передаваемые половым путем; врожденные аномалии развития плода. Всего по прогностической шкале факторов риска были отобраны 373 беременные женщины высокого риска по тяжелым формам ПН.

Данная прогностическая шкала для отбора беременных в группу высокого риска включает 36 факторов и 8 антифакторов.

На втором этапе исследования проводился дифференцированный подбор профилактического агента. Беременные I (основной) группы с высоким риском реализации тяжелых форм ПН, согласные на проведение превентивных мероприятий в отношении реализации ПЭ и отказавшиеся от них, в зависимости от имеющихся факторов риска декомпенсации ПН, были распределены на следующие подгруппы: Ia подгруппа - 75 женщин с исходным нарушением сосудистотромбоцитарного звена с ранних сроков беременности получали низкие дозы ацетилсалициловой кислоты; Ib подгруппа - 72 женщины с исходным магнийдефицитным состоянием, получавшие профилактическую монотерапию, состоящую из курсового приема препарата магния; Iv подгруппа - 77 женщин с исходным дефицитом эндогенного углекислого газа, которые применяли регулируемые дыхательные тренировки в качестве карбогенопрофилактики; Ig подгруппа - 78

женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором, получавшие для профилактики последовательно гестаген дидрогестерон, а затем ангиопротектор диосмин; Id подгруппа - 71 женщина, отказавшиеся от каких-либо профилактических мероприятий. В Ib (n=47), Iv (n=48), Ig (n=63) подгруппах прегравидарная подготовка была начата за 2-3 месяца до планируемой беременности с учетом дифференцированного подхода к выбору профилактического агента. **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 в 6-11 нед., а также с референсными значениями контрольной группы беременных с физиологической гестацией (n=30) и результатами обследования беременных высокого риска, отказавшихся от превентивных мер (n=71). На этом этапе был выделен наиболее оптимальный диагностический комплекс контроля эффективности превентивной терапии, проведена оценка гестационных и перинатальных исходов, а также расчет эффективности профилактических мероприятий в отношении ПЭ и тяжелых форм ПН методологическими стандартами.

Большое внимание уделено подготовке учетных документов. На каждую единицу статистического наблюдения (беременную женщину) нами была разработана и заполнена индивидуальная регистрационная карта пациента, отражающая основные сведения, характеризующие состояние здоровья женщины, анамнестические данные, используемый метод профилактики ПЭ, клиническое течение беременности, лабораторно-инструментальные данные, адаптацию новорожденных. Клиническое и лабораторно-инструментальное обследование осуществлялось до (6-11 нед.) и в ходе проведения профилактических мероприятий (18-24 нед., 28-34 нед., гестационные и перинатальные исходы). Все этапы исследования соответствовали принципам Этического комитета при ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. На каждую женщину было оформлено информированное согласие на проводимое обследование, превентивную терапию и публикацию полученных результатов в научных трудах.

2.2. Характеристика групп исследования

В данной подглаве представлена медико-социальная характеристика обследованных женщин: акушерский анамнез, паритет, частота гинекологических и соматических заболеваний, социальных факторов и вредных привычек, профессиональных вредностей и неблагоприятных условий труда.

Возрастной состав выделенных клинических групп - I основной, в которую вошли беременные с высоким риском реализации декомпенсации ПН, и контрольной распределился следующим образом: возраст обследованных женщин основной группы колебался от 18 до 42 лет, средний возраст составил $28,5 \pm 4,4$ лет; в контрольной группе возраст беременных варьировал от 18 до 29 лет, средний возраст составил $24 \pm 3,3$ года ($p > 0,05$). В подгруппах основной группы Ia, Ib, Ig и Id возраст пациенток колебался в пределах от 18 до 36 лет, средний возраст составил $26 \pm 4,5$ лет. В подгруппу Iv целенаправленным отбором были включены женщины старше 35 лет, поскольку данный возраст является фактором риска дефицита эндогенного карбогена, который был подтвержден при определении газового состава крови. Возраст беременных Iv подгруппы колебался в пределах от 32 до 42 лет, в среднем составил $36 \pm 4,1$ лет ($p < 0,05$).

Анализ социального статуса женщин, включенных в исследование, показал, что среди 403 пациенток до наступления настоящей беременности профессиональную трудовую деятельность вели 322 беременные (79,9%), из них интеллектуальным трудом занимались - 297 (92,2%), физическим - 25 (7,8%); 30 (7,4%) вели домашнее хозяйство; 51 (12,7%) беременная являлись студентками. Высшее образование было у 270 (67%) пациенток, среднее специальное – у 105 (26,1%), среднее - у 28 (6,9%). По указанным характеристикам достоверных отличий между основной и контрольной группами не было ($p > 0,05$). Частота вредных привычек, отсутствия прегравидарной подготовки, профессиональных вредностей и неблагоприятных условий труда представлена в таблице 2.

Возраст старше 35 лет чаще всего встречался в подгруппе Iv и составил 89,6%, что в 4,9 раза чаще, чем в Id подгруппе, в которой отмечено наименьшее количество беременных данной возрастной группы. Вредные привычки отмечены в Ia

Таблица 2 - Частота медико-социальных и профессиональных факторов риска у женщин обследованных групп (в абс. числах, %)

Медико-социальные факторы и условия труда	Основная группа (n=373)					Контрольная группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Ид (n=71)	
Возраст старше 35 лет	18/ 24,0%	17/ 23,6%	69/ 88,5%	27/ 34,6%	14/ 19,7%	-
Прием алкоголя	6/8,0%	5/6,9%	3/3,9%	4/5,1%	5/7,0%	-
Табакокурение	20/ 26,7%	18/ 25%	19/ 24,7%	22/ 28,2%	17/ 23,9%	-
Отсутствие прегравидарной подготовки	75 100%	25 34,7%	29 37,7%	15 19,2%	71 100%	-
Наличие профессиональных вредностей	11/ 14,7%	9/ 12,5%	8/ 10,4%	12/ 15,4%	7/ 9,9%	-
Неблагоприятные условия труда	13/ 17,3%	11/ 15,3%	10/ 13,0%	13/ 16,7%	12/ 16,9%	-

подгруппе у 34,7%, в Iб – 31,9%, Iв – 28,6%, Iг – 33,3%, Ид – 30,9%, что не имеет достоверных отличий ($p>0,05$). В Ia подгруппе периконцепционная подготовка низкими дозами ацетилсалициловой кислоты не проводилась, так как активация тромбоцитарного звена у женщин высокого риска выявляется на ранних сроках беременности в связи с формированием эмбриоплацентарной дисфункции на фоне дисбаланса факторов «физиологического повреждения» и «механизмов гестационной адаптации» (Липатов И.С., 1996; Агаркова И.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2011), кроме того, период эмбриогенеза является противопоказанием для назначения ацетилсалициловой кислоты. Прегравидарная подготовка в отношении реализации тяжелых форм ПН и ПЭ отсутствовала у беременных Ид подгруппы (100%) из-за нежелания применять какие-либо профилактические средства, что и объясняет отказ женщин от превентивных мероприятий. Женщины контрольной группы (100%) принимали фолиевую кислоту, йодсодержащий препарат. Частота профессиональных вредностей (химическое производство, вибрация, шум) и неблагоприятных условий труда (работа в ночное время) не имела достоверных отличий в сравниваемых подгруппах ($p>0,05$). Из всех обследованных женщин были не замужем 52 (12,9%), из них постоянного полового партнера более 6 месяцев имели 358 (88,8%). В браке состояла 351 (87,1%) беременная. Возраст менархе, а также характер менструальной функции у женщин групп сравнения достоверно не отличались ($p>0,05$). Средний возраст менархе составил $12,8\pm 0,5$ лет в основной груп-

пе и $13,1 \pm 0,4$ лет - в контрольной.

Оценка репродуктивной функции обследованных беременных основывалась на анамнестических данных. Сведения о паритете обследованных беременных представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение беременных по паритету (в абс. числах, %)

Паритет	Группа			
	основная (n=373)		контрольная (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Первобеременные	156	41,8	18	60,0
Повторнобеременные	217	58,2	12	40,0
- из них первородящие	123	33,0	-	-
Всего первородящих	279	74,8	18	60,0
Повторнородящие	94	25,2	12	40,0

Интергенетический период в контрольной группе составил $3,0 \pm 0,5$ года, в основной группе - $5,3 \pm 1,5$ года ($p < 0,05$). Анализ исходов предыдущих беременностей показал, что преждевременные роды имели место в каждой из подгрупп, несколько чаще – в Iб (25,0%), Iв (28,6%). В Id подгруппе преждевременные роды отмечены в 13,9% наблюдений (таблица 4).

Таблица 4 - Исходы предыдущих беременностей (в абс. числах, %)

Исходы беременностей		Основная группа (n=217)					Контроль- ная группа (n=12)
		Iа (n=32)	Iб (n=36)	Iв (n=35)	Iг (n=78)	Id (n=36)	
Своевременные роды		12 37,5%	8 22,2%	11 31,4%	7 9,0%	14 38,9%	12 100%
Преждевременные роды		6 18,8%	9 25,0%	10 28,6%	9 11,5%	5 13,9%	-
Мертворождение		1 3,1%	1 2,8%	-	2 2,6%	1 2,8%	-
Состоявшиеся са- мопроизвольные аборты:	всего	10 31,3%	15 41,7%	13 37,1%	48 61,5%	12 33,4%	-
	3 и бо- лее	-	-	-	38 48,7%	3 8,3%	-
Несостоявшиеся аборты (нераз- вивающиеся бере- менности):	всего	4 12,5%	6 16,7%	5 14,3%	28 35,9%	8 22,2%	-
	в сроке 10 нед. и более	-	-	-	19 24,4%	4 11,1%	-
Искусственные аборты по жела- нию женщины:	всего	10 31,3%	8 22,2%	9 25,7%	77 98,7%	15 41,7%	-
	4 и бо- лее	-	-	-	70 89,7%	3 8,3%	-
Внематочная беременность		2 3,1%	-	1 2,9%	4 5,1%	2 5,6%	-

Женщины с привычным невынашиванием беременности, синдромом потери плода, 4 и более медицинскими абортами, мертворождением в анамнезе, согласные на проведение профилактических мер, целенаправленно были отнесены нами к Ig подгруппе. Общее количество наблюдений неразвивающейся беременности в Ig подгруппе составило 35,9%, что чаще в 2,9, 2,1, 2,5, 1,6 раза, чем в Ia, Ib, Iv и Id подгруппах соответственно; самопроизвольных абортов в данной подгруппе – 61,5%, что чаще в 2,0, 1,5, 1,7, 1,8 раза, чем в Ia, Ib, Iv и Id подгруппах соответственно. Искусственные аборты по желанию женщины встречались в каждой подгруппе. Наибольшее количество женщин, часто производивших искусственное прерывание беременности, было отнесено в Ig подгруппу и составило в ней 98,7%. Все женщины, имевшие в анамнезе 4 и более медицинских абортов, согласные на проведение профилактического лечения (17 - 21,8%), были включены в Ig подгруппу. У обследованных нами женщин в 5 наблюдениях в анамнезе имело место мертворождение - в Ia (1 - 3,1%), Ib (1 - 2,8%), Ig (2 - 2,6%) и Id (1 - 2,8%) подгруппах, что также является фактором риска развития декомпенсированной ПН. Среди беременных Id подгруппы 3 (8,3%) женщины также имели в анамнезе 3 и более абортов, 8 (22,2%) - неразвивающуюся беременность, 3 (8,3%) - 4 медицинских аборта и более. У 9 беременных основной группы в анамнезе отмечена эктопическая беременность, из них у 4 (5,1%) - в Ig подгруппе. В среднем на 1 женщину Ia подгруппы пришлось 0,36 эмбриофетальных потерь, Ib - 0,40, Iv - 0,36, Ig - 2,03, Id - 0,49. Общее количество беременных с отягощенным акушерским анамнезом в Ia подгруппе - 26 (34,7%), Ib - 30 (41,7%), Iv - 29 (33,7%), Id - 28 (39,4%). Это достоверно меньше, чем в Ig подгруппе, в которой у каждой женщины (78 - 100%) отмечен отягощенный акушерский анамнез ($p < 0,05$).

У повторнородящих в исследуемых подгруппах основной группы частота таких осложнений прошлых беременностей как многоводие, неправильное положение плода, рубец на матке после операции кесарева сечения, узкий таз, предлежание плаценты соответствовала региональным показателям.

При анализе методов родоразрешения в анамнезе установлено, что в основной группе из 94 повторнородящих через естественные родовые пути были родо-

разрешены 28 (29,8%) женщин, путем операции кесарева сечения - 66 (70,2%) женщин. В контрольной группе все повторнородящие женщины (n=12) были родоразрешены через естественные родовые пути.

Подчеркнем, что отдельно проанализированы данные по «компрометирующему» отцовскому фактору. Мы проводили целенаправленный отбор беременных в Ig подгруппу, у которых выявлены факторы «опасного» отца. Всего в данную подгруппу включены 42 (53,8%) беременные женщины со следующими «компрометирующими» отцовскими факторами: 45,2% (19) наблюдений - отсутствие экспозиции со спермой партнера (смена полового партнера незадолго до наступления настоящей беременности; короткий временной промежуток между первым половым контактом и возникновением настоящей беременности; использование барьерного метода контрацепции до момента наступления беременности); 47,6% (20 наблюдений) - внутриматочная инсеминация (8 наблюдений), ЭКО донорской спермой (7 наблюдений), ИКСИ сперматозоидом донора (5 наблюдений); 7,2% (3 наблюдения) - при целенаправленном расспросе женщины указывали на развитие тяжелой ПЭ, эклампсии в анамнезе у других женщин во время беременности от данного мужчины. Среди женщин, отказавшихся от превентивных мероприятий (Id подгруппа), также были выявлены «компрометирующие» отцовские факторы – в 7,0% (5 наблюдений) зафиксировано отсутствие экспозиции со спермой партнера.

Наличие генитальной патологии, даже при условии ее вполне «благополучного» компенсированного течения вне беременности, способствует формированию осложнений, включая ПЭ. Характер генитальной патологии отражен в таблице 5 (в контрольной группе гинекологические заболевания отсутствовали в 100%).

Таблица 5 - Частота гинекологических заболеваний у женщин обследованных групп (в абс. числах, %)

Генитальная патология	Основная группа (n=373)				
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Id (n=71)
Хронический эндометрит	5/6,7%	4/2,5%	6/7,8%	8/10,3%	4/5,6%
Бесплодие первичное	4/5,3%	3/4,2%	5/6,5%	5/6,4%	3/4,2%
Бесплодие вторичное	3/4,0%	4/5,5%	3/3,9%	9/11,5%	2/2,8%
Эндометриоз тела матки	4/5,3%	2/2,7%	3/3,9%	4/5,1%	1/1,4%
Эктопия шейки матки	18/24,0%	11/15,3%	18/23,4%	13/16,7%	9/12,7%
ДМК ювенильного периода	5/6,7%	5/6,9%	6/7,8%	8/10,3%	4/5,6%
Миома матки	4/5,3%	3/4,2%	5/6,5%	4/5,1%	2/2,8%

Продолжение таблицы 5

Хроническая неспецифическая генитальная инфекция	8/10,7%	9/12,5%	10/12,9%	11/14,1%	7/9,8%
Всего беременных с гинекологическими заболеваниями	51/68,0%	41/56,9%	56/72,7%	62/79,5%	32/45,1%

Поскольку бесплодие относится к факторам риска возникновения тяжелых форм ПН, важно отметить, что в Ig подгруппе несколько чаще встретилось как первичное, так и вторичное бесплодие, и в целом составило 17,9% наблюдений, а в подгруппах Ia, Ib, Iv и Id – 9,3%, 9,7%, 10,4% и 7,0% соответственно. В остальных группах оценка гинекологической заболеваемости у женщин сравниваемых групп выявила отсутствие значимых различий. В каждой подгруппе встречалась гинекологическая патология, относящаяся к факторам риска декомпенсации ПН, на 1 женщину подгрупп основной группы приходилось: в Ia – 0,7 гинекологических заболеваний; Ib - 0,6, Iv – 0,7, Ig – 0,8, Id – 0,5.

Известно, что ЭГП ограничивает возможности адаптации организма к изменениям, происходящим во время беременности, и является неблагоприятным фоном для течения гестации. Характер соматической патологии, выявленной при формировании группы высокого риска по декомпенсации ПН (373 женщины), представлен в таблице 6.

Следует подчеркнуть, что в каждой подгруппе беременных I (основной) группы встречалась ЭГП, являющаяся фактором, определяющим риск развития тяжелых форм ПН. На 1 беременную высокого риска по тяжелым формам ПН пришлось экстрагенитальных заболеваний в Ia подгруппе - 2,2, в Ib - 2,3, в Iv - 3,0, в Ig - 2,1, в Id - 2,1. Все заболевания находились в фазе ремиссии. Беременные женщины контрольной группы в данной таблице не представлены, так как у них в 100% отсутствовали соматические заболевания.

Отметим, что в группе с нарушенным сосудисто-тромбоцитарным звеном (Ia) преобладали беременные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (45,3%); в подгруппе с магни-дефицитным состоянием (Ib), наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями (34,7%), наблюдались женщины с заболеваниями органов пищеварения (23,6%), заболеваниями печени и желчевыводящих путей

Таблица 6 - Частота экстрагенитальной патологии, выявленной у обследованных беременных женщин основной группы (в абс. числах, %)

Перенесенные заболевания и экстрагенитальная патология	Шифр по МКБ-X	Основная группа (n=373)				
		Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Id (n=71)
Сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь;	I11.9	9/12,0%	7/9,7%	5/6,5%	5/6,4%	3/4,2%
нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу;	F45.30	16/21,3%	11/15,3%	9/11,7%	8/10,3%	10/14,1%
варикозное расширение вен нижних конечностей	I83	9/12,0%	7/9,7%	10/13,0%	11/14,1%	10/14,1%
Заболевания крови: железодефицитная анемия легкой степени	D50	11/14,7%	10/13,9%	16/20,8%	11/14,1%	12/16,9%
Болезни органов дыхания: хронический обструктив- ный бронхит с частыми обострениями	J44	5/6,7%	6/8,3%	37/48,1%	9/11,5%	8/11,3%
Заболевания органов пищеварения	K20-K31	8/10,7%	17/23,6%	15/19,5%	10/12,8%	8/11,3%
Заболевания печени и желчевыводящих путей	K70-K77 K80-K87	8/10,7%	16/22,2%	14/18,2%	6/7,7%	10/14,1%
Хронический вирусный гепатит В	B18	-	3/4,2%	1/1,3%	1/1,3%	2/2,8%
Заболевания почек и мочевыводящих путей: пиелонефрит с ежегодными обострениями	N11	8/10,7%	6/4,2%	9/11,7%	6/7,7%	4/5,6%
Заболевания ЛОР-органов: хронический гнойный гайморит;	J32	-	-	2/2,6%	-	1/1,4%
хронический тонзиллит с частыми обострениями	J35.0	-	1/1,4%	4/5,2%	-	1/1,4%
Эндокринная патология: сахарный диабет;	E10	3/4,0%	4/5,6%	3/3,9	2/2,6%	1/1,4%
ожирение;	E66	5/6,7%	4/5,6%	9/11,7%	6/7,7%	4/5,6%
гипотиреоз;	E03	2/2,7%	1/1,4%	1/1,3%	3/3,9%	-
гипоталамический синдром	E23.3	3/4,0%	2/2,8%	5/6,5%	4/5,1%	2/2,8%
Заболевания соединительной ткани: коллагенозы (очаговая склеродермия)	M32, M34	1/1,3%	-	-	1/1,3%	-
Частые ОРВИ, грипп	J11	51/68,0%	48/66,7%	50/64,9%	52/66,7%	45/63,4%
Заражение вирусными, бактериальными инфекциями в течение 6 месяцев, предшествующих беременности	A49.8 B34.8	6/8,0%	7/9,7%	9/11,7%	5/6,4%	7/9,9%
Миопия различной степени	H52.1	13/17,3%	8/11,1%	18/23,4%	12/15,4%	9/12,7%
Аллергические реакции	T78	8/10,7%	9/12,5%	14/18,2%	12/15,4%	10/14,1%
Всего беременных с ЭГП		71/94,7%	70/97,2%	77/100%	74/94,9%	69/97,2%

(26,4 %), железодефицитной анемией (13,9%); в Iв подгруппу целенаправленным отбором были включены беременные с факторами риска дефицита эндогенного углекислого газа: хронический обструктивный бронхит с частыми обострениями имел место в 48,1% наблюдений, что превышает количество данной патологии в Iа, Iб, Iг, Iд подгруппах в 7,2, 5,8, 4,2, 4,3 раза соответственно, хронический гнойный гайморит и хронический тонзиллит с частыми обострениями среди женщин, согласившихся на превентивное лечение, имели место лишь в этой подгруппе и встретились в общей сложности в 7,8%, а среди беременных, отказавшихся от профилактических мероприятий – в 2,8%. Отметим, что у женщин в Iв подгруппе с преобладанием аллергических реакций было оправданным назначение немедикаментозного метода профилактики осложненного течения гестации. Такие факторы риска, как частые ОРВИ, грипп, а также заражение вирусными, бактериальными инфекциями в течение 6 месяцев, предшествующих настоящей беременности встречались во всех подгруппах основной группы. Подгруппу Iд составили беременные с различными экстрагенитальными факторами риска тяжелых форм ПН. В целом, частота ЭГП у беременных выделенных подгрупп достоверно не различалась.

Количественная характеристика подгрупп I (основной) группы показала, что они уравновешены по общему количеству баллов прогностической шкалы и количеству факторов риска структурно-функциональных нарушений в эмбрио-(фето)плацентарном комплексе. Колебания показателя составили от 4,0 до 6,0 факторов риска. Наименьшее количество факторов риска развития декомпенсированной ПН наблюдалось у женщин, отказавшихся от проведения любых профилактических мероприятий в отношении ПЭ, и составило в среднем 4,2. Наибольшее количество факторов риска пришлось на подгруппу с невынашиванием и/или «компрометирующим» отцовским фактором и составило 5,8. Среднее количество факторов риска тяжелой ПН, приходящееся на 1 женщину, в подгруппах с нарушенным сосудисто-тромбоцитарным звеном, исходным магни-дефицитным состоянием, сниженным уровнем эндогенного углекислого газа составило: 4,4, 4,5 и 5,4 соответственно. Среднее 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.

Таким образом, анализ качественных характеристик факторов риска нарушенного формирования ФПК позволил сформировать подгруппы для проведения дифференцированных профилактических мероприятий и показал, что в Ia подгруппе следует выделить в основном такие факторы риска, как нарушение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, отсутствие прегравидарной подготовки, бесплодие, гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу; в Ib подгруппе – сниженное содержание сывороточного и эритроцитарного магния, заболевания органов пищеварения, гипертоническая болезнь, хронический вирусный гепатит В. Наличие основных факторов риска для этих двух подгрупп (для Ia – нарушение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, для Ib – сниженное содержание сывороточного и внутриэритроцитарного магния) и их количественное значение представлено, по результатам лабораторного исследования, в подглаве 3.2. Для Iv подгруппы характерно наличие дефицита эндогенного карбогена и таких факторов риска, как возраст старше 35 лет, хронический обструктивный бронхит с частыми обострениями, заболевания ЛОР-органов, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, железодефицитная анемия. Количественное значение также представлено в разделе 3.2. В Ig подгруппе ведущие факторы риска представлены наличием 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, «компрометирующего» отцовского фактора. В Id подгруппе факторы риска представлены достаточно равномерно. Во всех подгруппах представлены факторы риска, касающиеся акушерского анамнеза, экстрагенитальных, гинекологических и инфекционных заболеваний, социального статуса и условий труда. Представленный в данной подглаве материал позволяет выделить преобладающие факторы риска в каждой из подгрупп. Дифференциация распределения женщин, с учетом качественных характеристик факторов риска, по подгруппам дала возможность осуществить дифференцированный подход к проведению профилактических мероприятий. Равномерное распределение факторов риска среди беременных, отка-

завшихся от превентивных мероприятий, позволило в данной подгруппе исследовать механизмы формирования тяжелых форм ПН и ПЭ и экстраполировать полученные результаты на всю I (основную) группу.

2.3. Лабораторно-инструментальные методы обследования беременных групп сравнения

Обследование женщин групп сравнения проводилось согласно действующим приказам: Приказ №457 МЗ РФ от 28.12.2000 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей», Приказ № 572н МЗ РФ от 12.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», Приказ №808н МЗ РФ от 02.10.2009 «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи» (действующий до приказа №572н МЗ РФ).

Контроль течения беременности осуществлялся с учетом клинических и лабораторно-инструментальных данных. В динамике беременности, начиная с 6-11 нед., а затем в сроки 18-24, 28-34 нед., проводился контроль состояния тромбоцитарного звена, концентрации сывороточного и эритроцитарного магния, а также эндогенного карбогена. Исследование данных показателей на ранних сроках гестации способствовало распределению обследованных женщин по подгруппам основной группы для осуществления дифференцированного подхода к выбору метода профилактики ПЭ у беременных высокого риска. Часть женщин включалась в исследование на догестационном этапе: для определения метода периконцепционной подготовки проводилось определение уровня сывороточного и интрацеллюлярного магния, эндогенного карбогена.

Оценка тромбоцитарного звена осуществлялась путем определения *количества тромбоцитов* в периферической крови на автоматическом счетчике «Trombocounter», Франция. Определение *агрегации тромбоцитов* проводили на агрегометре Rayton (США), с графической регистрацией интенсивности и динамики агрегации тромбоцитов при перемешивании их со стимуляторами агрегации

(аденозиндифосфата) в кювете агрегометра. В группах сравнения *МААТ* (%) определялась отношением величины изменения светопропускания образца исследуемой плазмы к величине интервала светопропускания от 0% до 100% и характеризует интенсивность агрегации. *Адгезивные свойства тромбоцитов* были определены по ЛИПК (Одесская Т.А. и соавт., 1971), производился подсчет следующих показателей:

- количество адгезированных тромбоцитов (T_a , тыс.): $T_a = A - B$
- процент адгезированных тромбоцитов (T_a , %): $T\% = ((A - B) / A) \times 100$
- индекс адгезии: (ИА) $ИА = A / B$, где

A – число тромбоцитов до контакта со стекловолокном,

B – число тромбоцитов после прохождения косички.

Определение уровня магния в сыворотке крови проводилось фотозлектроколориметрическим способом (СФ-26) с использованием реактивов серии «Magnesium XB» («Bioscon» Германия). Расчет концентрации внутриэритроцитарного магния проводился методом Holtmeiera H.J. (1988).

Концентрация *углекислого газа (эндогенного карбогена)* в крови определялась с помощью анализатора газов крови GEM Premier 3000 (производитель Instrumentation Laboratory, США). Перерасчет парциального давления углекислого газа в процентное содержание производился по формуле (Lermuzeaux M., Merik H., Sauneuf B. et al., 2015; Wojciechowski W.V., 2015). Уровень углекислого газа определялся у беременных основной группы и группы контроля в смешанной (капиллярной) крови, что, согласно рекомендациям ряда авторов (Чучалин А.Г., 2013; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014) допустимо в клинических исследованиях.

Также в крови женщин в сроки 6-11, 18-24, 28-34 недель беременности методами иммуноферментного, иммунофлюоресцентного, биохимического анализов определяли содержание маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, апоптоза и воспалительного ответа, децидуализации стромальных клеток, клеточной пролиферации (ангиогенеза), плацентарного энергообеспечения и модуляции иммунного ответа; рассчитывались интегральные коэффициенты цитограммы

крови; ультразвуковыми методами оценивалось состояние ФПК; после родоразрешения проводились морфологические и морфометрические исследования последа.

Маркеры эндотелиально-гемостазиологической дисфункции. Наряду с оценкой тромбоцитарного звена, в качестве маркера эндотелиально-гемостазиологической дисфункции определялся уровень общего IgE. Количественные значения общего IgE оценивались методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем «ДИА-плюс» НПО «Биотехнология» и коммерческими тест-системами Векмен Coulter, на автоматическом анализаторе «Access» (Beckmen Coulter, США). Анализ результатов осуществлялся в сопоставлении с нормативными показателями.

Количество ЦЭК в крови определяли по методу Н.Н. Петрищева и соавт. (2001), основанному на изоляции клеток эндотелия совместно с тромбоцитами, с дальнейшим осаждением тромбоцитов при помощи аденозиндифосфата. Для оценки функции сосудистого эндотелия полученные данные по ЦЭК в подгруппах беременных основной группы сравнивались с результатами обследования контрольной группы в аналогичные сроки гестации.

Нами определялся *фибронектин* (ФН) - ранний маркер фибринообразования, который также отражает состояние сосудистого эндотелия. Количественное определение плазменного ФН проводили набором реагентов для иммуноферментного анализа (ЗАО «НВО Иммунотех», г. Москва).

Маркеры апоптоза и воспалительного ответа. Определение *лимфоцитов с фенотипом CD95+* (Л CD95+) осуществляли стандартным методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов человека, меченных FITS Fab-фрагментами антимышинных иммуноглобулинов производства «Мед Био Спектор» (Россия). Для иммунофенотипирования лимфоцитов использовался метод лазерной проточной цитометрии. Относительное количество Л CD95+ определяли на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Calibur с помощью компьютерной программы Cell Quest Pro. Уровень *фактора некроза опухоли альфа* (ФНО α) в сыворотке крови выявляли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реа-

гентов (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург).

Маркер децидуализации стромальных клеток. *Плацентарный α -1 микроглобулин* (ПАМГ) определяли в сыворотке крови у беременных обследованных групп в динамике беременности методом твердофазного иммуноферментного анализа ("P&D systems", Великобритания).

Маркеры клеточной пролиферации (ангиогенеза) и плацентарного энергообеспечения. Определение в сыворотке крови уровня *ФРП* производилось иммуноферментным методом с применением наборов "P&D systems" (Великобритания). *Плацентарная щелочная фосфатаза* (ПЩФ) определялась с помощью биохимического анализатора "Ultra" ("KONE", Финляндия) в стандартных условиях и с применением реагентов фирмы "KONE".

Маркер модуляции иммунного ответа. Уровень *PAPP-A* определяли в сыворотке крови, натошак, на автоматическом лабораторном анализаторе с использованием оригинальных тест-систем производства «KRYPTOR».

Определение уровней *общего белка, креатинина, триглицеридов* в крови проводилось с помощью биохимического анализатора "Ultra" ("KONE", Финляндия) в стандартных условиях и с применением реагентов фирмы "KONE".

По результатам исследования общего анализа крови с развернутой лейкоформулой производили дифференциально-критериальную оценку цитограммы с расчетом интегральных коэффициентов. В динамике беременности производился подсчет двух лейкоцитарных индексов реактивности:

- *индекс сдвига лейкоцитов крови* (ИСЛК), свидетельствующий как об активности воспалительного процесса, так и о состоянии реактивности организма в ответ на повреждающий фактор

$$\text{ИСЛК} = \frac{\text{э} + \text{б} + \text{н} (\text{с}, \text{п}, \text{ю}, \text{миел})}{\text{м} + \text{л}}$$

- *индекс аллергизации* (ИА), характеризующий общую сенсibilизацию организма, адекватность реагирования иммунной системы на повреждающий фактор

$$\text{ИА} = \frac{\text{л} + 10 \times (\text{э} + 1)}{\text{п} + \text{с} + \text{м} + \text{б},}$$

где: миел – миелоциты, ю – юные, п – палочкоядерные, с – сегментоядерные, л – лимфоциты, м – моноциты, э – эозинофилы, б – базофилы, н – нейтрофилы.

В исследовании учитывались сроки начала, степень тяжести и частота формирования осложнений беременности и патологии ФПК. При диагностике и оценке степени тяжести ПЭ учитывались критерии, представленные в Федеральных клинических рекомендациях, утвержденных Министерством Здравоохранения РФ (2013). Данные критерии соответствуют рекомендациям ВОЗ (2011) и классификации МКБ 10-го пересмотра (1998). В зависимости от срока реализации ПЭ выделяли раннюю – рано проявляющуюся ПЭ (формируется до 34 нед. беременности) и позднюю – поздно проявляющуюся ПЭ (после 34 нед. беременности).

Диагностика и степень тяжести ХПН проводилась с помощью балльной шкалы с расчетом итогового показателя (Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2012) - таблица 7. При значении итогового показателя от 1 до 3-х баллов диагностировали I степень тяжести ХПН (дисфункция плаценты); от 4-х до 9 баллов – II степень тяжести (декомпенсированная ПН)); от 10 до 13 баллов – III степень тяжести (прогрессирующая ДПН), от 14 баллов и более – IV степень тяжести (критическая ПН), при 0 баллов констатировали отсутствие ПН.

Состояние ФПК оценивалось с помощью УЗИ, УЗДГ, КТГ матери и плода.

Таблица 7 - Комплексная балльная шкала оценки степени тяжести ХПН

Показатели	Баллы			
	0	1	2	3
Несоответствие данных УЗ фетометрии гестационному возрасту плода (в неделях)	нет	На 1-2	На 3	На 4 и более
Оценка по диагностической шкале ПН (в баллах)	5 – 4,6	4,5 – 3,6	3, 5–2, 1	2, 0 - 0
Степень нарушения кровотоков	нет	IA, IB	II	III
Интегральный показатель состояния плода	Менее 1	1 - 2	2 - 3	3 и более
РСССП (в баллах)	5	4-3	2	1 - 0

Для проведения ультразвукового исследования применялась трансабдоминальная методика на ультразвуковой системе GE Voluson S6 (GE Healthcare, США), что позволило характеризовать состояние ФПК в динамике беременности

по следующим параметрам: размеры плода, сердечная деятельность, дыхательные движения, двигательная активность, тонус плода, структура плаценты и объем околоплодных вод. При этом проводилась балльная оценка максимальных изменений (Кузнецов М.И., Ордынский В.Ф., Васильев А.Р., 2000): дисфункции плаценты соответствовали 4,5-3,5 баллов, декомпенсированной ПН – 3,4-2,1 баллов, прогрессирующей декомпенсированной ПН – 2-1,1 балла, критической ПН – 1-0 баллов. Общая оценка состояния ФПК по данным УЗ-фетометрии, УЗ-диагностической шкале, УЗДГ (степень нарушения кровотоков), КТГ (ИПСЦ, РСССП) позволяла проводить стандартизированную диагностику ПН в соответствии с комплексной балльной шкалой оценки степени тяжести ХПН.

Допплерометрическое исследование было направлено на изучение маточной и фетальной гемодинамики при физиологической гестации, а также у беременных высокого риска по декомпенсации ПН. Проводилось определение следующих показателей кривых скоростей кровотока: систоло-диастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР), которые являются наиболее информативными и позволяют характеризовать суммарное периферическое сопротивление в сосудах матери и плода. Оценка степени нарушения кровотоков проводилась по классификации А.Н. Стрижакова, Н.Е. Кушлинского, Е.В. Тимохиной, Т.В. Тарабриной (2009).

Проведение наружной кардиотокографии матери и плода в ante- и интранатальном периодах осуществлялось с помощью фетального монитора «Corometrics-259» GE Healthcare (Индия). Оценку реакции сердечно-сосудистой системы плода (РСССП) в баллах проводили с учетом рекомендаций И.С. Сидоровой (2005). Интегральный показатель состояния плода (ИПСЦ) регистрировался автоматизированным компьютером на кардиотокографе АУСП-1 («Уникос»), интерпретация его: $<1,0$ – «здоровый плод», $1,0 \leq \text{ИПСЦ} < 2,0$ – «начальное нарушение плода», $2,0 \leq \text{ИПСЦ} < 3,0$ – «выраженное нарушение состояния плода», $\text{ИПСЦ} \geq 3,0$ – «резко выраженное нарушение состояния плода».

Состояние новорожденных при рождении оценивалось по шкале Апгар, учитывалось клиническое течение раннего неонатального периода. По таблицам

Г.М. Дементьевой и Е.В. Короткой (1980) определяли процент отклонения массы новорожденных от средних показателей для соответствующего срока беременности. Диагностику и оценку степени тяжести ЗРП проводили с учетом рекомендаций Г.Б. Бапаевой (2011). Окончательную оценку перинатального исхода осуществляли на основании анализа истории развития новорожденного.

Морфологические исследования плацент проведены с учетом критериев А.П. Милованова, А.К. Кириченко (2010). Морфометрия плаценты включала в себя органометрию (определение размеров и толщины плаценты), макрометрию (оценка видимых инфарктов, кровоизлияний или кист по отношению к нормальной паренхиме), гистостереометрию. В работе использован бинокулярный световой микроскоп Микромед МС-2-ZOOM вар. 2CR с визуальной насадкой, позволяющей выводить изображения в режиме реального времени на экран персонального компьютера с помощью видеоокуляра. Для оценки течения и исхода беременностей проводился ретроспективный анализ историй беременности и родов женщин и карт новорожденных исследуемых групп.

2.4. Методы профилактики преэклампсии у беременных группы высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности

Превентивные мероприятия в отношении реализации ПЭ проводились беременным I (основной) группы дифференцированно с учетом преобладающих факторов риска. Общие принципы проводимой профилактики: назначение не более одного профилактического агента в день (превентивная монотерапия); обязательные перерывы между курсами профилактики; контроль результативности превентивных мероприятий. В данном исследовании проведена оценка эффективности профилактики ПЭ и ПН известных агентов – низких доз ацетилсалициловой кислоты и препаратов магния, полученные данные сравнивались с результатами профилактики ПЭ и ПН разработанными методами - превентивной карбогенотерапии и применением дидрогестерона с последующим назначением диосмина.

Учитывая, что в последние годы в акушерской практике часто применяются низкие дозы аспирина в качестве метода профилактики ПН, ЗРП, преждевремен-

ных родов (что связано с улучшением микроциркуляции за счет блокирования ацетилсалициловой кислотой циклооксигеназы и снижения агрегационной активности тромбоцитов), нами было решено беременным с нарушением функциональных свойств тромбоцитов (агрегации, адгезии) с превентивной целью назначить низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (Аспирин®Кардио, Bayer Consumer Care AG, Германия, регистрационный номер: П№015400/01 от 24.11.09). Противопоказаниями для назначения аспирина являлись: кровотечения во время беременности, наличие бронхиальной астмы, непереносимость ацетилсалициловой кислоты. Назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты запрещено в I триместре беременности, что определило используемую нами схему превентивной терапии.

Беременным с магниевым дефицитом в качестве способа профилактики ПЭ в нашем исследовании назначалась пероральная форма препарата магния (Магне-В6®, Sanofi-Winthrop Industrie, Франция, регистрационный номер: П№013203/01, от 13.03.07), механизм превентивного эффекта Магне-В6 связывают с нормализацией клеточного энергообмена и электролитного баланса, что оказывает воздействие на сосудистую стенку, эндотелий фетоплацентарной системы, фетопротекторное действие. Беременность любого срока не является противопоказанием к применению данного препарата.

С начала II триместра у беременных происходит адаптационная перестройка дыхания (увеличение альвеолярной вентиляции, минутного объема дыхания, частоты дыхания), вызывающая умеренную гипервентиляцию в связи с повышением чувствительности дыхательного центра к углекислому газу под влиянием прогестерона, а также свойственной беременным гипокинезии. Параллельно происходят адаптационные изменения кислотно-основного состояния, выражающиеся в снижении к III триместру концентрации бикарбонатов. У беременных с предрасположенностью и исходным дефицитом эндогенного углекислого газа (карбогена) в динамике беременности нарушается регуляция сосудистого тонуса и реологических свойств крови, органной гемоциркуляции, физиологических процессов формирования и функционирования ФПК, что создает предпосылки для реализации ПЭ и тяжелых форм ПН. Исходя из этих закономерностей, в качестве

средства превентивной терапии ПЭ и тяжелых форм ПН у женщин с наличием факторов, предрасполагающих к снижению чувствительности дыхательного центра к эндогенному углекислому газу, и дефицитом карбогена мы выбрали регулируемые дыхательные тренировки с использованием гиперкапника ТДИ-01 (аппарат В.Ф. Фролова, регистрационный номер в системе ЕАН/ЮНИСКАН: 4903915000019, патент №1790417, разрешен к применению в медицинской практике приказом Министерства Здравоохранения РФ №311 от 15.11.1995). Работа аппарата основана на принципе «возвратного дыхания»: происходит дыхание газовой смесью с повышенным содержанием эндогенного углекислого газа. Использование гиперкапника не противопоказано на любом сроке беременности. Схема аппарата представлена на рис. 2.

У женщин, имеющих в анамнезе такие факторы риска, как состоявшиеся самопроизвольные аборты, неразвивающаяся беременность, синдром потери плода, «компрометирующий» отцовский фактор, в качестве профилактического агента был выбран препарат, обладающий одновременно иммуномодулирующим и гор-

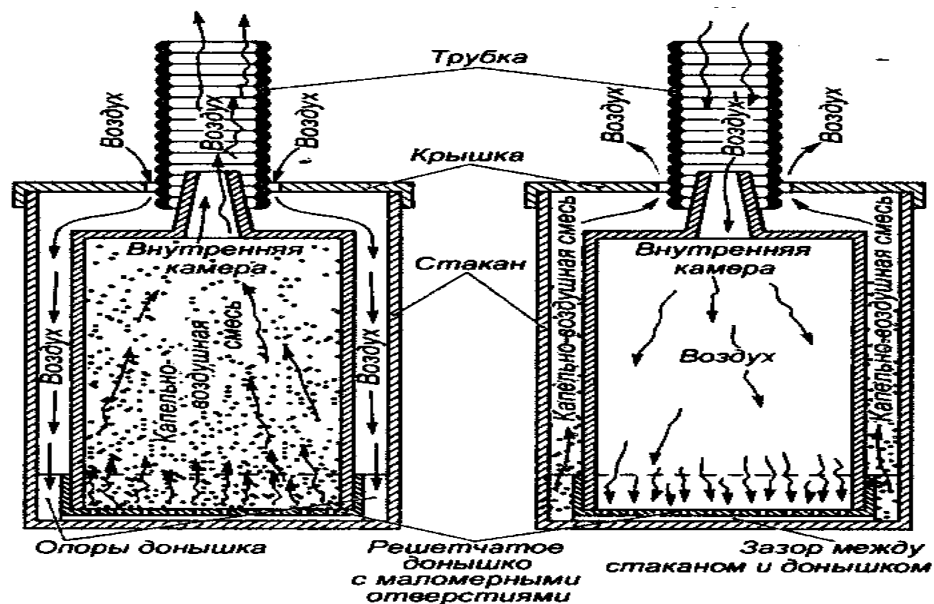


Рис. 2. Схема работы гиперкапника ТДИ-01.

монозаместительным биоэфектами - прогестаген дидрогестерон (Дюфастон®, Solvay Pharma, Нидерланды, регистрационный номер: ПН№011987/01 от 13.05.2005). Препарат вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит

его к имплантации, способствует развитию и росту миометрия и его васкуляризации, поддерживает миометрий в нормотонусе путем нейтрализации действия окситоцина и снижения синтеза простагландинов, усиливает пролиферацию и секреторную активность желез эндометрия, вызывая увеличение в секрете концентрации липидов и гликогена, модулирует переход Th1 пути функционирования лимфоцитов в Th2 путь. Поскольку повреждение ФПК может иметь место на любом сроке беременности, после 20-й нед. (после отмены дидрогестерона) для коррекции гемоциркуляторных нарушений нами решено превентивную терапию продолжать ангиопротектором диосмином (Флебодиа 600®, Laboratoires Innothera, Франция, регистрационный номер: ПН№016081/01 от 16.12.2004). Оба препарата разрешены к применению на любом сроке гестации.

Отметим, что женщинам высокого риска по нарушенному формированию ФПК, обратившимся к нам с целью догестационной подготовки, за 2-3 месяца до планируемого зачатия (Ia подгруппа – 64,0% (48 наблюдений); Ib - 65,3% (47 наблюдений); Ic - 62,3% (48 наблюдений); Id - 80,8% (63 наблюдения)) была проведена периконцепционная превентивная терапия после выявления имеющихся исходных предрасполагающих факторов. Периконцепционная подготовка у женщин высокого риска с выявленным магни-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 высокого риска по тяжелым формам ПН с исходным дефицитом эндогенного карбогена периконцепционная подготовка заключалась в карбогенопрофилактике путём дыхания через аппарат В.Ф.Фролова ТДИ-01 в течение 30 минут 1 раз в сутки после пробуждения - до момента подтверждения беременности. Женщины высокого риска по декомпенсации ПН с привычным невынашиванием и/или «компрометирующим» отцовским фактором в анамнезе в качестве периконцепционной подготовки получали гестаген дидрогестерон (Дюфастон) по 10 мг 2 раза в сутки, *per os*, с 11 по 25-й день цикла, в случае наступления беременности – продолжали прием в той же дозировке до 16 нед., затем в течение 4 не-

дель - по 10 мг 1 раз в день – для постепенного снижения дозы препарата согласно общепринятым рекомендациям. Средняя продолжительность прегравидарной подготовки составила 2,0 цикла. Женщинам высокого риска по структурно-функциональным нарушениям ФПК, помимо применения персонализировано подобранного превентивного агента, также назначалась прегравидарная подготовка по стандартной схеме: фолиевая кислота - 800 мкг/сутки, препарат йода (Йодомарин) - 250 мкг/сутки.

После наступления беременности женщины I (основной) группы (n=373) распределились следующим образом:

Ia подгруппа – 75 женщин, которые, в связи с нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена с ранних сроков беременности, получали низкие дозы ацетилсалициловой кислоты 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.; в динамике превентивного лечения в сроке 18-24 нед. аспирино-резистентность не была зафиксирована, поэтому последующие курсы проводились в той же дозировке;

Iб подгруппа – 72 женщины с исходным магниевым дефицитным состоянием, получавшие профилактическую терапию, состоящую из приема препарата магния (Магне-В6) в течение 3 курсов по 6 недель: первый курс – в 8-13 нед. (первые 2 недели в насыщающей дозировке по 6 табл./сутки, в последующем - в поддерживающей дозировке по 2 табл./сутки, *per os*, во время еды); второй и третий курс – в 18-23 и в 28-33 нед. соответственно (аналогично первому);

Iв подгруппа – 77 женщин с исходным дефицитом эндогенного карбогена и наличием факторов, предрасполагающих к снижению чувствительности дыхательного центра к углекислому газу, которые применяли регулируемые дыхательные тренировки (карбогенопрофилактика) путём дыхания через аппарат В.Ф.Фролова ТДИ-01 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 нед. по 11 нед., с 16 нед. по 19 нед., с 24 нед. по 27 нед., с 32 нед. по 35 нед. беременности;

Iг подгруппа – 78 женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором, получавшие для профилактики с 6 нед. по 20 нед. беременности гестаген дидрогестерон (Дюфастон) по 10 мг 2 раза в день, *per os*, независимо от приема пищи (с 17 нед. в течение 4 недель по 10 мг 1 раз в день – для постепенного снижения дозы препарата согласно общепринятым рекомендациям), затем ангиопротектор диосмин (Флебодиа 600) по 600 мг 1 раз в день, *per os*, натошак, с 21 по 26 нед. и с 31 нед. по 36 нед. гестации;

Iд подгруппа – 71 беременная, отказавшиеся от превентивных мероприятий.

Перед назначением профилактической терапии была проведена беседа по применяемым методикам. Все пациентки, вошедшие в исследование, были комплаентны к проводимым превентивным мероприятиям.

Сравнительная оценка эффективности разработанных методов профилактики позволила выработать практические рекомендации по единой персонафицированной превентивной терапии ПЭ и тяжелых форм ПН у беременных группы высокого риска.

2.5. Методы статистической обработки полученных результатов

В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа в параметрическом и непараметрическом вариантах, а также методы доказательной медицины для оценки информативности диагностических исследований и эффективности профилактических мероприятий.

Обработка полученных результатов производилась с применением программ «Statistica 6.0» фирмы STATSOFT, Review Manager, использовался персональный компьютер Intel®Core™ i3 в среде Windows XP, с помощью электронной таблицы «Microsoft Excel XP™» был проведен статистический учет полученных данных. Для каждого изучаемого количественного параметра проведено вычисление средней арифметической величины (M), среднего квадратического отклонения от среднего (δ), показателя достоверности различия (p) (достоверным считалось различие двух сравниваемых величин, если вероятность их тождества была менее 5% ($p < 0,05$)). Оценка значимости различий средних арифметических значе-

ний проводилась с помощью критерия Стьюдента (t), возможность использования которого определялась критерием Фишера-Снедекора. С применением многофакторного регрессионного анализа построена математическая модель прогноза развития ПЭ у беременных группы высокого риска по структурно-функциональным нарушениям ФПК, получающих персонифицированное профилактическое лечение (Реброва О.Ю., 2003; Герасимов А.Н., 2007). Разработанная модель была апробирована на основе имеющегося клинического материала. Информативность проведенных диагностических исследований была рассчитана с применением таких тестов клинической эпидемиологии, как чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного результата, предсказательная ценность отрицательного результата и диагностическая точность (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012):

Построение четырехпольной таблицы

тест	заболевание		
	присутствует	отсутствует	
положительный	a	b	ab
отрицательный	c	d	cd
	ac	bd	

Чувствительность – доля истинноположительных результатов среди больных: $Se = a / (a + c)$.

Специфичность – доля истинноотрицательных результатов среди здоровых: $Sp = d / (b + d)$.

Предсказательная ценность положительного результата – доля истинноположительных результатов среди всех положительных результатов: $+PV = a / (a + b)$.

Предсказательная ценность отрицательного результата - доля истинноотрицательных результатов среди всех отрицательных результатов: $-PV = d / (c + d)$.

Диагностическая точность – доля истинных результатов среди всех результатов: $P = (a + d) / (a + b + c + d)$.

Для объективизации оценки эффективности профилактических мероприятий использованы методологические стандарты доказательной медицины (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012):

Таблица сопряженности

Группа	Изучаемый профилактический эффект		
	Есть	Нет	Всего
Изучаемая	A	B	A+B
Сравнения	C	D	C+D

ЧИЛ – частота исходов в группе превентивного лечения: $A/(A+B)$;

ЧИК – частота исходов в группе сравнения: $C/(C+D)$;

ОР – относительный риск (ЧИЛ/ЧИК);

СОР – снижение относительного риска (ЧИЛ–ЧИК/ЧИК);

САР – снижение абсолютного риска (ЧИЛ–ЧИК);

ЧБНЛ – число беременных, которым необходимо проводить превентивное лечение, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одной пациентки:

$ЧБНЛ = (1/САР)$;

ОШ – отношение шансов $(A/B)/(C/D)$ показывает во сколько раз вероятность благоприятного исхода в исследуемой группе выше, чем в группе сравнения.

3. Результаты собственных исследований

3.1. Связь структурно-функциональных нарушений в эмбрио(фето)плацентарном комплексе с формированием ранней и поздней преэклампсии

Среди проблем перинатальной медицины и современного акушерства ПН и ПЭ занимают лидирующие позиции, причем высокая частота реализации ПЭ в группе повышенного риска по тяжелым формам ПН требует научного объяснения с позиции патогенетических механизмов в системе мать-плацента-плод (эмбрион). Современными авторами выделено несколько патогенетических механизмов, которые характерны для развития ПН. Среди них ведущими являются такие, как плацентарная ишемия с нарушением микроциркуляции, иммунопатологические реакции в плаценте, нарушение структуры синцитиотрофобласта, нарушение плацентарного ангиогенеза и отсутствие формирования нормального ворсинчатого дерева, оксидантный стресс в тканях плаценты, дисбаланс запрограммированной клеточной гибели и клеточной пролиферации, цитокинового и гормонального профиля в ФПК, неэффективный плацентарный энергообмен (Савельева Г.М., Шалина Р.И., Смирнова А.А. и соавт., 2015; Amir A. Shamshirsaz A., Paidas M., Krikun G., 2012).

Установлено, что только корректный МПК может обеспечить достаточный для нормального развития плода обмен веществ. В случае неполноценной плацентации, которая связана с различными патологическими состояниями беременной в ранние сроки гестации, закладываются основы формирования ПН. Это может стать начальным этапом формирования другой акушерской патологии (Сухих Г.Т., Красный А.М., Майорова Т.Д. и соавт., 2015). Изучению ПЭ посвящено много исследований, в которых ведущим механизмом в патогенезе является нарушение МПК (Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014). При наличии предрасполагающих условий, первоначальное снижение плацентарной перфузии является ранним этапом системных изменений, характерных для ПЭ, что подтверждает детерминированность ПЭ морфофункциональными нарушениями в эмбрио(фето)плацентарной системе (Игнатко И.В., Гониянц Г.Г., 2008; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., 2011).

Развитие ПЭ может идти по разным патогенетическим механизмам, при этом происходит формирование раннего или позднего клинического варианта. Клиническая манифестация раннего варианта ПЭ наблюдается во II, начале III триместров и проявляется выраженной симптоматикой. Для позднего клинического варианта ПЭ характерны менее выраженные нарушения ФПК, отмечается более тесная связь с ЭГП (чаще сосудистого и метаболического генеза), клиническое течение менее тяжелое, проводимая терапия более эффективна. Данный вариант ПЭ прогностически более благоприятный (Сухих Г.Т., Красный А.М., Майорова Т.Д. , 2015; Ходжаева З.С., Коган Е.А., Клименченко Н.И. и соавт., 2015).

Согласно литературным данным, посвященным патогенезу развития ПН и ПЭ, имеется сходство в формировании данных осложнений. Также, за единство генеза ПН и ПЭ свидетельствуют эпидемиологические исследования, которые указывают на частое сочетание развившейся ПН с последующей реализацией ПЭ. Вышеизложенное подтверждает необходимость дальнейшего углубленного изучения данного вопроса, что позволит обосновать выбор единого метода профилактики данных осложнений гестации.

Для анализа частоты реализации ПЭ у беременных группы высокого риска по декомпенсации ПН и выявления общих патогенетических механизмов формирования ПН и ПЭ с целью обоснования возможности единых подходов к профилактике, нами в клиническое испытание были включены 71 беременная группы высокого риска по тяжелым формам ПН, отказавшиеся от проведения профилактических мероприятий (Id подгруппа). Ретроспективно, с учетом исхода беременности, нами были сформированы две группы сравнения: I группа - 34 женщины с изолированной реализацией ПН; II группа - 37 женщин с сочетанной реализацией ПН и ПЭ. Результаты обследования беременных II группы мы анализировали с учетом срока реализации ПЭ: манифестация ранней ПЭ - до 34 нед., поздней ПЭ – после 34 нед. В группу контроля вошли 30 практически здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Сравнимые группы были идентичны по району проживания (г. Самара).

Результаты анализа течения и исходов беременности у женщин групп срав-

нения представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Частота реализации осложнений беременности у женщин группы высокого риска по декомпенсации ПН, отказавшихся от профилактических мероприятий (в абс. числах, %)

Осложнения беременности	Беременные Из под-группы (n=71)	
	абс.	%
Ранний токсикоз:	57	80,3
Плацентарная недостаточность:	71	100
• дисфункция плаценты	9	12,7
• ДПН	36	50,7
• прогрессирующая ДПН	24	33,8
• критическая ПН	2	2,8
Преэклампсия:	37	52,1
умеренная	23	32,4
• ранняя	15	21,1
• поздняя	8	11,3
тяжелая	14	19,7
• ранняя	11	15,5
• поздняя	3	4,2
Задержка роста плода:	49	69
• I ст	24	33,8
• II ст	23	32,4
• III ст	2	2,8
Хроническая гипоксия плода	59	83,1
Преждевременные роды	27	38,0
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	4	5,6
Плодово-плацентарный показатель	4,8±0,4	-
Масса-ростовой показатель	55,7±3,4	-
Частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС	8	11,3
Нарушение адаптации в раннем неонатальном периоде	63	88,7
Перевод детей на второй этап лечения	19	26,8

Из таблицы 8 видно, что частота раннего токсикоза составила 80,3% (57 наблюдений); ПН реализовалась в группе высокого риска по тяжелым формам ПН в 100% (71), в том числе тяжелые формы (с развитием задержки роста плода (ЗРП) и хронической гипоксии плода (ХГП)) составили 87,3% (62), следовательно, дисфункция плаценты (I ст. тяжести ПН - без нарушения состояния плода) составила 12,7% (9), ЗРП – 69,0% (49), при этом ЗРП II и III степени тяжести составила 35,2% (25), ХГП – 83,1% (59); ПЭ различной степени тяжести – 52,1% (37); ПОНРП – 5,6% (4); преждевременные роды – 38,0% (27).

Данные гистологического исследования плацент женщин группы высокого

риска по декомпенсации ПН показали, что частота нарушений дифференцировки плацентарной ткани составила 49,3% (35 наблюдений); подавления компенсаторно-приспособительных сосудистых реакций ворсин – 43,7% (31); воспалительной альтерации и дегенеративных изменений морфофункциональных структур (ворсин, сосудистого коллектора, соединительной ткани) – 32,4% (23).

Результаты лабораторного тестирования выявили достоверные отличия между женщинами с физиологической гестацией и беременными групп сравнения, отказавшихся от превентивного лечения, по содержанию в крови маркеров гестационной дезадаптации (таблицы 9, 10).

Относительно группы контроля, у женщин с ПН содержание общего IgE, ЦЭК и МААТ к концу второй волны инвазии цитотрофобласта (II триместр) выросло в 1,2, 1,6 и 1,2 раза; у женщин с сочетанием ПЭ и ПН данные изменения более выражены и составили 1,4, 2,0 и 1,3 раза. В III триместре значения общего IgE, ЦЭК и МААТ у женщин I группы, относительно группы контроля, повысились в 1,3, 1,6 и 1,2 раза; у женщин II группы – в 1,5, 2,6 и 1,3 раза. У женщин с ПН уровень ФН с ранних сроков гестации был выше ($p > 0,05$), а у женщин с сочетанием ПЭ и ПН данное повышение было уже достоверным ($p < 0,05$), при этом в динамике увеличение составляло от 1,2 до 1,4 раз. Более выраженное нарастание маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, при сохранении общей тенденции, отмечено у беременных с сочетанием ранней ПЭ и ПН, затем несколько менее выраженное нарастание отмечено у женщин с поздней ПЭ в сочетании с ПН и у беременных с тяжелыми формами ПН (рис. 3-6). Эти данные подтверждают значимость эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и сосудисто-тромбоцитарного звена в формировании как ПН, так и ПЭ. Причем, у женщин с ПЭ изменения более выражены уже с I–II триместров.

Изучение индуцированного трофобластом апоптоза иммуноцитов, выражающегося в изменении содержания в крови лимфоцитов с фенотипом CD95+ и ФНО α (лиганд «смерти» и провоспалительный цитокин), показало, что при сочетании ПЭ и ПН происходит более выраженная активация защитных свойств плаценты от иммунопатологических реакций, чем при формировании изолированной

Таблица 9 - Результаты лабораторного тестирования беременных Iд подгруппы с изолированной реализацией ПН ($M \pm \delta$)

Лабораторные показатели	I группа (n=34)			Контрольная группа (n=30)		
	6-11 нед.	18-24 нед.	28-34 нед.	6-11 нед.	18-24 нед.	28-34 нед.
IgE, нг/мл	233,0±19,0	296,0±23,0*	417,0±25,0*	216,0±14,0	243,0±19,0	315,0±23,0
ЦЭК, $\times 10^5$ кл/л	1,8±0,3	3,1±0,17*	3,5±0,25*	1,7±0,2	1,9±0,15	2,2±0,2
кол-во тромбоцитов, тыс/мм ³	212,0±10,0	206,0±9,0*	201,0±11,0*	236,0±12,0	233,0±13,0	255,0±14,0
МААТ, %	25,9±2,5	39,3±1,9*	50,2±1,7*	24,2±2,6	33,6±1,4	44,1±1,9
ФН, мкг/мл	316,0±13,0	368±16*	410,0±15*	295,0±13,0	325±12	363,0±15,0
Л CD95+, %	32,7±2,6	39,6±2,7*	49,8±3,3*	29,5±3,9	18,9±2,0	21,5±2,3
ФНО α , пкг/мл	19,0±8,0	82,0±15,0*	144,0±26,0*	18,0±6,0	38,0±9,0	70,0±13,0
ПАМГ, нг/мл	7,5±1,4	52,9±6,3*	133,0±14,0*	7,2±1,8	14,5±3,3	23,9±3,9
ФРП, пкг/мл	99,0±22,0	296±14*	217,0±23,0*	110,0±24,0	393,0±23,0	361,0±19,0
ПЩФ, Ед/л	46,0±5,0	126,0±11*	110,0±6,0*	41,0±6,0	76,0±14,0	123,0±11,0
РАРР-А, мг/л	8,8±1,9*	25,3±2,8*	39,8±4,4	15,7±2,5	33,9±4,1	44,8±5,2
ИСЛК	2,1±0,4	2,4±0,2*	2,6±0,2*	1,9±0,2	1,8±0,1	1,8±0,2
ИА	1,0±0,09	1,2±0,06*	1,3±0,07*	0,9±0,06	0,8±0,07	0,7±0,05
Концентрация CO ₂ , об. %	5,9±0,03*	5,4±0,03*	5,1±0,03*	6,7±0,02	6,4±0,05	6,1±0,03
Mg ⁺⁺ сывороточный, ммоль/л	0,78±0,06*	0,7±0,05*	0,65±0,04*	1,04±0,05	0,95±0,07	0,87±0,06

* - разница достоверна по сравнению с группой контроля в соответствующий срок гестации ($p < 0,05$).

Таблица 10 - Результаты лабораторного тестирования беременных Ид подгруппы с сочетанной реализацией ПЭ и ПН ($M \pm \delta$)

Лабораторные показатели	II группа (n=37)			Контрольная группа (n=30)		
	6-11 нед.	18-24 нед.	28-34 нед.	6-11 нед.	18-24 нед.	26-34 нед.
IgE, нг/мл	237,0 $\pm$ 16,0	346,0 $\pm$ 26,0*	486,0 $\pm$ 28,0*	216,0 $\pm$ 14,0	243,0 $\pm$ 19,0	315,0 $\pm$ 23,0
ЦЭК, $\times 10^5$ кл/л	1,8 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 0,18*	5,7 $\pm$ 0,2*	1,7 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,15	2,2 $\pm$ 0,2
количество тромбоцитов, тыс./мм ³	201,0 $\pm$ 8,0*	195,0 $\pm$ 10,0*	182,0 $\pm$ 8,0*	236,0 $\pm$ 12,0	233,0 $\pm$ 13,0	255,0 $\pm$ 14,0
МААТ, %	29,7,0 $\pm$ 2,8*	42,3 $\pm$ 1,8*	56,1 $\pm$ 1,9*	24,2 $\pm$ 2,6	33,6 $\pm$ 1,4	44,1 $\pm$ 1,9
ФН, мкг/мл	343,0 $\pm$ 14,0*	392,0 $\pm$ 13*	521,0 $\pm$ 17,0*	295 $\pm$ 13	325,0 $\pm$ 12,0	363,0 $\pm$ 15,0
Л CD95+, %	35,1 $\pm$ 2,9	48,6 $\pm$ 3,7*	59,7 $\pm$ 4,8*	29,5 $\pm$ 3,9	18,9 $\pm$ 2,0	21,5 $\pm$ 2,3
ФНО α , пкг/мл	21,0 $\pm$ 10,0	128,0 $\pm$ 19,0*	337,0 $\pm$ 29,0*	18,0 $\pm$ 6,0	38,0 $\pm$ 9,0	70,0 $\pm$ 13,0
ПАМГ, нг/мл	8,1 $\pm$ 2,2	75,6 $\pm$ 9,1*	177,0 $\pm$ 18,0*	7,2 $\pm$ 1,8	14,5 $\pm$ 3,3	23,9 $\pm$ 3,9
ФРП, пкг/мл	95,0 $\pm$ 17,0	262 $\pm$ 22,0*	178,0 $\pm$ 20,0*	110,0 $\pm$ 24,0	393,0 $\pm$ 23,0	361,0 $\pm$ 19,0
ПЩФ, Ед/л	49,0 $\pm$ 5,0	138 $\pm$ 12,0*	90,0 $\pm$ 7,0*	41,0 $\pm$ 6,0	76,0 $\pm$ 14,0	123,0 $\pm$ 11,0
РАРР-А, мг/л	6,9 $\pm$ 1,8*	21,5 $\pm$ 3,1*	37,6 $\pm$ 4,2	15,7 $\pm$ 2,5	33,9 $\pm$ 4,1	44,8 $\pm$ 5,2
ИСЛК	2,5 $\pm$ 0,3*	2,6 $\pm$ 0,2*	2,9 $\pm$ 0,3*	1,9 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,2
ИА	1,2 $\pm$ 0,08*	1,3 $\pm$ 0,05*	1,4 $\pm$ 0,09*	0,9 $\pm$ 0,06	0,8 $\pm$ 0,07	0,7 $\pm$ 0,05
Концентрация CO ₂ , об. %	5,7 $\pm$ 0,04*	5,2 $\pm$ 0,04*	5,0 $\pm$ 0,05*	6,7 $\pm$ 0,02	6,4 $\pm$ 0,05	6,1 $\pm$ 0,03
Mg ⁺⁺ сывороточный, ммоль/л	0,76 $\pm$ 0,04*	0,66 $\pm$ 0,03*	0,61 $\pm$ 0,03*	1,04 $\pm$ 0,05	0,95 $\pm$ 0,07	0,87 $\pm$ 0,06

* - разница достоверна по сравнению с группой контроля в соответствующий срок гестации ($p < 0,05$).

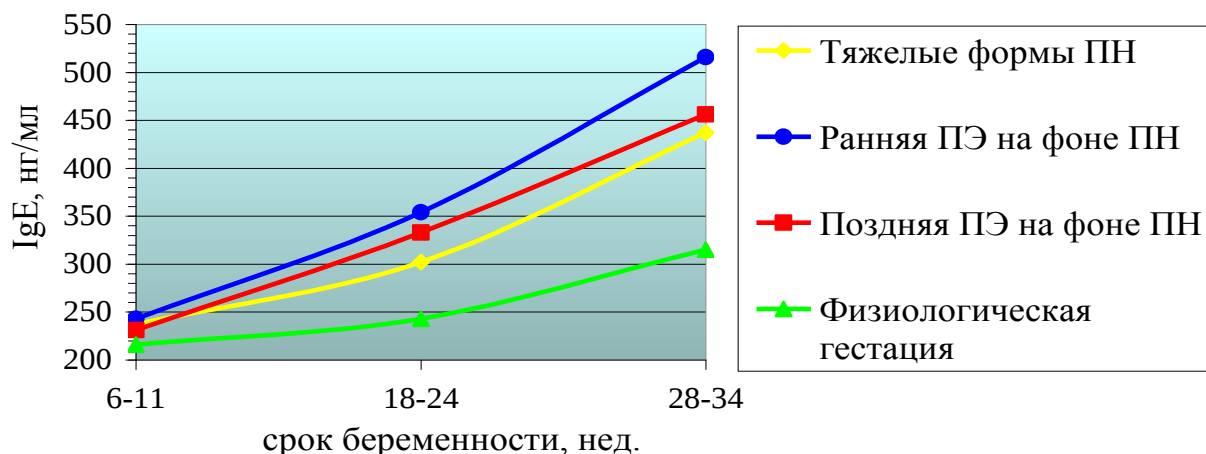


Рис. 3. Динамика содержания общего IgE в сыворотке крови у беременных с ПЭ, тяжелыми формами ПН и физиологической гестацией.

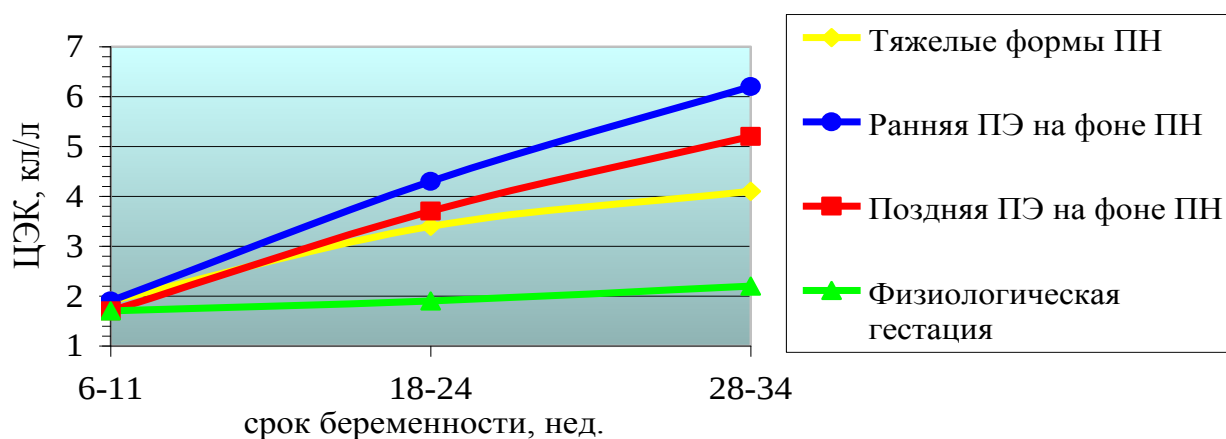


Рис. 4. Динамика содержания ЦЭК в крови у беременных с ПЭ, тяжелыми формами ПН и физиологической гестацией.

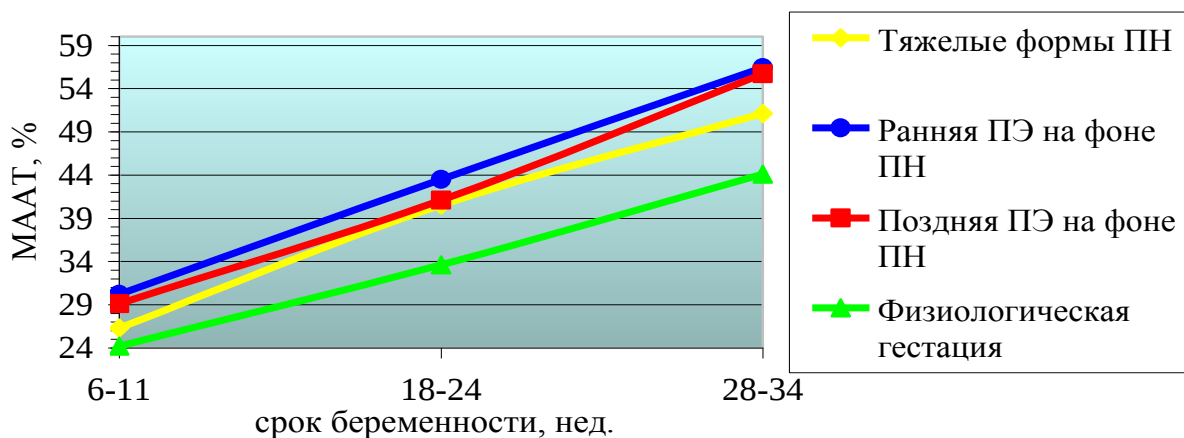


Рис. 5. Динамика МААТ у беременных с ПЭ, тяжелыми формами ПН и физиологической гестацией.

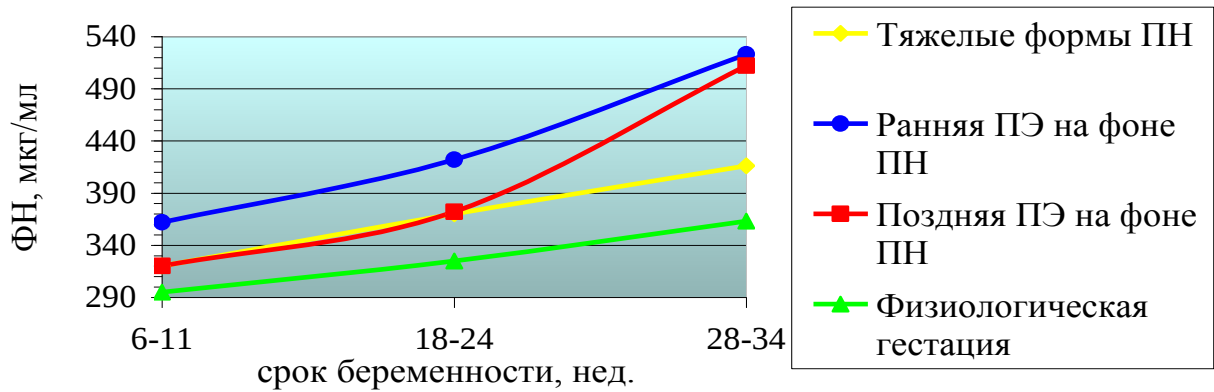


Рис. 6. Динамика содержания ФН в плазме крови у беременных с ПЭ, тяжелыми формами ПН и физиологической гестацией.

ПН: во II триместре - в 1,2 и 1,6 раз соответственно показателям; в III триместре - в 1,2 и 2,3 раза, причем значения этих показателей у женщин I и II групп достоверно отличаются от группы контроля (рис. 7 и 8). Однонаправленность изменений маркеров запрограммированной клеточной гибели и системной воспалительной реакции подтверждает единство нарушений в ФПК как при ПН, так и при формировании ПЭ.

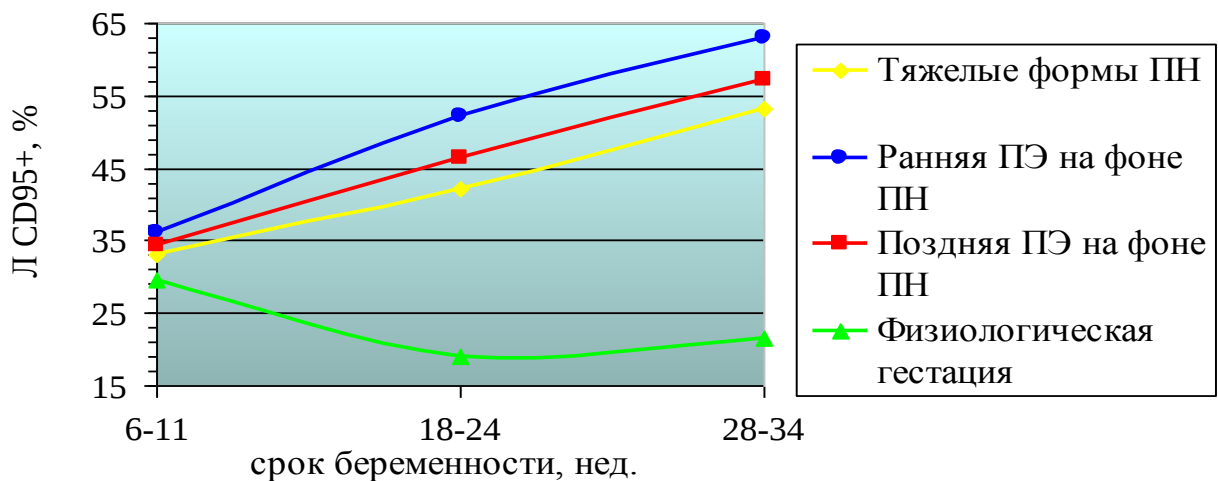


Рис. 7. Динамика содержания Л CD95+ в крови у беременных с ПЭ, тяжелыми формами ПН и физиологической гестацией.

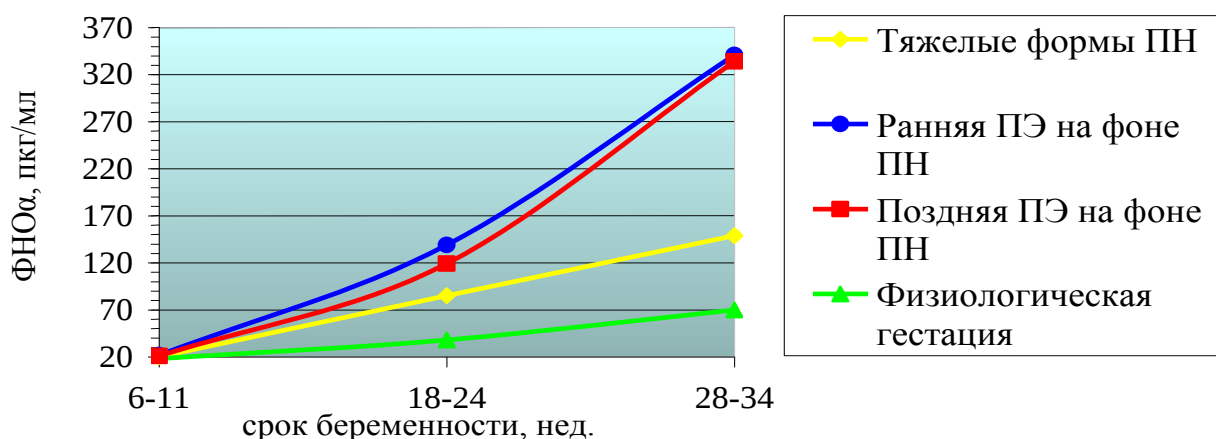


Рис. 8. Динамика содержания фНОα в сыворотке крови у беременных с ПЭ, тяжелыми формами ПН и физиологической гестацией.

Концентрация ПАМГ, характеризующего децидуализацию стромальных клеток, во II и III триместрах при ПН и при сочетании ПЭ и ПН меняется однопланово. При ПН уровень ПАМГ превышает значения контрольной группы во II триместре в 3,6 раза, в III триместре — в 5,6 раза. В группе беременных с сочетанием ПЭ и ПН увеличение значений, относительно группы контроля, более выражено: во II и III триместрах — в 5,2 и 7,4 раза соответственно (рис. 9).

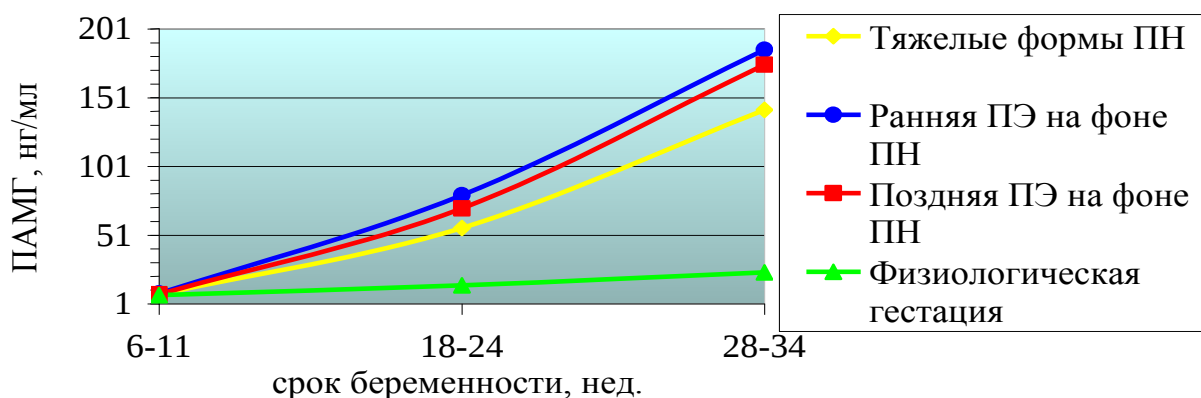


Рис. 9. Динамика содержания ПАМГ в сыворотке крови у беременных с ПЭ, тяжелыми формами ПН и физиологической гестацией.

Содержание ФРП, характеризующего плацентарный ангиогенез, в группах сравнения достоверно снижено относительно среднего показателя по группе женщин с физиологической беременностью со II триместра. Во II и III триместрах концентрация ФРП у женщин с ПН ниже в 1,3 и 1,7 раза, а у женщин при развитии ПЭ — в 1,5 и 2 раза соответственно (рис. 10).

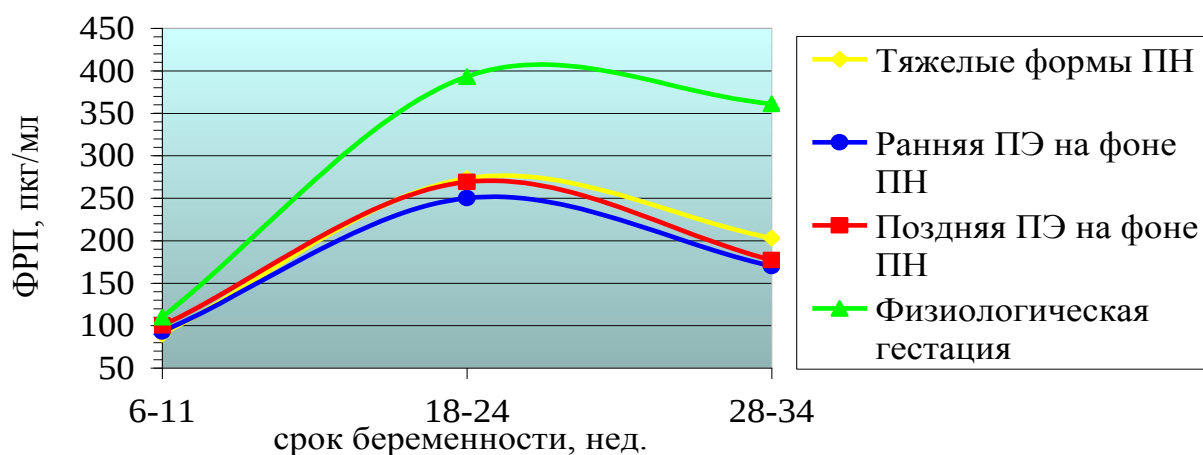


Рис. 10. Динамика содержания ФРП в сыворотке крови у беременных с ПЭ, тяжелыми формами ПН и физиологической гестацией.

Изменение содержания ПЩФ в сыворотке крови у беременных с ПН, а также при сочетании ПЭ и ПН, заключается в увеличении концентрации во II триместре в 1,7 и 1,8 раза относительно группы контроля; в III триместре происходит её снижение в 1,2 и 1,4 раза соответственно. Данное волнообразное изменение содержания ПЩФ может быть объяснено тем, что повышение ПЩФ во II триместре является результатом адаптационной гиперферментемии, наблюдающейся при начальных нарушениях в ФПК, а последующее снижение уровня фермента, в более поздние сроки гестации, свидетельствует об истощении биосинтетических процессов в плаценте (рис. 11).

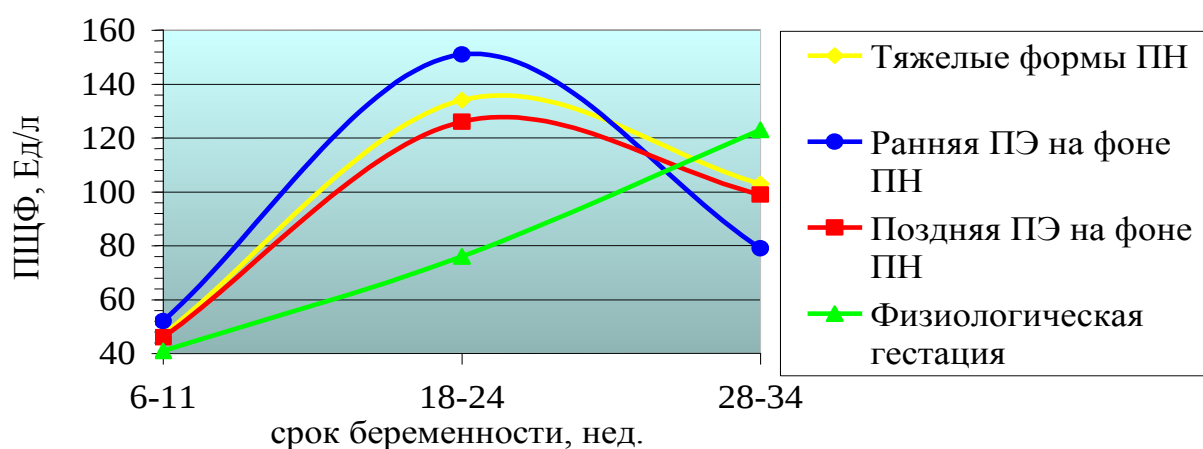


Рис. 11. Динамика содержания ПЩФ в сыворотке крови у беременных с ПЭ, тяжелыми формами ПН и физиологической гестацией.

Концентрация плацентарного белка РАРР-А, рассматриваемого в настоящее время как маркер модуляции иммунного ответа и ранний предиктор ПЭ (прогностическая точность – 64,4% (ВОЗ, 2012)), была достоверно снижена в динамике гестации, причем уже с ранних сроков, как у женщин с ПН, так и у женщин с ПЭ и ПН, относительно группы контроля. У беременных с ПН концентрация РАРР-А была снижена в I, II и III триместрах соответственно в 1,8, 1,3 и 1,1 раза относительно женщин с физиологической гестацией. При сочетании ПЭ и ПН снижение содержания РАРР-А, относительно группы контроля, было более существенным – в 2,3, 1,6 и 1,2 раза соответственно I, II и III триместрам.

Анализ динамики общего реактивного потенциала организма (лейкоцитарные индексы - ИСЛК, ИА) показал однонаправленность изменений в сравниваемых группах, относительно группы контроля. Следует отметить, что отклонения показателей у женщин при сочетании ПЭ и ПН, в сравнении с женщинами с физиологической гестацией, были выражены в большей мере ($p < 0,05$), чем у беременных I группы ($p > 0,05$) (рис. 12, рис. 13).

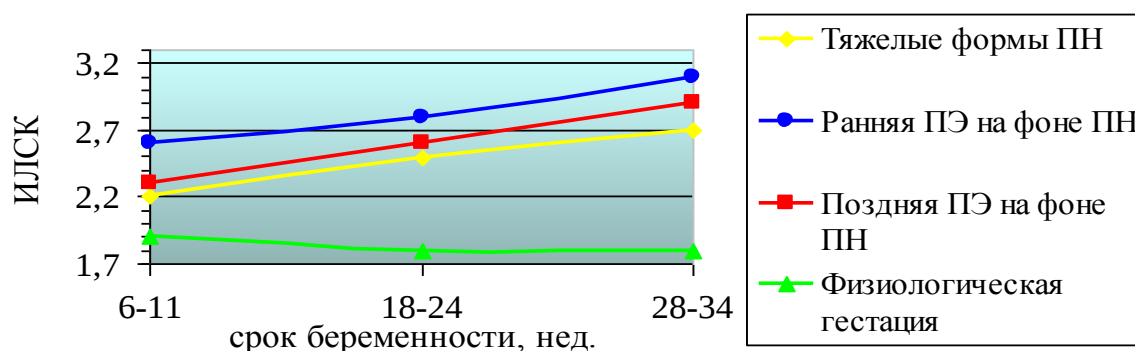


Рис. 12. Динамика ИСЛК у беременных с ПЭ, тяжелыми формами ПН и физиологической гестацией.

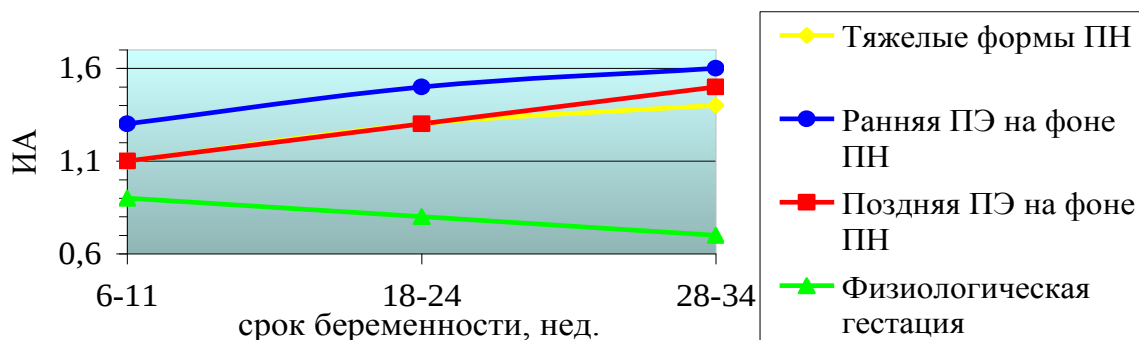


Рис. 13. Динамика ИА у беременных с ПЭ, тяжелыми формами ПН и физиологической гестацией.

Результаты исследования содержания эндогенного углекислого газа, нормализующего тонус гладкой мускулатуры матки и сосудов ФПК, улучшающего МПК и ППК, регулирующего кислотно-основное состояние крови, увеличивающего степень деоксигенации оксигемоглобина, и магния, рассматриваемого в качестве эссенциального микроэлемента, регулирующего более 300 ферментативных реакций и участвующего в клеточном энергообмене, в крови беременных женщин показали, что уже в I триместре имеются достоверно отличные изменения между беременными групп сравнения и женщинами с физиологической гестацией (таблицы 9,10). У женщин с ПН, а еще более заметно – у женщин с ПЭ и ПН, с ранних сроков отмечено снижение концентрации углекислого газа ($p<0,05$) и магния ($p<0,05$). Причем, в динамике патологической беременности дефицит данных показателей нарастал. Данные сведения позволяют судить о вероятной причине реализации как ПН, так и ПЭ у определенного контингента беременных женщин, что делает возможным проведение единых персонализированных превентивных мероприятий уже с ранних сроков гестации, как в отношении ПН, так и ПЭ.

Внутригрупповой ретроспективный анализ результатов лабораторного тестирования с учетом клинической реализации в виде ранней и поздней ПЭ, тяжелых форм ПН и физиологической гестации выявил более ранние (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. Было сделано заключение, что реализация ранней ПЭ тесно патогенетически связана со структурно-функциональными нарушениями в ФПК с ранних сроков гестации, в то время как поздняя ПЭ больше связана с альтерацией на последующих этапах беременности (в том числе в ФПК), обострением ЭГП, синергическим действием других акушерских осложнений. Тренд изменений изученных показателей гомеостаза представлен графически на рис. 3-13.

Таким образом, динамическая количественная объективизация ведущих механизмов развития нарушений в ФПК при ПН и при сочетании ПЭ и ПН позволяет за 4-6 недель до клинической манифестации данных осложнений выявлять их

предикторы (РАРР-А, МААТ, ИСЛК, ИА, ФН, ЦЭК, Л CD95+, ФРП, концентрация CO_2 , Mg^{++}), что обосновывает своевременное дифференцированное назначение превентивных мероприятий и, следовательно, предиктивный и превентивный подход к ведению беременных группы высокого риска. С учетом анамнеза, ЭГП, течения предыдущих и настоящей беременности, данных лабораторного тестирования, становится возможным выбор персонализированного профилактического агента. Так, у женщин с нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена с ранних сроков беременности для профилактики ПЭ и ПН можно применять малые дозы ацетилсалициловой кислоты; у женщин с исходным магнием-дефицитным состоянием – препараты магния; у беременных с исходным дефицитом эндогенного карбогена и наличием факторов, предрасполагающих к снижению чувствительности дыхательного центра к углекислому газу, - регулируемые дыхательные тренировки, в частности, проведение карбогенопрофилактики путём дыхания через тренажер дыхательный индивидуальный - аппарат В.Ф. Фролова ТДИ-01; у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором, при наличии сосудистой патологии, хронических воспалительных заболеваний органов малого таза методом выбора может быть последовательное применение с ранних сроков беременности гестагена дидрогестерона (до 20 нед. беременности) и затем ангиопротектора диосмина. При выборе профилактического агента мы следовали принципам перинатальной фармакологии.

3.2. Динамика маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, индуцированного трофобластом апоптоза лимфоцитов, плацентарного ангиогенеза и клеточного энергообеспечения, децидуализации, гестационной иммуномодуляции в ходе превентивного лечения

Превентивные мероприятия в отношении ПЭ заключаются в выявлении предикторов, выборе наиболее оптимального профилактического агента, контроля результативности, своевременной диагностике реализованных осложнений гестации. Данный подход особенно актуален у беременных высокого риска по структурно-функциональным нарушениям ФПК.

Основную группу в нашем исследовании составили женщины высокого риска по тяжелым формам ПН. В нее вошли беременные с признаками нарушения в тромбоцитарном звене, магний-дефицитного состояния, недостатка эндогенного углекислого газа. Нарушение данных параметров гомеостаза с ранних сроков беременности может играть ведущую роль в запуске механизмов патологического течения гестации. Поэтому до начала превентивной терапии на этапе догестационной подготовки и на ранних сроках беременности (6-11 нед.) мы проводили полное лабораторное обследование, но для дифференцированного подхода имело значение определение исходного состояния тромбоцитарного звена, уровня магния в сыворотке крови и эритроцитах, концентрации эндогенного углекислого газа. Далее, с учетом результатов лабораторного исследования, анамнеза, исходов предыдущих беременностей, гинекологических и соматических заболеваний, социальных факторов, условий труда и других факторов риска нарушенного формирования ФПК, беременным высокого риска по тяжелым формам ПН подбирался профилактический агент для превентивной терапии ПЭ.

Исходная оценка тромбоцитарного звена в подгруппах сравнения. Повреждение сосудисто-тромбоцитарного звена является первичным в нарушении системы гемостаза и проявляется еще на доклинической стадии ПЭ. Нами проводилась оценка состояния тромбоцитарного звена по таким показателям, как количество, адгезивная и агрегационная активность тромбоцитов. Результаты исследования количественного и функционального состояния тромбоцитов у беременных группы высокого риска по тяжелым формам ПН в сравнении с женщинами контрольной группы с физиологическим течением гестации представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у обследованных женщин в сроке 6-11 недель беременности ($M \pm \delta$)

Показатели тромбоцитарного звена гемостаза	Основная группа (n=373)					Контрольная группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Id (n=71)	
Количество тромбоцитов, тыс./мм ³	201,0± 8,0*	232,0± 10,0**	229,0± 8,0**	226,0± 7,0**	208,0± 9,0*	236,0± 12,0**
Количество адгезирован- ных тромбоцитов, тыс.	48,1± 4,1*	35,3± 2,9**	36,7± 2,8**	36,2± 3,2**	34,8± 3,1**	33,9± 3,4**
Процент адгезированных тромбоцитов	26,3± 1,8*	21,9± 1,9**	22,1± 1,7**	22,8± 1,6**	23,1± 1,9**	20,9± 2,1**

Продолжение таблицы 11

Индекс адгезии	1,26± 0,04*	1,20±0,0 5**	1,21± 0,07**	1,19± 0,04**	1,20± 0,06**	1,15± 0,03**
Максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов, %	39,8± 3,6*	27,7± 2,5**	28,1± 2,4**	28,6± 2,7**	27,8± 2,6**	24,2± 2,6**

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

** - разница достоверна по сравнению с Ia подгруппой ($p<0,05$)

Графическое изображение состояния тромбоцитарного звена у беременных Ia подгруппы и беременных с физиологической гестацией в сроки 6-11 нед. представлено на рис. 14.

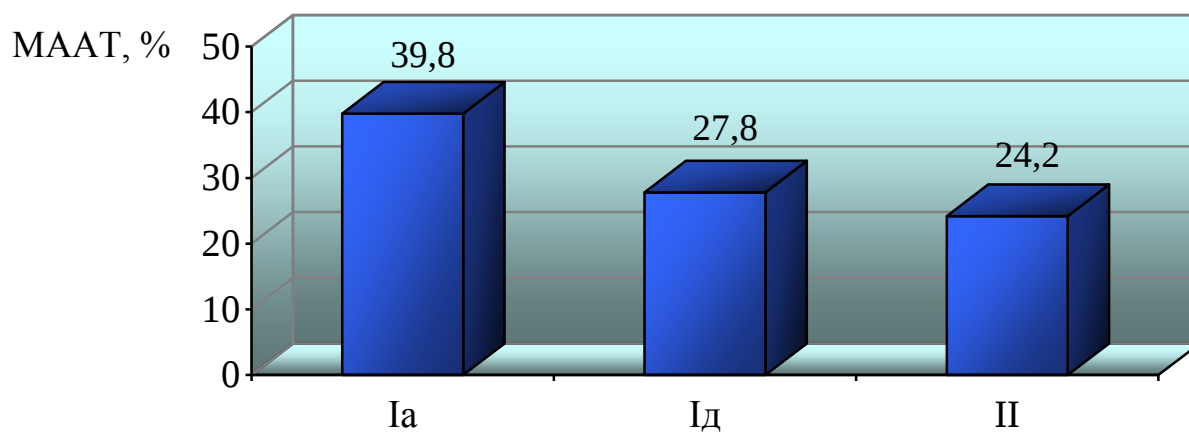


Рис. 14. МААТ у беременных Ia, Id подгрупп и у беременных с физиологической гестацией в сроке 6-11 нед.

Целенаправленным отбором в Ia подгруппу нами были отнесены беременные с исходными нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза. У женщин этой подгруппы такие показатели, как количество тромбоцитов, количество адгезированных тромбоцитов, процент адгезированных тромбоцитов, индекс адгезии, МААТ в сроке 6-11 нед гестации имели достоверные отличия ($p<0,05$) в сравнении с женщинами с физиологической гестацией. У беременных Ib, Iv, Ig подгрупп показатели, характеризующие сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, отличались от группы контроля, но отличия были не достоверными ($p>0,05$), при достоверных различиях с подгруппой Ia ($p<0,05$). Анализ состояния сосудисто-тромбоцитарного звена у женщин, отказавшихся от превентивной терапии (Id подгруппа), показал достоверные отличия, относительно группы контроля, только по количеству тромбоцитов ($p<0,05$) при отсутствии их активации.

Выявление магний-дефицитного состояния у обследованных беременных.

Для обоснования применения магний-содержащего препарата с целью профилактики ПЭ у беременных высокого риска по структурно-функциональным нарушениям ФПК, нами были определены уровни сывороточного и эритроцитарного магния до начала проведения превентивных мероприятий - в 6-11 нед. беременности. Полученные данные представлены в таблице 12. Отметим, что на догестационном этапе, при подготовке к беременности (n=47), средний уровень магния был несколько ниже, чем среднее значение у беременных Iб подгруппы (n=25), обследованных в 6-11 нед. гестации: сывороточный – $0,66 \pm 0,03$ ммоль/л, эритроцитарный – $1,43 \pm 0,11$ ммоль/л.

Таблица 12 - Уровень магния в сыворотке крови и эритроцитах у обследованных женщин в сроке 6-11 недель беременности ($M \pm \delta$, ммоль/л)

Биологическая среда	Основная группа (n=373)					Контрольная группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Id (n=71)	
Сыворотка крови, ммоль/л	$0,93 \pm 0,05^{**}$	$0,69 \pm 0,04^{*}$	$0,89 \pm 0,06^{**}$	$0,85 \pm 0,07^{**}$	$0,73 \pm 0,06^{*}$	$1,04 \pm 0,05^{**}$
Эритроциты, ммоль/л	$1,85 \pm 0,15^{**}$	$1,45 \pm 0,12^{*}$	$1,89 \pm 0,14^{**}$	$1,95 \pm 0,11^{**}$	$1,75 \pm 0,13^{*,**}$	$2,25 \pm 0,11^{**}$

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

** - разница достоверна по сравнению с Iб подгруппой ($p < 0,05$)

В подгруппу Iб целенаправленным отбором мы включали женщин с дефицитом магния, как в сыворотке крови, так и эритроцитарного, что является фактором риска нарушенного формирования ФПК, функционального состояния клеточного энергообмена и позволяет обосновать профилактический прием препарата Mg^{++} у данной группы беременных с целью превентивной терапии ПЭ. Относительно группы контроля у женщин Iб подгруппы уровень магния в сыворотке крови был ниже в 1,5 раза ($p < 0,05$), эритроцитарного – в 1,6 раза ($p < 0,05$). В Ia, Ib, Ig подгруппах показатели уровня магния отличались от значений группы контроля, хотя не достигали достоверных отличий ($p > 0,05$), но при этом достоверно отличались от значений Iб подгруппы ($p < 0,05$). Беременные Id подгруппы, отказавшиеся от профилактических мероприятий, имели достоверные отличия ($p < 0,05$), как от группы контроля, так и от женщин Iб подгруппы. На рис. 15 представлена концентрация сывороточного и эритроцитарного магния у беременных Iб подгруппы в сравнительном аспекте с аналогичными показателями у беременных Id и кон-

трольной групп.

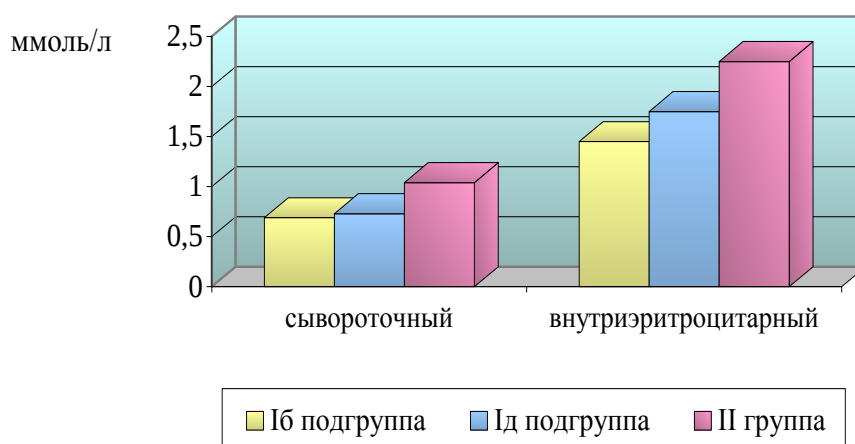


Рис. 15. Содержание сывороточного и внутриэритроцитарного Mg^{++} у беременных Iб, Id подгрупп и с физиологической гестацией в сроке 6-11 нед.

В целом, анализ содержания магния в сыворотке крови и внутриклеточно у беременных с высоким риском декомпенсации ПН показал наличие явного (достоверно ниже данных по контрольной группе и рекомендуемых референсных значений) или относительного магниев-дефицитного состояния, что укладывается в концепцию роли электролитного баланса в поддержании адекватных компенсаторно-приспособительных реакций в динамике гестационного процесса.

Исходная оценка дефицита эндогенного карбогена у беременных группы высокого риска по тяжелым формам ПН. Дефицит эндогенного углекислого газа является одним из факторов риска формирования тяжелых форм ПН и нарушения гемоциркуляции в системах и органах беременной. Для обоснования применяемой нами в исследовании профилактической карбогенотерапии, в сроке 6-11 нед. беременности мы определяли уровень эндогенного карбогена в смешанной (капиллярной) крови женщин групп сравнения (таблица 13). На догестационном этапе, при подготовке к беременности ($n=48$), средний уровень эндогенного карбогена у женщин Iб подгруппы составлял $4,9 \pm 0,03$ об.%. Из данных таблицы 13 видно, что к подгруппе Iб нами были отнесены беременные женщины с дефицитом эндогенного углекислого газа, что вполне объяснимо наличием у них факторов, предрасполагающих к снижению чувствительности дыхательного центра к углекислому газу (возраст старше 35 лет, постоянная гиподинамия, наличие патологии ор-

ганов дыхания, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы на фоне резкого повышения прогестерона в I триместре беременности) – подробно представлены в подглаве 2.2.

Таблица 13 - Концентрация эндогенного карбогена в крови обследованных женщин в сроке 6-11 нед. беременности ($M \pm \delta$, об.%)

Показатель	Основная группа (n=373)					Контрольная группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Ид (n=71)	
Концентрация CO_2	$6,3 \pm 0,02^{**}$	$6,2 \pm 0,03^{**}$	$5,1 \pm 0,04^*$	$6,2 \pm 0,03^{**}$	$5,8 \pm 0,03^*, **$	$6,7 \pm 0,02^{**}$

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

** - разница достоверна по сравнению с Iв подгруппой ($p < 0,05$)

Среднее значение концентрации эндогенного карбогена в Iв подгруппе ниже, чем в группе контроля, в 1,3 раза и укладывается в достоверное отличие ($p < 0,05$). Уровень эндогенного углекислого газа в Ia, Iб, Iг подгруппах находился в пределах нормы, но показатели имели достоверные отличия относительно подгруппы Iв ($p < 0,05$). Средняя концентрация эндогенного карбогена у беременных Ид подгруппы также достоверно отличалась от группы контроля ($p < 0,05$), при этом имели место достоверные различия и с Iв подгруппой ($p < 0,05$). Графическое изображение уровня эндогенного карбогена у беременных Iв, Ид подгрупп и у беременных с физиологической гестацией в сроки 6-11 нед. представлено на рис.16.

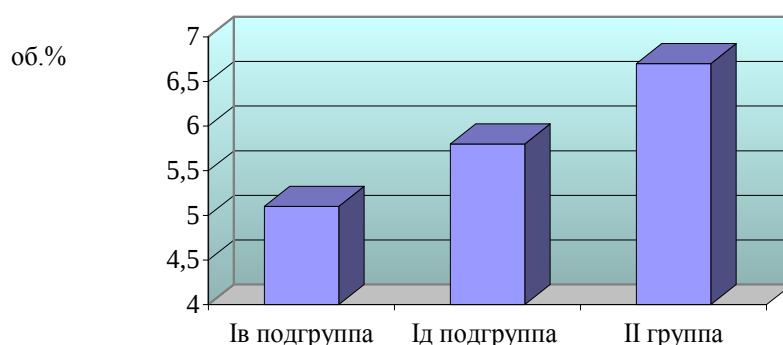


Рис. 16. Содержание эндогенного карбогена у беременных Iв, Ид подгрупп и у беременных с физиологической гестацией в сроке 6-11 нед.

Основываясь на полученных исходных данных по состоянию сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, сывороточной и эритроцитарной концентрации

магния, содержанию эндогенного карбогена, а также с учетом факторов риска нарушенного формирования ФПК (анамнеза, исходов предыдущих беременностей, гинекологических и соматических заболеваний, социальных факторов, условий труда и других), нами были сформированы следующие подгруппы I (основной) группы.

В Ia подгруппу мы объединили 75 женщин, которые, в связи с нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена (с достоверно отличными изменениями в количестве и функциональных свойствах тромбоцитов относительно группы контроля ($p < 0,05$)), с ранних сроков беременности, получали низкие дозы ацетилсалициловой кислоты - по 75 мг, per os, 1 раз в день во время еды; всего проведено 3 курса по 5 недель профилактических мероприятий в сроки 12-16 нед., 22-26 нед., 32-36 нед. с интервалами между курсами профилактического лечения по 5 недель. В Ib подгруппу были включены 72 женщины с исходным магни-дефицитным состоянием (достоверные различия с группой контроля по концентрации сывороточного и внутриэритроцитарного Mg^{++} ($p < 0,05$)), получавшие профилактическую терапию, состоящую из приема препарата магния (Магне-В6) в течение 3 курсов по 6 недель: первый курс – в 8-13 нед. (первые 2 недели в насыщающей дозировке по 6 табл./сутки, в последующем - в поддерживающей дозировке по 2 табл./сутки, per os, во время еды); второй и третий курс – в 18-23 нед. и в 28-33 нед. соответственно (аналогично первому курсу). В Iv подгруппу мы целенаправленным отбором включили 77 женщин с исходным дефицитом эндогенного карбогена (снижение концентрации эндогенного углекислого газа достоверно отличалось от данных по контрольной группе ($p < 0,05$)) и наличием факторов, предрасполагающих к снижению чувствительности дыхательного центра к углекислому газу, которые применяли регулируемые дыхательные тренировки (карбогенопрофилактика) путём дыхания через тренажер дыхательный индивидуальный - аппарат В.Ф. Фролова ТДИ-01 в течение 30 минут 1 раз в сутки после пробуждения, натошак, за столом, дыхание только через рот; всего проведено 4 курса с интервалом 4 недели с 8 нед. по 11 нед., с 16 нед. по 19 нед., с 24 нед. по 27 нед., с 32 нед. по 35 нед. беременности. В Ig подгруппу вошли 78 женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором, характеристика которых

представлена в подглаве 2.2, получавшие с профилактической целью с 6 нед. по 20 нед. беременности гестаген дидрогестерон (Дюфастон) по 10 мг 2 раза в день, per os, независимо от приема пищи (с 17 нед. в течение 4 недель по 10 мг 1 раз в день – для постепенного снижения дозы препарата согласно рекомендациям производителя), затем - ангиопротектор диосмин (Флебодиа 600) по 600 мг 1 раз в день, per os, натошак, с 21 нед. по 26 нед. и с 31 нед. по 36 нед. гестации. Ид подгруппа объединила 71 беременную женщину, отказавшихся от каких-либо превентивных мероприятий. В данной подгруппе такие факторы риска патологического течения гестации, как нарушение тромбоцитарного звена, магний-дефицитное состояние, дефицит эндогенного карбогена, отягощенный акушерский анамнез, наличие соматической и гинекологической патологии, неблагоприятные условия труда и социальные факторы в данной подгруппе представлены примерно с одинаковой частотой (количественные данные представлены в подглаве 2.2).

II группу (контрольную) составили 30 женщин, у которых отсутствовали факторы риска тяжелых форм ПН, течение беременности было физиологическим и завершилось срочными родами через естественные родовые пути морфофункционально зрелым плодом. Состояние тромбоцитарного звена, уровни сывороточного и внутриэритроцитарного магния, концентрация эндогенного карбогена у женщин данной группы соответствовали норме беременности (Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., 2014; Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R., 2011).

Динамика количества и функциональной активности тромбоцитов у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН и реализации ПЭ, получавших для профилактики низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Ретроспективный анализ результатов исследования тромбоцитарного звена в сроке 18-24 нед. (таблица 14) у беременных Ia подгруппы, получавших с превентивной целью в отношении реализации ПЭ низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, показал, что у женщин с наличием эффекта от проводимого профилактического лечения ($n=52$) количество тромбоцитов было достоверно больше ($p<0,05$), чем у беременных без превентивного лечения (Ид подгруппа), и составило в среднем $219,0 \pm 10,0$ тыс/мм³.

Таблица 14 - Динамика количества и функциональной активности тромбоцитов у беременных с клинической эффективностью и реализацией ПЭ при проведении профилактических мероприятий низкими дозами ацетилсалициловой кислоты ($M \pm \delta$)

Группы сравнения	Показатели тромбоцитарного звена гемостаза в сроке 18-24 нед.				
	Количество		Процент адгезированных тромбоцитов	Индекс адгезии	МААТ, %
	тромбоцитов, тыс./мм ³	адгезированных тромбоцитов, тыс.			
Беременные Ia подгруппы с эффективной превентивной терапией (n=52)	219,0±10,0**	39,9±2,9*, **	23,9±1,4*, **	1,24±0,03*, **	34,1±1,2**
Беременные Ia подгруппы с реализацией ПЭ (n=23)	205,0±6,0*	46,9±3,4*, **	25,8±1,8*, **	1,26±0,04*	39,0±1,3*
Беременные Id подгруппы (n=71)	198,0±11,0*	51,7±3,9*	27,1±1,5*	1,28±0,04*	38,2±1,7*
Беременные II (контрольной) группы (n=30)	233±13	34,4±3,2	21,1±1,8	1,19±0,07	33,6±1,4
Группы сравнения	Показатели тромбоцитарного звена гемостаза в сроке 28-34 нед.				
Беременные Ia с эффективной превентивной терапией (n=52)	264,0±24,0**	35,2±2,2**	22,2±1,8**	1,22±0,03**	45,5±1,4**
Беременные Ia подгруппы с реализацией ПЭ (n=23)	249,0±20,0**	35,7±2,9**	22,5±1,9**	1,24±0,03**	55,9±1,9*
Беременные Id подгруппы (n=71)	192,0±9,0*	56,3±4,1*	29,9±2,5*	1,33±0,04*	53,2±1,8*
Беременные II (контрольной) группы (n=30)	255,0±14,0	35,9±3,4	21,8±1,5	1,20±0,03	44,1±1,9

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

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

У женщин с реализацией тяжелых форм ПН (n=32) количество тромбоцитов составило в среднем $209 \pm 8,0$ тыс/мм³, с ранней ПЭ (n=2) – 203 и 201 тыс/мм³, с поздней ПЭ (n=21) - $205 \pm 6,0$ тыс/мм³, что было достоверно меньше ($p < 0,05$), чем у женщин с физиологической гестацией ($233 \pm 13,0$ тыс/мм³) - рис. 17.

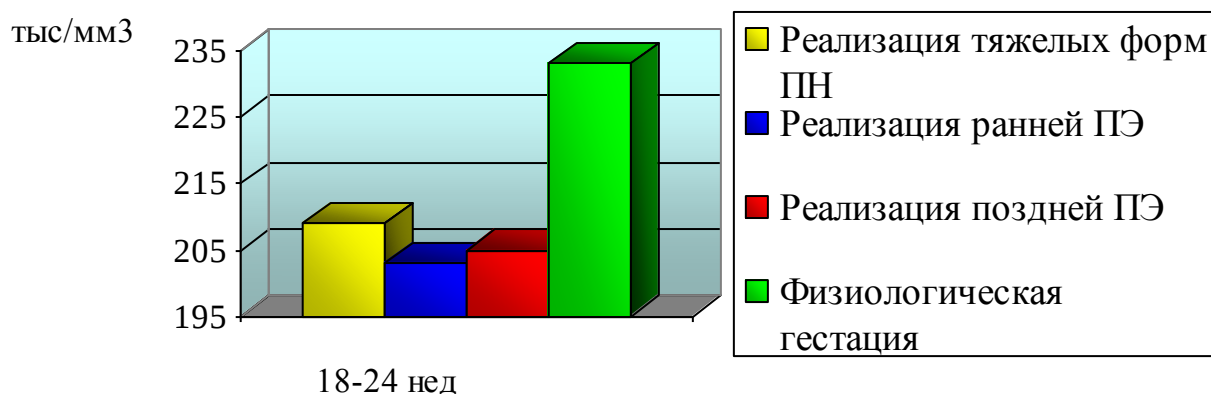


Рис. 17. Количество тромбоцитов у беременных Ia подгруппы с ПЭ, тяжелыми формами ПН и при физиологической гестации в сроке 18-24 нед.

Адгезивные свойства тромбоцитов в сроке 18-24 нед. гестации имели достоверные отличия ($p < 0,05$) как относительно женщин, отказавшихся от превентивных мер, так и относительно женщин группы контроля. Отметим, что в сроке 28-34 нед. достоверное отличие ($p < 0,05$) количества и адгезивных свойств тромбоцитов у женщин Ia подгруппы имело место лишь в сравнении с женщинами Id подгруппы. Агрегационные свойства тромбоцитов (МААТ) у беременных с реализацией ПЭ ($37,9 \pm 1,3\%$), принимавших в качестве профилактического агента ацетилсалициловую кислоту (Ia подгруппа), в сроке 18-24 нед. имели достоверное отличие ($p < 0,05$) лишь относительно II группы женщин с физиологической гестацией ($33,6 \pm 1,4\%$), и составили при реализации тяжелых форм ПН (n=32) - $35,1 \pm 1,2\%$, ранней ПЭ (n=2) - 38,6% и 40,9%, с поздней ПЭ (n=21) - $37,9 \pm 1,3\%$; у беременных с наличием клинического эффекта от превентивных мер среднее значение МААТ составило $34,1 \pm 1,2\%$, что не имеет достоверного отличия ($p > 0,05$) от группы контроля (рис. 18). В сроке 28-34 нед. гестации показатель МААТ у беременных Ia подгруппы, на фоне проводимой превентивной терапии, также достоверно отличался лишь от подгруппы беременных, отказавшихся от превентивных мероприятий (Id подгруппы). Отсутствие достоверных различий с группой контроля

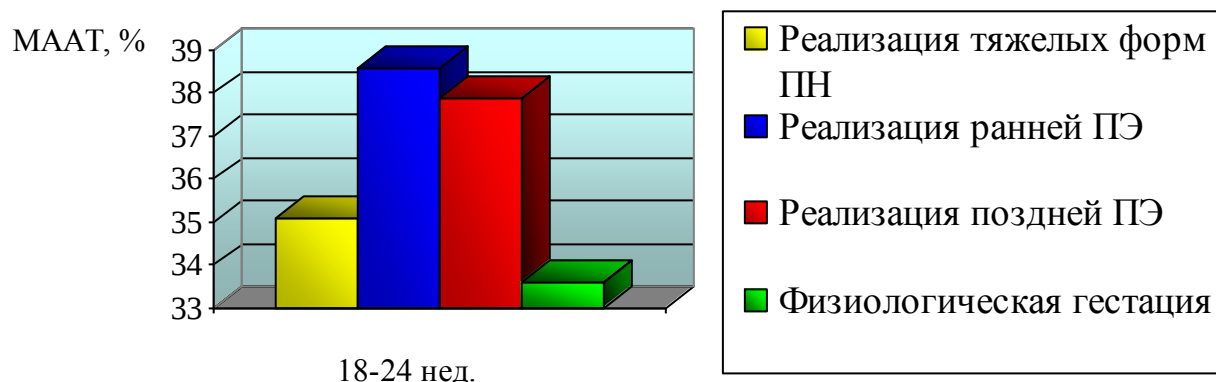


Рис. 18. МААТ у беременных Ia подгруппы с ПЭ, тяжелыми формами ПН и при физиологической гестации в сроке 18-24 нед.

доказывает эффективность низких доз ацетилсалициловой кислоты в качестве профилактического агента у беременных высокого риска с исходными нарушениями в тромбоцитарном звене. Данное обстоятельство позволяет нам выделить показатель МААТ, как наиболее значимый из ряда параметров, характеризующих тромбоцитарное звено, для контроля результативности профилактических мероприятий и прогнозирования ПЭ у беременных высокого риска по нарушенному формированию ФПК. Важно также отметить, что наиболее значимые изменения МААТ происходят за 4-6 недель до манифестации клиники ПЭ. Полученные данные показали однонаправленные изменения в состоянии тромбоцитарного звена, как при реализации тяжелых форм ПН, так и при развитии ранней и поздней ПЭ. Причем, при возникновении ранней ПЭ изменения показателей более выражены, чем при поздней ПЭ. А изменения показателей, характеризующих состояние тромбоцитарного звена гемостаза, при реализации поздней ПЭ по своим значениям приближены к показателям при возникновении тяжелых форм ПН.

Динамика уровня магния в сыворотке крови и эритроцитах у беременных группы высокого риска по тяжелым формам ПН и реализации ПЭ, получавших для профилактики препарат магния (Магне-В6). Динамика изменений уровня сывороточного магния в сроке 18-24 нед. показала следующую закономерность: беременные, получавшие с превентивной целью препарат магния, с клинической результативностью профилактических мероприятий в отношении ПЭ ($n=48$), имели значения исследованного показателя магния, близкие к показателям группы контроля ($p>0,05$); женщины с реализацией ПЭ ($n=24$) и тяжелых форм ПН ($n=34$) в

данной подгруппе показали единый тренд изменений содержания сывороточного магния, как при формировании тяжелых форм ПН (n=34), так и при развитии ранней (n=4) и поздней (n=20) ПЭ, и имели достоверные отличия ($p<0,05$) как от показателей беременных группы контроля, так и от показателей женщин Id подгруппы, отказавшихся от профилактики (таблица 15).

Таблица 15 - Динамика уровня магния в сыворотке крови и эритроцитах у беременных с клинической эффективностью и реализацией осложнений гестации при проведении профилактических мероприятий препаратом магния ($M\pm\delta$)

Группы сравнения	Уровень магния в биологической среде в сроке			
	18-24 нед.		28-34 нед.	
	сыворотка крови, ммоль/л	эритроциты, ммоль/л	сыворотка крови, ммоль/л	эритроциты, ммоль/л
Беременные Ib подгруппы с эффективной превентивной терапией (n=48)	0,96±0,08**	1,81±0,13*, **	0,88±0,05*, **	1,81±0,14*,**
Беременные Ib подгруппы с реализацией ПЭ (n=24)	0,77±0,06*, **	1,73±0,11*	0,82±0,04*, **	1,73±0,13*
Беременные Id подгруппы (n=71)	0,68±0,05*	1,70±0,10*	0,65±0,05*	1,61±0,15*
Беременные II (контрольной) группы (n=30)	0,95±0,07	2,1±0,12	0,94±0,06	1,95±0,12

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

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

Уровень эритроцитарного магния в сроке 18-24 нед. у беременных с эффективной профилактической терапией занимал промежуточное значение и имел достоверное отличие ($p<0,05$) как относительно группы контроля, так и относительно Id подгруппы. Значения уровня эритроцитарного магния в сроках 18-24 нед. и 28-34 нед. у беременных Ib подгруппы с реализовавшимися тяжелыми формами ПН (n=34) имели единую направленность изменений и составили соответственно 1,9 ммоль/л и 1,81 ммоль/л; у беременных с ранней ПЭ (n=4) – 1,68 ммоль/л и 1,67 ммоль/л соответственно; с поздней ПЭ (n=20) – 1,74 ммоль/л и 1,74 ммоль/л соответственно (рис. 19). Данные значения достоверно отличаются только от значений группы контроля ($p<0,05$). Это обстоятельство свидетельствует о значимости уровня внутриэритроцитарной концентрации магния, как прогностического показателя, при исходном магнии-дефицитном состоянии, который имеет наиболее значимые изменения за 4-6 недель до реализации ПЭ.

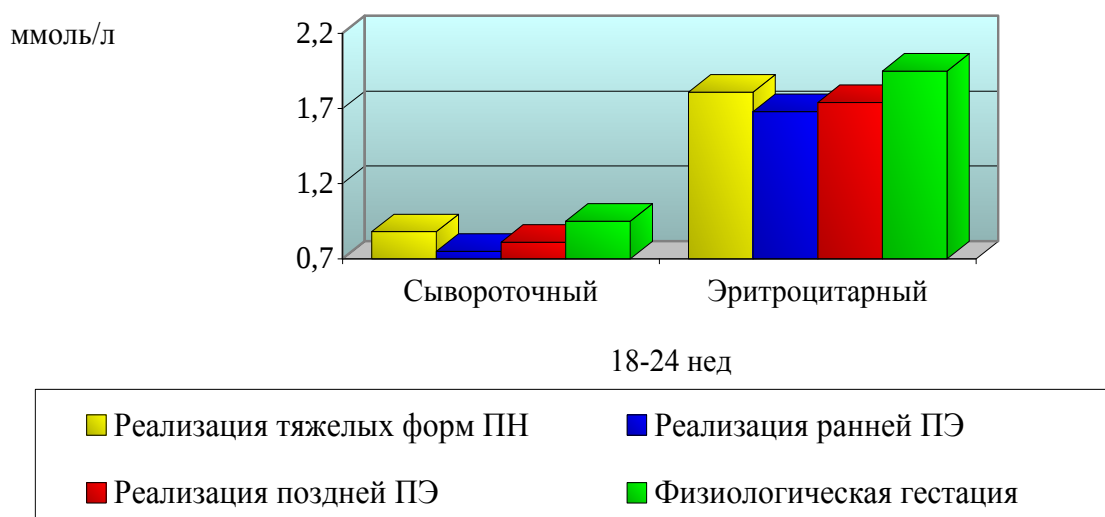


Рис. 19. Содержание сывороточного и эритроцитарного магния у беременных Ib подгруппы с ПЭ, тяжелыми формами ПН и при физиологической гестации в сроке 18-24 нед.

Динамика уровня эндогенного углекислого газа в крови беременных высокого риска по тяжелым формам ПН и реализации ПЭ, получавших карбогенопрофилактику. Средний уровень эндогенного углекислого газа у беременных Ib подгруппы, применявших в профилактических целях курсовую ежедневную легкую гиперкапнию, при эффективности проведенных мероприятий, уже с 18-24 нед. соответствовал норме и составил $6,0 \pm 0,08$ об.%, а в сроке 28-34 нед. составил $7,1 \pm 0,07$ об.%, что превышает значение группы контроля в 1,2 раза (таблица 16).

Таблица 16 - Динамика уровня эндогенного углекислого газа в крови беременных с клинической эффективностью и реализацией осложнений гестации при проведении карбогенопрофилактики ($M \pm \delta$, об.%)

Группы сравнения	Уровень углекислого газа в сроке	
	18-24 нед.	28-34 нед.
Беременные Ib подгруппы с эффективной превентивной терапией (n=62)	$6,0 \pm 0,08^{**}$	$7,1 \pm 0,07^{*, **}$
Беременные Ib подгруппы с реализацией ПЭ (n=15)	$5,7 \pm 0,07^{*, **}$	$6,6 \pm 0,06^{*, **}$
Беременные Id подгруппы (n=71)	$5,3 \pm 0,05^{*}$	$5,1 \pm 0,04^{*}$
Беременные II (контрольной) группы (n=30)	$6,4 \pm 0,05$	$6,1 \pm 0,03$

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

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

Эти данные доказывают компенсацию дефицита эндогенного углекислого газа уже после второго курса карбогенопрофилактики: положительная ассоциативная связь с клинической эффективностью профилактической карбогенотерапии высокая (коэффициент корреляции от 0,73 до 0,85).

Анализ изменений содержания эндогенного карбогена у женщин Iв подгруппы с реализацией таких осложнений гестации (на фоне проводимых превентивных мероприятий), как тяжелые формы ПН (n=18), ранняя ПЭ (n=1), поздняя ПЭ (n=14), показал однонаправленность данных изменений (рис. 20).

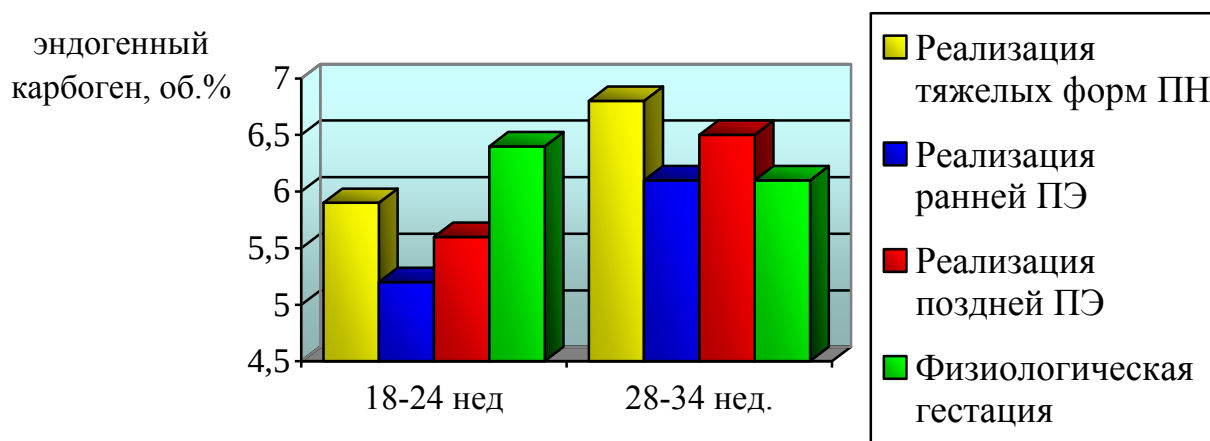


Рис. 20. Содержание эндогенного карбогена в крови у беременных Iв подгруппы с ПЭ, тяжелыми формами ПН и при физиологической гестации в динамике карбогенопрофилактики.

Причем, в сроке 28-34 нед. концентрация эндогенного углекислого газа достоверно превышала ($p < 0,05$) значение этого показателя не только у беременных, оказавшихся от профилактического лечения, но и у беременных группы контроля: при тяжелых формах ПН от среднего значения – на 0,7 об.%, при ранней ПЭ – на 0,1 об.%, при поздней ПЭ – на 0,4 об.%. Полученные данные подтверждают значимость дефицита эндогенного карбогена на ранних сроках гестации в формировании нарушенного состояния ФПК и показывают, что нормализация содержания эндогенного карбогена в крови беременных уже к концу второй волны инвазии трофобласта (18-24 нед.), не позволяет полностью исключить развитие тяжелых форм ПН, а также ранней и поздней ПЭ.

Исследование эритроцитарного звена у беременных высокого риска нарушенного формирования ФПК, которые в качестве профилактического мероприя-

тия применяли курсовую ежедневную легкую гиперкапнию, указало на возможную стимуляцию эритропоза превентивной карбогенотерапией, что подтверждается нарастанием уровня гемоглобина, количества эритроцитов и цветового показателя в крови беременных в течение гестации (таблица 17). Причем уровень этих показателей достоверно превышал значения группы контроля ($p < 0,05$). В группе беременных, отказавшихся от превентивных мер, отмечается достоверное снижение ($p < 0,05$) содержания гемоглобина, количества эритроцитов и цветового показателя в крови относительно беременных с физиологическим течением гестации.

Таблица 17 - Динамика результатов исследования эритроцитарного звена у беременных высокого риска, применявших карбогенопрофилактику и отказавшихся от превентивных мероприятий ($M \pm \delta$)

Группа сравнения	Сроки	Показатель эритроцитарного звена		
		Нб, г/л	Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	Цветовой показатель
Ив подгруппа (n=77)	6-11 нед.	115,0 $\pm$ 5,0	3,81 $\pm$ 0,06*	0,91 $\pm$ 0,05
	18-24 нед.	118,0 $\pm$ 4**	3,86 $\pm$ 0,08**	0,92 $\pm$ 0,07**
	28-34 нед.	121,0 $\pm$ 6,0*, **	3,92 $\pm$ 0,07*, **	0,93 $\pm$ 0,06*, **
Ид подгруппа (n=71)	6-11 нед.	113,0 $\pm$ 6,0	3,83 $\pm$ 0,05*	0,89 $\pm$ 0,04
	18-24 нед.	105,0 $\pm$ 5,0*	3,76 $\pm$ 0,07*	0,84 $\pm$ 0,06*
	28-34 нед.	94,0 $\pm$ 7,0*	3,56 $\pm$ 0,06*	0,79 $\pm$ 0,05*
II группа (n=30)	6-11 нед.	119,0 $\pm$ 6,0	3,94 $\pm$ 0,06	0,91 $\pm$ 0,04
	18-24 нед.	117,0 $\pm$ 4,0	3,87 $\pm$ 0,04	0,91 $\pm$ 0,03
	28-34 нед.	114,0 $\pm$ 5,0	3,80 $\pm$ 0,05	0,90 $\pm$ 0,04

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

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

Результаты комплексного динамического лабораторного контроля эффективности дифференцированных профилактических мероприятий у беременных подгрупп сравнения. Лабораторное обследование беременных групп сравнения в сроке 6-11 нед. гестации, наряду с оценкой тромбоцитарного звена, магниевого и карбогенового дефицитов, также включало определение маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, индуцированного трофобластом апоптоза лимфоцитов, плацентарного ангиогенеза и энергообеспечения, децидуализации, гестационной иммуномодуляции и лейкоцитарных индексов реактивности (таблица 18).

Таблица 18 - Результаты лабораторного тестирования женщин групп сравнения в сроке 6-11 нед. беременности ($M \pm \delta$)

Лабораторные показатели	Основная группа (n=373)					Контрольная группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Id (n=71)	
IgE, нг/мл	240,0 $\pm$ 15,0	240,0 $\pm$ 16,0	237,0 $\pm$ 17,0	239,0 $\pm$ 19,0	235,0 $\pm$ 18,0	216,0 $\pm$ 14,0
ЦЭК, $\times 10^5$ кл/л	1,9 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,4	1,9 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,2
ФН, мкг/мл	344,0 $\pm$ 15,0*	309,0 $\pm$ 17,0	315,0 $\pm$ 16,0	347,0 $\pm$ 15,0*	330,0 $\pm$ 14,0*	295,0 $\pm$ 13,0
Л CD95+, %	35,1 $\pm$ 2,8	34,7 $\pm$ 2,7	34,8 $\pm$ 2,4	32,9 $\pm$ 2,5	33,9 $\pm$ 2,8	29,5 $\pm$ 3,9
ФНО α , пкг/мл	21,0 $\pm$ 4,0	19,0 $\pm$ 7,0	21,0 $\pm$ 6,0	22,0 $\pm$ 5,0	20,0 $\pm$ 9,0	18,0 $\pm$ 6,0
ПАМГ, нг/мл	8,0 $\pm$ 2,3	7,5 $\pm$ 1,6	7,6 $\pm$ 1,8	8,1 $\pm$ 1,3	7,8 $\pm$ 2,1	7,2 $\pm$ 1,8
ФРП, пкг/мл	81,0 $\pm$ 15,0*	80,0 $\pm$ 14,0*	82,0 $\pm$ 17,0*	79,0 $\pm$ 16,0*	97,0 $\pm$ 20,0	110,0 $\pm$ 24,0
ПЩФ, Ед/л	47,0 $\pm$ 6,0	44,0 $\pm$ 7,0	48,0 $\pm$ 4,0	49,0 $\pm$ 6,0	48,0 $\pm$ 5,0	41,0 $\pm$ 6,0
РАРР-А, мг/л	8,9 $\pm$ 1,8*	9,4 $\pm$ 2,2*	9,2 $\pm$ 2,3*	6,9 $\pm$ 1,8*	7,9 $\pm$ 1,9*	15,7 $\pm$ 2,5
ИСЛК	2,5 $\pm$ 0,3*	2,4 $\pm$ 0,2*	2,5 $\pm$ 0,3*	2,6 $\pm$ 0,4*	2,4 $\pm$ 0,2*	1,9 $\pm$ 0,2
ИА	1,2 $\pm$ 0,09*	1,3 $\pm$ 0,07*	1,2 $\pm$ 0,06*	1,3 $\pm$ 0,08*	1,2 $\pm$ 0,08*	0,9 $\pm$ 0,06

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

Обращает на себя внимание тот факт, что уже с ранних сроков гестации в группе женщин высокого риска по тяжелым формам ПН, отмечается активация маркеров эндотелиально-гемастазиологической дисфункции: IgE незначительно превышал уровень аналогичного показателя в группе контроля ($p > 0,05$), при этом уровень ФН в Ia, Iг и Id подгруппах имел достоверно более высокие значения по сравнению со II группой ($p < 0,05$). Превышение уровня ФН, относительно группы контроля, отмечено в 1,16, 1,17 и 1,12 раза соответственно, следовательно, имела место изначальная умеренная активация системы гемостаза.

Анализ содержания маркеров апоптоза и системной воспалительной реакции показал, что количество Л CD95+ не имело достоверно значимого превышения ($p > 0,05$) относительно группы контроля, но уже в сроке 6-11 нед. была замечена устойчивая тенденция к подъему уровня данного показателя. Так, в подгруппах Ia, Iб, Iв количество Л CD95+ превышало содержание в группе беременных с физиологической гестацией в 1,2 раза (во всех трех подгруппах). Уровень ФНО α в группе беременных высокого риска нарушенного формирования ФПК не имел достоверных отличий от группы контроля ($p > 0,05$).

Маркер децидуализации стромальных клеток – ПАМГ - у беременных высокого риска был несколько выше значений группы контроля ($p > 0,05$).

ФРП, являясь маркером клеточной трансформации (ангиогенеза), уже в данном сроке у женщин высокого риска по тяжелым формам ПН был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе женщин с физиологическим течением беременности. Особенно выраженное снижение (в 1,4 раза) уровня ФРП зафиксировано в группе беременных с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором (Iг подгруппа).

Одним из важных механизмов формирования осложненного течения беременности признан иммунопатологический характер взаимодействия иммунокомпетентных клеток в децидуальной оболочке. Показателем, характеризующим гестационную иммуномодуляцию, является RAPP-A. При обследовании в сроке 6-11 нед. во всех подгруппах беременных высокого риска отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение RAPP-A, при этом наибольшее отклонение диагностировано в Iг подгруппе – уровень ниже в 2,3 раза, по сравнению с беременными II (контрольной) группы. В Ia, Ib, Iv, Id подгруппах уровень данного маркера был ниже в 1,8, 1,7, 1,7, 2 раза соответственно.

Кроме того, при анализе общего реактивного потенциала организма у женщин группы высокого риска нарушенного формирования ФПК, уже с ранних сроков беременности было выявлено достоверно значимое ($p < 0,05$) увеличение интегральных показателей реактивности ИСЛК и ИА.

Таким образом, лабораторное тестирование беременных высокого риска по тяжелым формам ПН в сроке 6-11 нед. показало, что из 11 лабораторных показателей 5 уже отреагировали изменениями. Выявлены активация маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, угнетение показателей клеточной пролиферации и ангиогенеза, модуляции иммунного ответа, а также изменение общего реактивного потенциала организма беременных, что обосновывает применение превентивных мероприятий с ранних сроков гестации. Результаты лабораторного тестирования беременных высокого риска на фоне проводимой профилактики представлены в таблицах 19, 20, 21, 22.

Таблица 19 – Содержание маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, апоптоза и системной воспалительной реакции, плацентарного ангиогенеза и энергообеспечения, децидуализации, модуляции иммунного ответа, общего реактивного потенциала организма у беременных группы высокого риска на фоне проводимого превентивного лечения в сроке 18-24 нед. ($M \pm \delta$)

Лабораторные показатели	Основная группа (n=373)					Контрольная группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Ид (n=71)	
IgE, нг/мл	272,0±16,0*,**	278,0±18,0*,**	249,0±14,0**	252,0±17,0**	321,0±25,0*	243,0±19
ЦЭК, $\times 10^5$ кл/л	3,4±0,2*	3,5±0,15*	3,1±0,2*	3,2±0,3*	3,7±0,18*	1,9±0,15
ФН, мкг/мл	356,0±12,0*,**	352,0±15,0*,**	331,0±13**	334,0±11,0**	380,0±14,0*	325,0±12,0
Л CD95+, %	30,9±2,4*,**	30,5±2,5*,**	32,4±2,3*,**	30,1±2,9*,**	44,1±3,1*	18,9±2,0
ФНО α , пкг/мл	71,0±12,0*	89,0±11,0*	45,0±8*,**	49,0±9,0*,**	105±16*	38,0±9,0
ПАМГ, нг/мл	31,2±3,8*,**	58,3±6,4*	16,2±4,9**	25,1±4,2*,**	64,3±7,2*	14,5±3,3
ФРП, пкг/мл	339,0±17,0*,**	289,0±16,0*	347,0±19,0*,**	382±16,0**	279,0±18,0*	393,0±23,0
ПЩФ, Ед/л	108,0±12,0*,**	110,0±10,0*,**	90,0±14,0**	92,0±13,0**	132,0±12,0*	76,0±14,0
РАРР-А, мг/л	27,9±3,9*,**	27,6±3,2*,**	28,1±3,3*,**	28,3±3,8*,**	22,8±3,1*	33,9±4,1
ИСЛК	2,2±0,2*,**	2,3±0,1*,**	2,1±0,2*,**	2,1±0,2*,**	2,5±0,2*	1,8±0,1
ИА	1,1±0,07*,**	1,1±0,06*,**	1,0±0,07*,**	1,1±0,05*,**	1,3±0,06*	0,8±0,07

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

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

Таблица 20 -Уровень и функциональная активность тромбоцитов, сывороточного и эритроцитарного магния и эндогенного карбогена у беременных высокого риска на фоне проводимого превентивного лечения в сроке 18-24 нед. (М±δ)

Лабораторные показатели	Основная группа (n=373)					Контрольная группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Ид (n=71)	
Количество тромбоцитов, тыс./мм ³	214,0±9,0*,**	218,0±8,0*,**	228,0±11,0**	225,0±13,0*,**	198,0±11,0*	233,0±13,0
Количество адгезированных тромбоцитов, тыс.	42,8±3,1*,**	41,9±3,2*,**	35,1±3,3**	40,9±3,5*,**	51,7±3,9*	34,4±3,2
Процент адгезированных тромбоцитов	24,9±1,6*,**	24,7±1,4*,**	21,9±1,8**	24,3±1,7*,**	27,1±1,5*	21,1±1,8
Индекс адгезии	1,24±0,05*,**	1,22±0,05*,**	1,23±0,07**	1,22±0,08*,**	1,28±0,06*	1,19±0,07
МААТ, %	35,6±1,2*,**	35,0±1,3*,**	33,9±1,5**	35,1±1,3*,**	38,2±1,7*	33,6±1,4
Mg ⁺⁺ сыворотки крови, ммоль/л	0,91±0,05**	0,89±0,07**	0,88±0,08**	0,86±0,07**	0,68±0,05*	0,95±0,07
Mg ⁺⁺ внутриэритроцитарный, ммоль/л	1,84±0,13*,**	1,79±0,12*,**	1,87±0,14**	1,93±0,15**	1,70±0,10*	2,1±0,12
Концентрация СО ₂ , об. %	6,1±0,06 *,**	6,1±0,04*,**	5,9±0,07*,**	6,0±0,04*,**	5,3±0,05*	6,4±0,05

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

** - разница достоверна относительно Ид подгруппы (p<0,05)

Таблица 21 - Содержание маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, апоптоза и системной воспалительной реакции, плацентарного ангиогенеза и энергообеспечения, децидуализации, модуляции иммунного ответа, общего реактивного потенциала организма у беременных группы высокого риска на фоне проводимого превентивного лечения в сроке 28-34 нед. ($M \pm \delta$)

Лабораторные показатели	Основная группа (n=373)					Контрольная группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Ид (n=71)	
IgE, нг/мл	329,0 $\pm$ 24,0**	368,0 $\pm$ 17,0*, **	336,0 $\pm$ 16,0**	322,0 $\pm$ 2,0**	452,0 $\pm$ 27,0*	315,0 $\pm$ 23,0
ЦЭК, $\times 10^5$ кл/л	2,4 $\pm$ 0,2 **	3,2 $\pm$ 0,3*, **	2,3 $\pm$ 0,4**	2,3 $\pm$ 0,3**	5,1 $\pm$ 0,5*	2,2 $\pm$ 0,2
ФН, мкг/мл	360,0 $\pm$ 12,0**	367,0 $\pm$ 15,0**	362,0 $\pm$ 13,0**	356,0 $\pm$ 11,0**	466,0 $\pm$ 16,0*	363,0 $\pm$ 15,0
Л CD95+, %	30,6 $\pm$ 2,4*, **	31,4 $\pm$ 3,4*, **	23,3 $\pm$ 2,9**	24,1 $\pm$ 2,4**	55,1 $\pm$ 4,2*	21,5 $\pm$ 2,3
ФНО α , пкг/мл	143,0 $\pm$ 14,0*, **	151,0 $\pm$ 13,0*, **	96,0 $\pm$ 16,0**	79,0 $\pm$ 12,0**	241,0 $\pm$ 26,0*	70,0 $\pm$ 13,0
ПАМГ, нг/мл	26,3 $\pm$ 4,4**	59,6 $\pm$ 5,2*, **	26,4 $\pm$ 4,1**	55,3 $\pm$ 3,9*, **	155,0 $\pm$ 16,0*	23,9 $\pm$ 3,9
ФРП, пкг/мл	278,0 $\pm$ 22,0*, **	286,0 $\pm$ 26,0*, **	335,0 $\pm$ 17,0**	386,0 $\pm$ 18,0**	198,0 $\pm$ 22,0*	361,0 $\pm$ 19,0
ПЩФ, Ед/л	146,0 $\pm$ 18,0**	107,0 $\pm$ 14,0*, **	142,0 $\pm$ 15,0**	133,0 $\pm$ 11,0**	92,0 $\pm$ 7,0*	123,0 $\pm$ 11,0
РАРР-А, мг/л	38,9 $\pm$ 7,2	43,1 $\pm$ 6,7	43,9 $\pm$ 6,9	41,5 $\pm$ 6,5	38,7 $\pm$ 4,3	44,8 $\pm$ 5,2
ИСЛК	2,1 $\pm$ 0,2**	2,1 $\pm$ 0,1*, **	1,8 $\pm$ 0,2**	1,8 $\pm$ 0,4**	2,8 $\pm$ 0,3*	1,8 $\pm$ 0,2
ИА	0,8 $\pm$ 0,08**	0,8 $\pm$ 0,07**	0,7 $\pm$ 0,06**	0,7 $\pm$ 0,04**	1,4 $\pm$ 0,08*	0,7 $\pm$ 0,05

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

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

Таблица 22 - Уровень и функциональная активность тромбоцитов, сывороточного и эритроцитарного магния и эндогенного карбогена у беременных высокого риска на фоне проводимого превентивного лечения в сроке 28-34 нед. ($M \pm \delta$)

Лабораторные показатели	Основная группа (n=373)					Контрольная группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Ид (n=71)	
Количество тромбоцитов, тыс./мм ³	259,0±22,0**	248,0±17,0**	256,0±15,0**	258,0±16,0**	192,0±9,0*	255,0±14,0
Количество адгезированных тромбоцитов, тыс.	35,4±2,8**	41,2±3,4*, **	35,9±3,2**	36,4±3,9**	56,3±4,1*	35,9±3,4
Процент адгезированных тромбоцитов	22,3±1,9**	21,9±1,6**	22,0±1,5**	22,4±1,7**	29,9±2,5*	21,8±1,5
Индекс адгезии	1,23±0,06**	1,22±0,05**	1,24±0,07**	1,25±0,08**	1,33±0,09*	1,20±0,06
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
Mg ⁺⁺ сыворотки крови, ммоль/л	0,78±0,05*, **	0,85±0,04**	0,82±0,07**	0,80±0,06**	0,65±0,05*	0,94±0,06
Mg ⁺⁺ внутриэритроцитарный, 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
Концентрация CO ₂ , об. %	5,9±0,05**	6,0±0,07**	6,9±0,09 **	5,8±0,07**	5,1±0,04*	6,1±0,03

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

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

Анализ лабораторного контроля беременных Ia подгруппы на фоне проводимого превентивного лечения. По результатам лабораторного тестирования в сроке 18-24 нед. видно: у женщин Ia подгруппы, окончивших к этому моменту первый (12-16 нед.) и начавших второй курс (22-26 нед.) профилактики низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, все исследованные лабораторные показатели были достоверно отличны от показателей женщин контрольной группы ($p < 0,05$). Особенно выражены изменения маркеров эндотелиальной дисфункции – ЦЭК (выше в 1,8 раза), апоптоза и системного воспалительного ответа – Л CD95+ (выше в 1,6 раза) и ФНО α (выше в 1,9 раза), децидуализации стромальных клеток ПАМГ (выше в 2,2 раза).

В сроке 28-34 нед. (к третьему курсу превентивной терапии низкими дозами ацетилсалициловой кислоты) маркеры эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, децидуализации стромальных клеток, модуляции иммунного ответа, а также лейкоцитарные индексы у беременных Ia подгруппы приблизились к значениям аналогичных показателей у женщин группы контроля ($p > 0,05$). Маркеры апоптоза и системного воспалительного ответа Л CD95+, ФНО α , а также клеточной пролиферации и ангиогенеза (ФРП), несмотря на проводимую превентивную терапию, имели промежуточные значения относительно беременных Id подгруппы, отказавшихся от профилактического лечения, и беременных II (контрольной) группы с физиологической гестацией ($p < 0,05$).

Анализ результатов динамического лабораторного тестирования беременных высокого риска по нарушенному формированию ФПК и реализации ПЭ, применявших с профилактической целью низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, показал, что в сроке 6-11 нед. из 19 изученных показателей 10 были достоверно отличны только от значений группы контроля ($p < 0,05$); в сроке 18-24 нед. таких показателей было 2, а 15 занимали промежуточное значение между Id подгруппой и II группой; в сроке 28-34 нед. – показателей, которые имели бы отличия лишь относительно группы контроля, отмечено не было, но 5 показателей имели промежуточные значения ($p < 0,05$). Данная динамика лабораторных тестов показывает возможности превентивного влияния низких доз ацетилсалициловой кис-

лоты на патогенетически значимые в отношении формирования ПЭ и тяжелых форм ПН показатели гомеостаза, количественные значения которых свидетельствуют о соответствии «норме компенсированной патологии» и, по ряду параметров, об отсутствии полной компенсации в случае реализации осложнений беременности, а при эффективности профилактического воздействия – о соответствии «норме беременности» (Серов В.Н., 2014).

В течение гестации, у женщин Ia подгруппы возникло и нарастало магний-дефицитное состояние: в сроке 18-24 нед. впервые зафиксирован уровень эритроцитарного магния достоверно ниже уровня группы контроля ($p < 0,05$), а в сроке 28-34 нед. содержание сывороточного и эритроцитарного магния было достоверно отлично относительно женщин с физиологической гестацией и женщин высокого риска по тяжелым формам ПН, отказавшихся от превентивного лечения ($p < 0,05$). Также заметна тенденция к снижению уровня эндогенного карбогена в течение гестации у женщин Ia подгруппы ($p > 0,05$). Указанные затраты эссенциального микроэлемента и эндогенного углекислого газа укладываются в физиологические процессы, связанные с вынашиванием плода и особенностями эндокринной регуляции системы «мать-плацента-плод».

Анализ лабораторного контроля беременных Ib подгруппы на фоне проводимого превентивного лечения. Анализ результатов лабораторного исследования беременных высокого риска, применявших с превентивной целью препарат магния, показал, что в сроке 18-24 нед. (период второго курса профилактического лечения) количество ЦЭК превышало значение группы контроля в 1,8 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации эндотелиально-гемостазиологической дисфункции; содержание маркеров апоптоза и системного воспалительного ответа – ФНО α , Л CD95+ превышало в 2,3 раза и в 1,6 раза соответственно их средние значения у женщин II группы ($p < 0,05$); уровень маркера децидуализации стромальных клеток – ПАМГ, также достоверно отличался от контрольной группы, его значение было в 4,0 раза выше ($p < 0,05$); маркер клеточной пролиферации – ФРП, имел достоверно более низкое значение (в 1,4 раза), чем у беременных II группы ($p < 0,05$). Остальные исследуемые показатели на данном сроке имели про-

межуточные значения, достоверно отличные от беременных Iд подгруппы и от женщин II группы ($p < 0,05$). Лабораторное тестирование в сроке 28-34 нед. показало, что маркеры эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, апоптоза и воспалительного ответа, децидуализации стромальных клеток, клеточной пролиферации и плацентарного энергообеспечения, на фоне проводимого профилактического лечения, имели общую тенденцию к нормализации. Несмотря на сохраняющиеся достоверные отличия от группы контроля ($p < 0,05$), показатели имели также достоверно лучшие значения относительно беременных высокого риска, отказавшихся от превентивных мер ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что маркер модуляции иммунного ответа – RAPP-A, в сроке 28-34 нед. не имел достоверных различий в сравниваемых группах ($p > 0,05$), а значит, не имеет прогностической ценности в данном сроке гестации.

Подчеркнем, что у беременных Ib подгруппы еще на ранних сроках беременности - в 6-11 нед., из 19 исследованных показателей, 6 имели изменения ($p < 0,05$); в сроке 18-24 нед. 4 показателя были достоверно отличны от группы контроля, а 15 - относительно группы женщин с физиологической гестацией и группы беременных высокого риска, отказавшихся от превентивных мер ($p < 0,05$); в сроке 28-34 нед. 11 параметров занимали промежуточное положение ($p < 0,05$), а 7 - были достоверно отличны от беременных Iд подгруппы. В целом, по результатам динамического лабораторного контроля беременных данной подгруппы следует констатировать, что при исходном магний-дефицитном состоянии и применении препарата магния (Магне-В6) в качестве профилактического агента коррекция отклонений гомеостаза менее результативна, чем в других подгруппах сравнения.

Анализ лабораторного контроля беременных Iv подгруппы на фоне проводимого превентивного лечения. Результаты лабораторного исследования беременных Iv подгруппы, применявших с превентивной целью курсовую легкую гиперкапнию, показали, что в сроке 18-24 нед, после окончания второго курса карбогенопрофилактики, имеется активация маркера эндотелиально-гемостазиологической дисфункции – ЦЭК. Значения его достоверно отличались от результатов группы контроля и превышали их в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Отметим, что, на фоне проводимой профилактической терапии регулируемые дыхательными тренировками, уже в сроке 18-24 нед. показатели, достоверно отличающиеся в сроке 6-11 нед. только от группы контроля ($p < 0,05$), имели промежуточное значение и были отличны не только от беременных II (контрольной) группы, но и от беременных Id подгруппы, отказавшихся от превентивного лечения. В сроке 28-34 нед. (после окончания третьего курса карбогенопрофилактики) значения лабораторных показателей (всех, кроме PAPP-A) у беременных Iv подгруппы имели достоверные отличия только от показателей беременных Id подгруппы ($p < 0,05$), то есть приблизились к значениям беременных с физиологическим течением гестации. Значение PAPP-A в данном сроке гестации было сопоставимо по своим значениям с остальными подгруппами беременных высокого риска по тяжелым формам ПН и группой женщин с физиологическим течением гестации ($p > 0,05$).

Динамический контроль лабораторных показателей у беременных группы высокого риска по нарушенному формированию ФПК и реализации ПЭ, применявших с профилактической целью карбогенотерапию, показал, что из 19 исследуемых показателей в сроке 6-11 нед. достоверно отличные значения от группы контроля имели 5 показателей, в сроке 18-24 нед. – 1, в сроке 28-34 нед. – значения всех 19 тестов не были достоверно отличны от таковых в группе контроля ($p > 0,05$). Данные обстоятельства убедительно свидетельствуют о значительном положительном влиянии на гомеостаз беременных высокого риска физиологического содержания эндогенного углекислого газа, что подтверждает роль эндогенного карбогена как универсального профилактического агента.

Анализ лабораторного контроля беременных Ig подгруппы на фоне проводимого превентивного лечения. Анализ динамического лабораторного тестирования беременных группы высокого риска по декомпенсированной ПН и реализации ПЭ с привычным невынашиванием и/или «компрометирующим» отцовским фактором в анамнезе показал, что в сроке 18-24 нед. (к моменту окончания приема гестагена дидрогестерона) изменения маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции не имели однонаправленной тенденции: уро-

вень общего IgE приближался к значению группы контроля ($p > 0,05$), а количество ЦЭК было в 1,7 выше, чем у женщин с физиологической гестацией ($p < 0,05$). В сроке 28-34 нед. (в период приема ангиопротектора диосмина) уровень данных показателей имел достоверные отличия только от значений беременных Id подгруппы, что свидетельствует об эффективном превентивном влиянии данного метода на состояние сосудистого эндотелия к III триместру беременности при высоком риске патологического течения гестации.

Ранний маркер фибринообразования, маркеры клеточной пролиферации (ангиогенеза) и плацентарного энергообеспечения уже со срока 18-24 нед. имели значения, приближенные к показателям беременных с физиологической гестацией ($p > 0,05$), такое же соотношение результатов сохранилось и в сроке 28-34 нед. беременности. Маркеры апоптоза и системного воспалительного ответа, децидуализации стромальных клеток, лейкоцитарные индексы в сроке 18-24 нед. имели промежуточное значение и были достоверно отличными от значений аналогичных показателей как у беременных с физиологическим течением гестации, так и у беременных высокого риска, отказавшихся от превентивных мер ($p < 0,05$); в сроке 28-34 нед. данные показатели, кроме маркера децидуализации стромальных клеток (ПАМГ), который сохранил свое промежуточное значение, достоверно отличались лишь относительно Id подгруппы ($p < 0,05$). Маркер модуляции иммунного ответа в сроке 18-24 нед. достоверно отличался от уровня Id подгруппы и II группы ($p < 0,05$), а в сроке 28-34 нед. был сопоставим со значениями всех сравниваемых групп ($p > 0,05$).

Проведенный лабораторный контроль течения гестации показал, что у беременных Ig подгруппы на фоне последовательной превентивной терапии гестагеном дидрогестероном и ангиопротектором диосмином, из 19 исследованных показателей были достоверно отличны от группы контроля в сроке 6-11 нед. - 5, в сроке 18-24 нед. - 1, в сроке 28-34 нед. таких показателей не выявлено ($p < 0,05$). Следовательно, несмотря на выраженную исходную альтерацию эмбрио(фето) плацентарной системы (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, иммунологическая нетолерантность матери к плодному яйцу), выбранный метод

превентивного лечения в данной подгруппе показал значимое коррекционное влияние на начальные механизмы патологического течения гестации у беременных высокого риска.

Анализ лабораторного контроля беременных Ид подгруппы, отказавшихся от превентивного лечения. Динамическое лабораторное тестирование беременных высокого риска нарушенного формирования ФПК и реализации ПЭ при отсутствии профилактических мероприятий показало, что в сроке 18-24 нед. имело место достоверно значимое отличие всех исследуемых маркеров ($p < 0,05$). Особенно выраженные изменения имели: маркеры эндотелиально-гемостазиологической дисфункции – ЦЭК (выше в 1,9 раза), ФН (выше в 1,2 раза); маркеры апоптоза и воспалительного ответа – Л CD95+ (выше в 2,3 раза) и ФНО α (выше в 2,8 раза); маркер децидуализации стромальных клеток – ПАМГ (выше в 4,4 раза); маркер плацентарного энергообеспечения – ПЩФ (выше в 1,7 раза); маркер ангиогенеза – ФРП (ниже в 1,4 раза). В сроке 28-34 нед. эти изменения усугубились: уровень ЦЭК превысил значение группы контроля в 2,3 раза, ФН – в 1,3, Л CD95+ - в 2,6 раза, ФНО α - в 3,4 раза, ПАМГ - в 6,5 раза, ФРП снизился в 1,8 раза. Маркер модуляции иммунного ответа – PAPP-A, в сроке 18-24 нед. превышал содержание в группе контроля в 1,5 раза ($p < 0,05$), а в сроке 28-34 нед. был сопоставим с уровнем в других подгруппах ($p > 0,05$). В соответствующие сроки гестации в подгруппах беременных, применявших различные способы профилактической терапии, столь выраженные изменения показателей относительно группы контроля отсутствовали ($p > 0,05$) и, наоборот, демонстрировали положительную направленность.

Динамика общего реактивного потенциала организма у беременных высокого риска по декомпенсации ПН (лейкоцитарные индексы - ИСЛК, ИА) показала его достоверный рост, в то время, как у женщин контрольной группы, аналогичные показатели в течении беременности снижались ($p < 0,05$).

Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у женщин Ид подгруппы также продемонстрировало явное ухудшение показателей. У женщин, отказавшихся от профилактического лечения, количество тромбоцитов к сроку 18-24 нед. прогрессивно снижалось, по сравнению с группой женщин с физиологической гестацией,

- в 1,2 раза, а в сроке 28-34 нед. – в 1,3 раза; количество адгезированных тромбоцитов в сроке 18-24 нед. превышало в 1,5 раза, а в сроке 28-34 нед. – в 1,6 раза; МААТ в сроке 18-24 нед. была выше в 1,1 раза, в сроке 28-34 нед. – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Также, у беременных Id подгруппы в сроке 18-24 нед. был выявлен дефицит сывороточного и внутриэритроцитарного магния ($p < 0,05$), которого не было при исходном лабораторном тестировании, а в сроке 28-34 нед. магни-дефицитное состояние усугубилось. Содержание эндогенного углекислого газа в крови беременных, отказавшихся от профилактической терапии, также снижалось в течении гестации, в сроке 28-34 нед. уровень его был ниже, чем в группе с физиологической гестацией в 1,2 раза ($p < 0,05$). Выявленные значительные изменения гомеостаза у беременных Id подгруппы свидетельствуют о формировании во втором триместре беременности состояния, предрасполагающего к реализации серьезной патологии беременности (ПЭ, тяжелые формы ПН, ПОНРП, ПР), что напрямую связано с категорическим отказом женщин данной группы от каких-либо профилактических мероприятий.

Изменения всех исследованных показателей коррелируют с клиническими проявлениями осложнений беременности (клинические исходы - подглава 3.3).

Разработка оптимального диагностического комплекса контроля эффективности профилактических мероприятий. Нами проведен математический анализ методов лабораторного тестирования беременных с применением тестов клинической эпидемиологии для выявления наиболее оптимального диагностического комплекса контроля эффективности превентивного лечения. Были выделены группы параметров, характеризующие разные звенья патогенеза формирования ПЭ: эндотелиальную дисфункцию, гемокоагуляционное звено, апоптоз и системный воспалительный ответ, децидуализацию, клеточную пролиферацию (ангиогенез), плацентарное энергообеспечение, модуляцию иммунного ответа, общий реактивный потенциал организма. Результаты оценки прогностической значимости комплексного подхода к контролю эффективности профилактических мероприятий в отношении ПЭ представлены в таблице 23. Расчет количественных значений тестов клинической эпидемиологии для различных комбинаций диагностиче-

ских методов контроля профилактических мероприятий в отношении ПЭ показал, что наилучший результат получен при использовании комбинации таких показателей, как ЦЭК, ФН, Л CD95+, ПАМГ, МААТ. При этом чувствительность данного диагностического комплекса - 92,1%, специфичность - 90,6%, прогностическая ценность положительного результата – 89,7%, прогностическая ценность отрицательного результата – 96,8%, диагностическая точность – 92,2%. Комбинация лабораторных тестов, включающая ЦЭК, ФН, ПАМГ, ФРП, ИСЛК также продемонстрировала высокие показатели чувствительности - 88,2%, специфичности – 85,9%, прогностической ценности положительного результата – 84,4%, прогностической ценности отрицательного результата – 94,9%, диагностической точности – 88,4%. Полученные данные позволяют рекомендовать необходимый минимум тестов с наибольшей диагностической значимостью: ЦЭК, ФН, ПАМГ; при возможности углубленной диагностики оптимальный диагностический комплекс должен включать: ЦЭК, ФН, ПАМГ, Л CD95+, МААТ.

Таблица 23 - Прогностическая значимость лабораторного контроля эффективности профилактических мероприятий в отношении ПЭ

Стандарты доказательной медицины Методы диагностики	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая ценность		Диагностическая точность, %
			положит. результата, %	отрицат. результата, %	
IgE, ФНО α , ПЩФ, ИА, количество тромбоцитов	68,3	64,9	72,1	70,3	73,8
IgE, Л CD95+, ПЩФ, RAPP-A, индекс адгезии	73,5	69,4	76,9	75,7	77,2
ЦЭК, ФН, Л CD95+, ПАМГ, МААТ	92,1	90,6	89,7	96,8	92,2
ЦЭК, ФН, ПАМГ, ФРП, ИСЛК	88,2	85,9	84,4	94,9	88,4
ФНО α , ФРП, RAPP-A, ИСЛК, МААТ	81, 7	78,3	81,5	88,2	83,4

Проведен ретроспективный расчет критериев прогноза ПЭ в сроки 18-24 нед. и 28-34 нед. по результатам лабораторного тестирования беременных Ид подгруппы, отказавшихся от профилактических мероприятий, у которых в период гестации имела место клиническая манифестация ПЭ (n=37) – таблица 24.

Таблица 24 – Количественные значения лабораторных предикторов ПЭ у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН ($M \pm \delta$)

Предиктор	Срок беременности	
	18-24 нед.	28-34 нед.
ЦЭК, $\times 10^5$ кл/л	4,4 $\pm$ 0,22	6,3 $\pm$ 0,4
ФН, мкг/мл	435 $\pm$ 19	542 $\pm$ 2,1
Л CD95+, %	61,1 $\pm$ 5,1	86,3 $\pm$ 7,4
ПАМГ, нг/мл	103,9 $\pm$ 13,9	256,2 $\pm$ 24,1
МААТ, %	40,1 $\pm$ 1,8	59,9 $\pm$ 2,1

При получении результатов обследования в рамках оптимального прогностического комплекса данные сопоставляются с указанными в таблице критериями. В случае приближения к указанному среднему значению и его превышению – прогнозируют высокий риск ПЭ. Наиболее информативные значения лабораторных предикторов ПЭ зафиксированы за 4-6 недель до клинической манифестации ПЭ.

Таким образом, в зависимости от исходного состояния (нарушенного состояния тромбоцитарного звена гемостаза, магни-дефицитного состояния, дефицита эндогенного карбогена, отягощенного акушерского анамнеза) проведен дифференцированный подбор профилактического агента с последующим контролем эффективности превентивных мероприятий с применением диагностических методов, характеризующих различные механизмы формирования ПЭ (эндотелиальная дисфункция, гемокоагуляционное звено, апоптоз и системная воспалительная реакция, нарушение децидуализации, клеточной пролиферации (ангиогенеза) и плацентарного энергообеспечения, модуляции иммунного ответа, общего реактивного потенциала организма). Внутригрупповой ретроспективный анализ динамического лабораторного контроля беременных группы высокого риска по тяжелым формам ПН и реализации ПЭ на фоне проводимого превентивного лечения показал, что исследуемые показатели имели отклонения относительно группы контроля ($p < 0,05$). Выраженность данных изменений во многом зависела от способа превентивного лечения, поскольку эффективность профилактических мероприятий определяла частоту реализации таких осложнений гестации, как тяжелые формы ПН, ранняя и поздняя ПЭ. Анализ результатов проведенного тестирования

продемонстрировал единый тренд изменений изученных показателей как при возникновении тяжелых форм ПН, так и при формировании ранней и поздней ПЭ на фоне структурно-функциональных нарушений ФПК. Причем, наиболее выраженные отклонения показателей отмечались у беременных с реализацией ранней ПЭ, а при возникновении поздней ПЭ эти изменения имели менее выраженные отклонения от показателей группы беременных с физиологической гестацией и приближались к значениям, полученным при реализации тяжелых форм ПН. Оценка всего массива лабораторных исследований, с применением тестов клинической эпидемиологии, позволила выработать, для контроля эффективности профилактических мероприятий, оптимальный диагностический комплекс, охватывающий основные патогенетические механизмы формирования ПЭ.

3.3. Гестационные и перинатальные исходы, состояние фетоплацентарного комплекса у женщин высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности и реализации преэклампсии с различными методами профилактики

Клиническая картина заболевания является отражением всех нарушений, происходящих в организме, при этом степень изменения лабораторных показателей не всегда определяет характер проявлений заболеваний. В связи с этим, в оценке эффективности проводимых превентивных мероприятий в отношении ПЭ у беременных высокого риска по нарушенному формированию ФПК имеют значение не только отклонения в результатах лабораторного тестирования, но в большей степени наличие и частота развития клинических проявлений патологического состояния различной степени тяжести. Частота реализации осложнений гестации у беременных группы высокого риска по декомпенсированной ПН, с учетом использованного метода профилактической терапии в отношении ПЭ, представлены в таблице 25. Профилактическая эффективность разработанных мероприятий оценивалась в группе высокого риска по тяжелым формам ПН, то есть у беременных с высоким риском реализации ПЭ (в подгруппах с устойчивым потенцированным синергическим влиянием действующих до беременности и во

время беременности факторов риска). У беременных контрольной группы осложнений гестации не выявлено.

Таблица 25 - Частота реализации осложнений беременности у женщин группы высокого риска по декомпенсации ПН на фоне превентивной терапии ПЭ ($M \pm \delta$, %; абс. число)

Осложнения гестации (шифр МКБ-10)	Подгруппы сравнения (n=373)				
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Id (n=71)
Ранний токсикоз (O21.0)	68,0 $\pm$ 7,2 (51)	63,9 $\pm$ 6,9 (46)	59,7 $\pm$ 6,1 (46)	39,7 $\pm$ 4,2* (31)	80,3 $\pm$ 8,3 (57)
Угроза прерывания беременности (O20.0)	18,7 $\pm$ 2,8* (14)	16,7 $\pm$ 2,6* (12)	14,3 $\pm$ 2,2* (11)	15,4 $\pm$ 2,3* (12)	39,4 $\pm$ 4,1 (28)
Анемия беременных (O99.0)	22,7 $\pm$ 2,9* (17)	27,8 $\pm$ 3,3 (20)	15,6 $\pm$ 2,3* (12)	24,4 $\pm$ 3,0* (19)	29,6 $\pm$ 3,4 (21)
ПЭ (O14)	30,7 $\pm$ 3,5* (23)	33,3 $\pm$ 3,7* (24)	19,5 $\pm$ 2,7* (15)	23,1 $\pm$ 2,9* (18)	52,1 $\pm$ 5,6 (37)
ПОНРП (O45)	-	-	-	-	2,8 $\pm$ 0,8 (2)
Предлежание плаценты (O44)	2,8 $\pm$ 0,8 (2)	1,3 (1)	1,3 (1)	2,8 $\pm$ 0,8 (2)	2,8 $\pm$ 0,8 (2)
Преждевременные роды (O60)	32,0 $\pm$ 3,5* (24)	41,7 $\pm$ 4,2 * (30)	20,8 $\pm$ 2,8* (16)	24,4 $\pm$ 3,0* (19)	53,5 $\pm$ 5,7 (38)
ПН (O43)	65,3 $\pm$ 7,1* (49)	69,4 $\pm$ 7,2* (50)	57,1 $\pm$ 5,8* (44)	59,0 $\pm$ 5,9* (46)	100 (71)
ЗРП (P05)	28,0 $\pm$ 3,4* (21)	31,9 $\pm$ 3,5* (23)	10,4 $\pm$ 1,9* (8)	12,8 $\pm$ 2,1* (10)	69,0 $\pm$ 7,3 (49)
- I ст.	22,7 $\pm$ 2,9* (17)	23,6 $\pm$ 2,8* (17)	7,8 $\pm$ 1,7* (6)	9,0 $\pm$ 1,8* (7)	33,8 $\pm$ 3,6 (24)
- II ст.	5,3 $\pm$ 1,4* (4)	8,3 $\pm$ 1,7* (6)	2,6 $\pm$ 1,1* (2)	3,9 $\pm$ 1,3* (3)	32,4 $\pm$ 4,5 (23)
- III ст.	-	-	-	-	2,8 $\pm$ 1,2 (2)
ХГП (P20)	30,7 $\pm$ 3,5* (23)	36,1 $\pm$ 3,8* (26)	13,0 $\pm$ 2,2* (10)	16,7 $\pm$ 2,3* (13)	83,1 $\pm$ 8,4 (59)
Без ПЭ и ПН	34,7 $\pm$ 3,7* (26)	30,6 $\pm$ 3,4* (22)	42,9 $\pm$ 4,3* (33)	41,0 $\pm$ 4,2* (32)	0 (0)
Без ПЭ	69,3 $\pm$ 7,3* (52)	66,7 $\pm$ 7,1* (48)	80,5 $\pm$ 8,3* (62)	76,9 $\pm$ 8,1* (60)	47,9 $\pm$ 7,0 (34)

*- разница достоверна относительно беременных Id подгруппы, не получавших превентивного лечения ($p < 0,05$)

Анализ полученных данных показал, что ранний токсикоз среди женщин высокого риска по нарушенному формированию ФПК имел высокую частоту встречаемости. Причем, наименьшая частота отмечалась среди женщин Iг подгруппы, принимавших на прегравидарном этапе и с ранних сроков гестаген дидрогестерон ($p < 0,05$), что подтверждает роль иммуно-генетических основ формирования патологического течения гестации (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2012; Сидо-

рова И.С., Никитина Н.А., 2014; Warning J.C., Mc Cracken S.A., Morris J.M., 2011).

Угроза прерывания беременности встречалась во всех подгруппах среди беременных высокого риска по декомпенсации ПН, однако, в подгруппах Ia, Ib, Iv, Ig данная патология отмечалась реже в 2,1, 2,4, 2,8 и 2,6 раза соответственно, по сравнению с беременными Id подгруппы ($p < 0,05$).

Анемия беременных встречалась во всех сравниваемых подгруппах, но несколько реже данная патология отмечалась у женщин Iv подгруппы ($15,6 \pm 2,3\%$ против $29,6 \pm 3,4\%$ в Id подгруппе), что подтверждает стимуляцию эритропоэза применяемой превентивной карбогенотерапией (таблица 17 в подглаве 3.2).

В каждой подгруппе беременных высокого риска по тяжелым формам ПН, независимо от метода профилактического воздействия, встречалась ПЭ. Важно, что частота данного гестационного осложнения в сравниваемых подгруппах имела достоверно значимые отличия от подгруппы женщин, отказавшихся от превентивных мер ($p < 0,05$). Также, частота развития ПЭ существенно различалась в зависимости от использованного превентивного агента. ПЭ среди женщин, которые получали низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, реализовалась в 1,7 раза реже, чем в Id подгруппе; у беременных, принимавших препарат магния, – в 1,6 раза реже; среди женщин, применявших карбогенопрофилактику, – в 2,7 раза реже; среди беременных, которые последовательно принимали гестаген дидрогестерон, а затем ангиопротектор диосмин, – реже в 2,3 раза.

ПОНРП встретились лишь в Id подгруппе, и составила 2,8%. Оба наблюдения ПОНРП диагностировались у женщин с тяжелой ПЭ. Частота предлежания плаценты в подгруппах сравнения соответствовала общепопуляционным показателям. ПН среди беременных высокого риска по нарушенному формированию ФПК, отказавшихся от превентивных мер, реализовалась в 100% наблюдений. Среди беременных, применявших профилактическую терапию, – Ia, Ib, Iv, Ig подгрупп – реализовалась реже в 1,5, 1,4, 1,8, 1,7 раз соответственно ($p < 0,05$). Частота преждевременных родов среди женщин, применявших различные методы превентивного лечения, была достоверно отлична от Id подгруппы ($p < 0,05$): в Ia подгруппе, относительно беременных, отказавшихся от профилактических мероприя-

тий, – ниже в 1,7 раза, в Ib подгруппе – ниже в 1,3 раза, в Iv подгруппе – ниже в 2,6 раза, в Ig подгруппе – ниже в 2,2 раза. Полученные данные показали: частота развития ЗРП и ХГП в сравниваемых подгруппах была достоверно ниже, чем у беременных Id подгруппы, отказавшихся от превентивного лечения ($p < 0,05$), и зависела от используемого профилактического метода. Минимальная частота развития ЗРП и ХГП отмечена среди женщин, применявших карбогенопрофилактику (Iv подгруппа), – 10,4% и 13,0% соответственно, что ниже, чем в Id подгруппе в 6,6 раза и 6,4 раза; в подгруппе женщин, принимавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, – ниже в 2,5 и 2,7 раза соответственно; среди беременных, принимавших препараты магния, – ниже в 2,2 раза и 2,3 раза соответственно; у женщин с последовательным приемом дидрогестерона, а затем диосмина, – ниже в 5,3 раза и 5,0 раз соответственно.

Заметим, что в подгруппе женщин, отказавшихся от превентивной терапии, у всех беременных (100%) имела место реализация ПН, а на ее фоне в 52,1% наблюдений – манифестация ПЭ. В Iv подгруппе отмечается самая высокая частота отсутствия данных осложнений – 42,9% наблюдений, далее – в порядке уменьшения количественного показателя: Ig подгруппа – в 41,0%, Ia подгруппа – в 34,7%, Ib подгруппа – в 30,6%. При этом следует отметить высокую положительную ассоциацию сочетанной реализации ПН и ПЭ (k от 0,91 до 0,98).

Частота реализации ПЭ, степень тяжести и сроки ее реализации (ранняя ПЭ – до 34 нед. гестации; поздняя ПЭ – после 34 нед.), с учетом применяемого профилактического агента, представлены в таблице 26. Анализ полученных данных показал, что наиболее часто – 19,7% – тяжелые формы ПЭ реализовались среди женщин, отказавшихся от проведения превентивных мероприятий (Id), что чаще по сравнению с подгруппами Ia, Ib, Iv, Ig в 2,5, 1,8, 15,2, 5,2 раза соответственно ($p < 0,05$). Подчеркнем, что в большинстве наблюдений, при отсутствии профилактических мероприятий (Id подгруппа), тяжелая ПЭ имела ранние сроки реализации (до 34 нед.) – 15,5% против 4,2% (после 34 нед. гестации); клинические проявления умеренной ПЭ до 34 нед. беременности также диагностировались в 1,9 раза чаще – в 21,1% наблюдений против 11,3% (после 34 нед.). Ранняя ПЭ встре-

Таблица 26 - Частота реализации ПЭ в обследованных подгруппах ($M \pm \delta$, %; абс. число)

Осложнение гестации	Подгруппы сравнения (n=373)				
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Ид (n=71)
Преэклампсия	30,7 $\pm$ 3,5* (23)	33,3 $\pm$ 3,7* (24)	19,5 $\pm$ 2,7* (15)	23,1 $\pm$ 2,8* (18)	52,1 $\pm$ 5,6 (37)
1) умеренная	22,7 $\pm$ 2,9* (17)	22,2 $\pm$ 2,9* (16)	18,2 $\pm$ 2,8* (14)	19,2 $\pm$ 2,7* (15)	32,4 $\pm$ 4,5 (23)
- ранняя,	-	-	-	-	21,1 $\pm$ 2,8 (15)
- поздняя	22,7 $\pm$ 2,9* (17)	22,2 $\pm$ 2,9* (16)	18,2 $\pm$ 2,8* (14)	19,2 $\pm$ 2,7* (15)	11,3 $\pm$ 2,0 (8)
2) тяжелая	8,0 $\pm$ 1,8* (6)	11,1 $\pm$ 2,0* (8)	1,3 (1)	3,9 $\pm$ 1,3* (3)	19,7 $\pm$ 2,5 (14)
- ранняя,	2,7 $\pm$ 1,1* (2)	5,6 $\pm$ 1,4* (4)	1,3 (1)	1,3 (1)	15,5 $\pm$ 2,3 (11)
- поздняя	5,3 $\pm$ 1,4 (4)	5,6 $\pm$ 1,4 (4)	-	2,6 $\pm$ 0,8 (2)	4,2 $\pm$ 1,3 (3)
без ПЭ	69,3 $\pm$ 7,3* (52)	66,7 $\pm$ 6,9* (48)	80,5 $\pm$ 8,3* (62)	76,9 $\pm$ 8,1* (60)	47,9 $\pm$ 7,0 (34)

*- разница достоверна относительно беременных Ид подгруппы, не получавших превентивного лечения ($p < 0,05$)

чалась во всех подгруппах, но частота ее зависела от используемого профилактического агента. Так, минимальная частота реализации ранней ПЭ отмечена в Iв и Iг подгруппах женщин, использовавших карбогенопрофилактику и дидрогестерон с диосмином, и составила 1,3% и 1,3%, что в 2,1, 4,3, 28,2 раза реже, чем в Ia, Iб, Ид подгруппах соответственно ($p < 0,05$). Частота реализации ПЭ до 34 нед. гестации в Ia, Iб подгруппах составила 2,7 $\pm$ 1,1%, 5,6 $\pm$ 1,4% соответственно, что в 13,6, 6,5 раза реже, чем Ид подгруппе. Средняя частота ранней ПЭ в подгруппах с превентивным лечением составила 2,6%, что в 14,1 раза реже, чем в Ид подгруппе беременных, отказавшихся от каких-либо профилактических мероприятий. Следовательно, персонифицировано подобранное превентивное лечение снижает не только частоту реализации тяжелой ПЭ, но и вероятность ее ранней манифестации, что важно в отношении перинатального прогноза.

Поскольку основными критериями диагностики ПЭ являются артериальная гипертензия и патологическая потеря белка, нами проанализированы уровни данных показателей у беременных с реализовавшейся ПЭ – таблицы 27, 28, 29, рис. 21, 22.

Анализ полученных данных показал: уровни САД, ДАД и СрАД, при умеренной и при тяжелой ПЭ, максимальных значений достигали в подгруппе жен-

Таблица 27 - Средние уровни артериального давления у беременных высокого риска по тяжелым формам ХПН с реализацией ПЭ различной степени тяжести ($M \pm \delta$, мм рт. ст)

Степень тяжести ПЭ		Подгруппы сравнения (n=373)				
		Ia (n=23)	Iб (n=24)	Iв (n=15)	Iг (n=18)	Ид (n=37)
Умеренная ПЭ	САД	150,0 $\pm$ 8,0	152,0 $\pm$ 6,0	144,0 $\pm$ 7,0*	148,0 $\pm$ 8,0*	154,0 $\pm$ 5,0
	ДАД	95,0 $\pm$ 5,0*	97,0 $\pm$ 4,0	94,0 $\pm$ 5,0*	95,0 $\pm$ 6,0*	103,0 $\pm$ 6,0
	СрАД	113,0 $\pm$ 6,0*	115,0 $\pm$ 5,0	111,0 $\pm$ 6,0*	113,0 $\pm$ 7,0*	120,0 $\pm$ 6,0
Тяжелая ПЭ	САД	166,0 $\pm$ 4,0	168,0 $\pm$ 5,0	162	164,0 $\pm$ 4,0*	173,0 $\pm$ 8,0
	ДАД	114,0 $\pm$ 5,0	117,0 $\pm$ 4,0	110	112,0 $\pm$ 3,0*	119,0 $\pm$ 10,0
	СрАД	131,0 $\pm$ 5,0	134,0 $\pm$ 4,0	127	129,0 $\pm$ 3,0*	137,0 $\pm$ 9,0

*- разница достоверна относительно беременных Ид подгруппы, не получавших превентивного лечения ($p < 0,05$)

Таблица 28 – Среднее значение суточной протеинурии у беременных высокого риска по тяжелым формам ХПН с реализацией ПЭ различной степени тяжести ($M \pm \delta$, г/л (сут))

Степень тяжести ПЭ	Подгруппы сравнения (n=373)				
	Ia (n=23)	Iб (n=24)	Iв (n=15)	Iг (n=18)	Ид (n=37)
Умеренная ПЭ	1,3 $\pm$ 0,4*	1,9 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,3*	1,1 $\pm$ 0,5*	2,4 $\pm$ 0,5
Тяжелая ПЭ	5,4 $\pm$ 1,3*	5,7 $\pm$ 1,4	4,8	5,2 $\pm$ 1,1*	6,3 $\pm$ 1,6

*- разница достоверна относительно беременных Ид подгруппы, не получавших превентивного лечения ($p < 0,05$)

Таблица 29 - Структура частоты ПЭ различной степени тяжести с учетом уровня артериального давления и суточной протеинурии у беременных подгрупп сравнения (% , абс. число)

Степень тяжести ПЭ (критерии: АД, мм рт. ст.; протеинурия, г/л (сутки))	Подгруппы сравнения (n=373)				
	Ia (n=23)	Iб (n=24)	Iв (n=15)	Iг (n=18)	Ид (n=37)
Умеренная ПЭ (САД: 140-159, ДАД: 90-109; протеинурия: >0,3, но <5)	73,9 (17)	66,7 (16)	93,3 (14)	83,3 (15)	62,2 (23)
Тяжелая ПЭ (САД: 160 и выше, ДАД: 110 и выше; про- теинурия: ≥ 5)	26,1 (6)	33,3 (8)	6,7 (1)	16,7 (3)	37,8 (14)

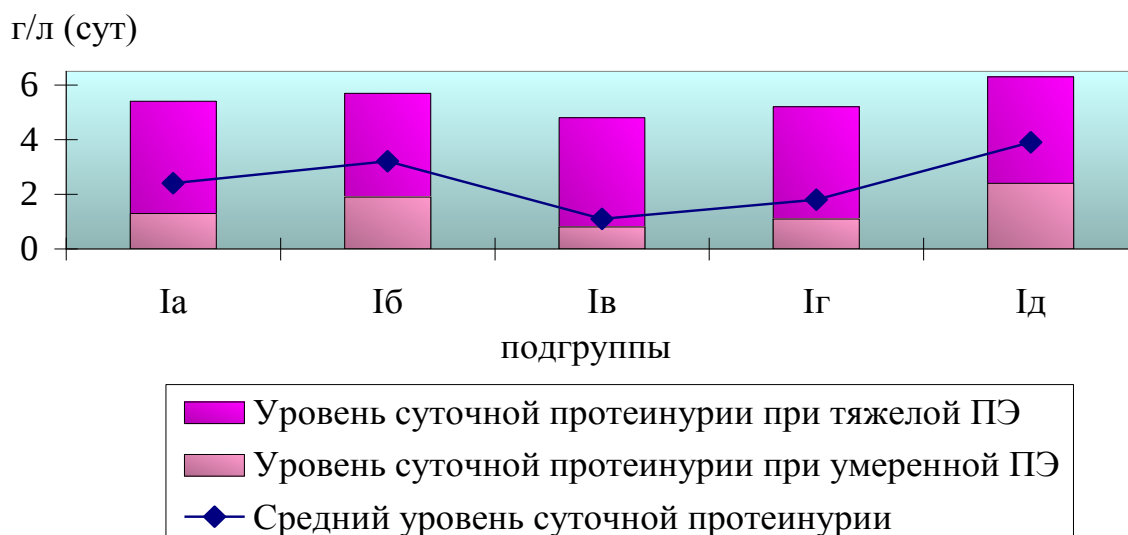


Рис. 21. Уровень суточной протеинурии у беременных высокого риска по тяжелым формам ХПН с реализацией ПЭ.

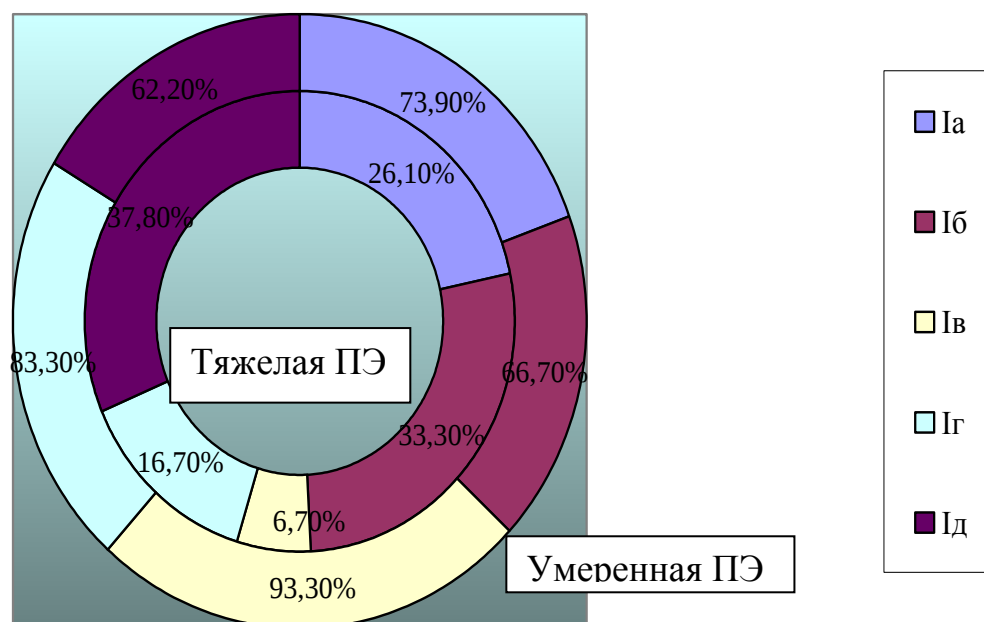


Рис. 22. Распределение ПЭ по степени тяжести в подгруппах беременных высокого риска по тяжелым формам ПН с различными методами профилактики.

щин, отказавшихся от профилактического лечения (Id подгруппа), а наименьшие значения отмечались в подгруппе беременных, применявших карбогенотерапию (Iв подгруппа), а также у беременных, принимавших с превентивной целью препараты дидрогестерона и диосмина (Iг подгруппа). Отличия значений были достоверны относительно Id подгруппы ($p < 0,05$). Исследование уровня белка в суточной моче показало: потеря белка у женщин, не применявших превентивную терапию, не зависимо от степени тяжести ПЭ, достоверно выше, чем среди бере-

менных, использовавших различные методы профилактического лечения ($p < 0,05$). Наименьшее значение белка в суточной моче отмечалось в подгруппе беременных с карбогенопрофилактикой как при умеренной (14 наблюдений), так и при тяжелой ПЭ (1 наблюдение), и было ниже, чем у женщин без превентивного лечения (Ид подгруппа), в 3,0 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$). Максимальная суточная потеря белка среди женщин, применявших профилактическую терапию, отмечена у беременных с профилактическим приемом препарата магния (Iб подгруппа), среднее значение белка в суточной моче, относительно женщин Ид подгруппы, было ниже при умеренной ПЭ (16 наблюдений) в 1,3 раза, при тяжелой ПЭ (8 наблюдений) - в 1,1 раза ($p < 0,05$). Считаем необходимым уточнить: у всех обследованных женщин с ПЭ наблюдались критерии умеренной и тяжелой ПЭ, моносимптомные формы не встречались. Данное обстоятельство можно объяснить следующим: нами обследованы женщины высокого риска по структурно-функциональным нарушениям в эмбрио(фето)плацентарном комплексе, что, вероятно, обеспечивает более выраженные клинические проявления патологического течения беременности, кроме того имел значение тщательный подход к диагностике степени тяжести ПЭ. Несмотря на то, что на данный момент отеки не являются диагностическим критерием при оценке степени тяжести ПЭ, известно, что реализация ПЭ без сопутствующих отеков является менее благоприятной как для матери, так и для плода (ВОЗ, 2011). Поэтому мы определяли сроки возникновения и степень явных отеков – таблица 30.

Таблица 30 - Частота отеков у беременных высокого риска по тяжелым формам ХПН с реализацией ПЭ ($M \pm \delta$, %; абс. число)

Степень выраженности отеков	Подгруппы сравнения (n=373)				
	Ia (n=23)	Iб (n=24)	Iв (n=15)	Iг (n=18)	Ид (n=37)
I степени	56,5±5,7 (13)	62,5±6,9 (15)	46,7±4,6 (7)	61,1±6,5 (11)	51,4±5,2 (19)
II степени	4,3 (1)	12,5±2,1* (3)	-	-	29,7±3,4 (11)
III степени	-	-	-	-	18,9±2,8 (7)
IV степени (анасарка)	-	-	-	-	-
Всего	60,8±6,5* (14)	75,0±7,8* (18)	46,7±4,6* (7)	61,1±6,5* (11)	100 (37)

*- разница достоверна относительно беременных Ид подгруппы, не получавших превентивного лечения ($p < 0,05$)

У большинства обследованных женщин сравниваемых подгрупп при реализации ПЭ за 2-3 недели отмечалось проявление явных отеков. При их отсутствии имело место клиническое проявление скрытых отеков – патологическая прибавка веса массы тела, которая составила в Ia подгруппе – 39,1%, в Ib – 25,0%, в Iv – 53,3%, в Ig – 38,9%. В Id подгруппе патологическая прибавка массы тела наблюдалась до проявления явных отеков у всех беременных.

Также, мы целенаправленно оценивали в крови беременных с реализацией ПЭ содержание общего белка, креатинина, триглицеридов – таблица 31.

Таблица 31 – Результаты биохимического исследования крови у беременных высокого риска по тяжелым формам ХПН с реализацией ПЭ ($M \pm \delta$)

Лабораторный показатель		Основная группа (n=373)				
		Ia (n=23)	Ib (n=24)	Iv (n=15)	Ig (n=18)	Id (n=37)
Общий белок, г/л	Умеренная ПЭ	65,1 $\pm$ 2,4*	64,6 $\pm$ 2,3*	66,7 $\pm$ 2,9*	65,8 $\pm$ 2,7*	60,2 $\pm$ 2,2
	Тяжелая ПЭ	58,8 $\pm$ 3,1*	58,1 $\pm$ 2,9*	59,9	59,2 $\pm$ 3,1*	51,1 $\pm$ 3,9
Креатинин, мкмоль/л	Умеренная ПЭ	76,8 $\pm$ 3,2*	78,7 $\pm$ 3,3*	74,1 $\pm$ 3,5*	75,9 $\pm$ 3,7*	85,9 $\pm$ 3,9
	Тяжелая ПЭ	92,2 $\pm$ 4,4	92,9 $\pm$ 4,9	90,7	90,8 $\pm$ 3,8	98,4 $\pm$ 4,6
Триглицериды, ммоль/л	Умеренная ПЭ	2,5 $\pm$ 0,4*	2,6 $\pm$ 0,6*	2,3 $\pm$ 0,5*	2,3 $\pm$ 0,4*	3,9 $\pm$ 0,5
	Тяжелая ПЭ	3,5 $\pm$ 0,6*	3,8 $\pm$ 0,5*	3,1	3,3 $\pm$ 0,5*	5,1 $\pm$ 0,6

*- разница достоверна относительно беременных Id подгруппы, не получавших превентивного лечения ($p < 0,05$)

Анализ полученных данных показал, что средние уровни общего белка крови в условиях реализации ПЭ, как при умеренной, так и при тяжелой степени тяжести, в подгруппах сравнения, беременные которых применяли превентивное лечение (Ia, Ib, Iv, Ig подгруппы), были достоверно выше, чем у женщин Id подгруппы ($p < 0,05$). Отметим, что у беременных подгрупп сравнения с умеренной ПЭ, применявших превентивную терапию, уровень креатинина был достоверно ниже в сравнении с женщинами, отказавшимися от профилактических мер, что позволяет предполагать снижение фильтрационной функции почек у беременных Id подгруппы. При тяжелой ПЭ достоверных различий по данному показателю в подгруппах сравнения не выявлено ($p > 0,05$). Лабораторное исследование содержания триглицеридов в крови

показало достоверно более низкие значения у беременных Ia, Ib, Iv, Ig подгрупп относительно женщин, отказавшихся от профилактических мероприятий (Id подгруппа) ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о холестазе в условиях реализации ПЭ.

Следовательно, полученные результаты анализа артериального давления, величины потери белка в суточном объеме мочи, а также данные лабораторного исследования общего белка крови, креатинина, триглицеридов, у женщин высокого риска по тяжелым формам ХПН с реализацией как умеренной, так и тяжелой ПЭ, подтверждают влияние персонифицированной профилактики ПЭ у беременных высокого риска по декомпенсации ПН на клинико-лабораторные проявления данного осложнения беременности.

Частота реализации ПН, а также патологии плода (ЗРП, ХГП и их сочетания), представлена в таблице 32.

Таблица 32 – Частота реализации ПН у беременных высокого риска по тяжелым формам ХПН ($M \pm \delta$, %; абс. число)

Осложнение гестации	Подгруппы сравнения (n=373)				
	Ia (n=75)	Ib (n=72)	Iv (n=77)	Ig (n=78)	Id (n=71)
Плацентарная недостаточность	65,3±7,1* (49)	69,4±7,2* (50)	57,1±5,8* (44)	59,0±5,9* (46)	100 (71)
- I степень (дисфункция 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)
- II степень (ДПН)	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)
- III степень (прогрессирующая 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)
- IV степень (критическая ПН)	-	-	-	-	2,8±0,8 (2)
Без ПН	34,7±3,7* (26)	30,6±3,4* (22)	42,9±4,3* (33)	41,0±4,2* (32)	0 (0)
ЗРП	12,0±2,1* (9)	11,1±2,0* (8)	10,4±1,9* (8)	11,5±2,1* (9)	4,2±1,3 (3)
ХГП	14,7±2,2 (11)	15,3±2,3 (11)	13,0±2,2 (10)	15,4±2,3 (12)	18,3±2,8 (13)
Сочетание ЗРП и ХГП	16,0±2,5* (12)	20,8±2,8* (15)	-	1,3 (1)	64,8±7,0 (46)
Всего патологии плода	42,7± 4,3* (32)	47,2±4,6* (34)	23,4±2,9* (18)	28,2±3,3* (22)	87,3±8,7 (62)

*- разница достоверна относительно беременных Id подгруппы, не получавших превентивного лечения ($p < 0,05$)

Анализ частоты реализации ПН у беременных высокого риска по тяжелым формам ХПН показал, что в подгруппе беременных, отказавшихся от профилак-

тических мероприятий, данная патология реализовалась в 100% наблюдений. Частота развития ПН в подгруппах женщин с различными методами превентивного лечения достоверно отличалась от Id подгруппы ($p < 0,05$), была разной и зависела от профилактического агента. В подгруппе женщин, применявших с профилактической целью низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (Ia подгруппа), частота реализации ПН была ниже относительно подгруппы Id в 1,5 раз ($p < 0,05$); в подгруппе с использованием препарата магния (Iб подгруппа) – ниже в 1,4 раза ($p < 0,05$); среди женщин, применявших превентивную карбогенотерапию (Iв подгруппа), – ниже в 1,8 раз ($p < 0,05$); у беременных, использовавших последовательный прием гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина (Iг подгруппа), – ниже в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Важно отметить, что от выбранного превентивного агента зависела не только частота реализации ПН, но и частота проявления ее тяжелых форм: относительно группы беременных, отказавшихся от профилактической терапии, она была достоверно ниже ($p < 0,05$) во всех подгруппах, так в Ia подгруппе отмечено снижение в 2,0 раза, в Iб подгруппе – в 1,8 раза, Iв подгруппе – в 3,7 раза, в Iг подгруппе – в 3,1 раза; критическая форма ПН встретила только в Id подгруппе и составила 2,8% (2 наблюдения). Следовательно, выбранный профилактический агент определял и частоту реализации таких осложнений, как ЗРП, ХГП и их сочетание. Так, частота сочетания ЗРП и ХГП в сравниваемых подгруппах с превентивным лечением была достоверно ниже, чем в Id подгруппе ($p < 0,05$): в Ia подгруппе – в 4,1 раза, а Iб подгруппе – в 3,1 раза, в Iг подгруппе – в 49,8 раз, в Iв подгруппе такие наблюдения (сочетание ЗРП и ХГП) не выявлены.

Нами осуществлен анализ полученных данных в ходе проведения диагностики ПН и оценки степени ее тяжести при использовании неинвазивных методов определения состояния ФПК: УЗИ с балльной оценкой максимальных изменений по 7 параметрам (размеры плода, сердечная деятельность, дыхательные движения, двигательная активность, тонус плода, структура плаценты, объем околоплодных вод) (Кузнецов М.И., 2000), УЗДГ кривых скоростей кровотоков в маточных артериях и артерии пуповины, а также КТГ. Данные анализа результатов УЗИ ФПК

с применением балльной оценки по ультразвуковой шкале диагностики степени тяжести ПН у беременных подгрупп сравнения представлены на рис. 23.

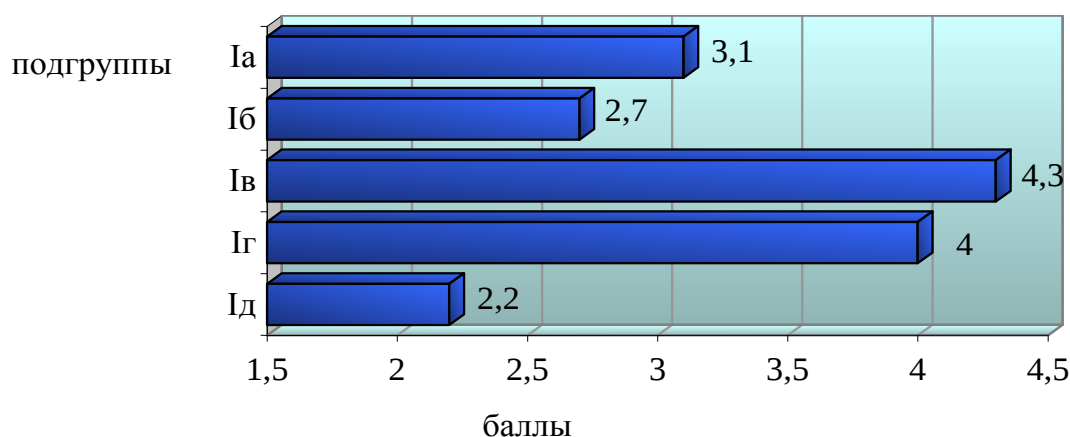


Рис. 23. Средняя балльная оценка по ультразвуковой шкале диагностики степени тяжести ПН у беременных подгрупп сравнения.

Из представленного рисунка видно, что наиболее неблагоприятные результаты оценки состояния ФПК (наименьшее количество баллов по диагностической шкале) наблюдалось в подгруппе беременных, отказавшихся от превентивной терапии (Id подгруппа), среднее значение на одну беременную женщину с реализацией ПН составило 2,2 балла, что меньше аналогичного показателя в сравнении с Ia, Ib, Iv, Ig подгруппами в 1,4, 1,2, 2,0 и 1,8 раза соответственно. Отметим, что, в соответствии с комплексной балльной шкалой оценки степени тяжести ХПН с расчетом итогового показателя (подглава 2.3), показатели ультразвуковой оценки по подгруппам Iv (4,3) и Ig (4,0) имеют значения, соответствующие 1 баллу, а показатели Ia (3,1) и Ib (2,7) подгрупп – значения, соответствующие 2 баллам, что свидетельствует о более выраженных отклонениях в состоянии ФПК в Ib и Ia подгруппах. Такой стандартизованный подход с применением комплексной балльной шкалы диагностики ХПН с расчетом итогового показателя позволяет осуществлять диагностику ПН и состояния плода с высокой информативностью. В контрольной группе средняя оценка по ультразвуковой диагностической шкале составила 4,8 балла, что соответствует по комплексной балльной шкале 0 баллам.

Также нами, в зависимости от использованного профилактического агента в обследованных подгруппах, проанализирована частота нарушений маточно-

плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков различной степени в соответствии с классификацией А.Н Стрижакова с соавт. (2009) - таблица 34, рис. 24.

Таблица 34 - Частота нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков у беременных высокого риска по тяжелым формам ХПН и ПЭ, применявших разные методы превентивного лечения ($M \pm \delta$, %; абс. число)

Степень нарушения кровотоков		Подгруппы сравнения (n=373)				
		Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Iд (n=71)
I степень	А	5,3 $\pm$ 1,4* (4)	12,5 $\pm$ 2,1* (9)	2,6 $\pm$ 0,8* (2)	3,8 $\pm$ 1,3* (3)	22,5 $\pm$ 2,9 (16)
	Б	10,7 $\pm$ 1,9* (8)	9,7 $\pm$ 1,9* (7)	6,5 $\pm$ 1,5* (5)	9,0 $\pm$ 1,9* (7)	16,9 $\pm$ 2,3 (12)
II степень		6,7 $\pm$ 1,5* (5)	11,1 $\pm$ 2,0* (8)	1,3 (1)	3,8 $\pm$ 1,3* (3)	62,0 $\pm$ 6,3 (17)
III степень		2,7 $\pm$ 1,1* (2)	4,2 $\pm$ 1,4* (3)	-	1,3 (1)	9,9 $\pm$ 1,3 (7)
IV степень		-	-	-	-	2,8 $\pm$ 0,8 (2)
Всего		25,3 $\pm$ 3,1* (19)	37,5 $\pm$ 3,9 * (27)	10,4 $\pm$ 1,9* (8)	17,9 $\pm$ 2,7* (14)	76,1 $\pm$ 8,1 (54)

*- разница достоверна относительно беременных Iд подгруппы, не получавших превентивного лечения ($p < 0,05$)

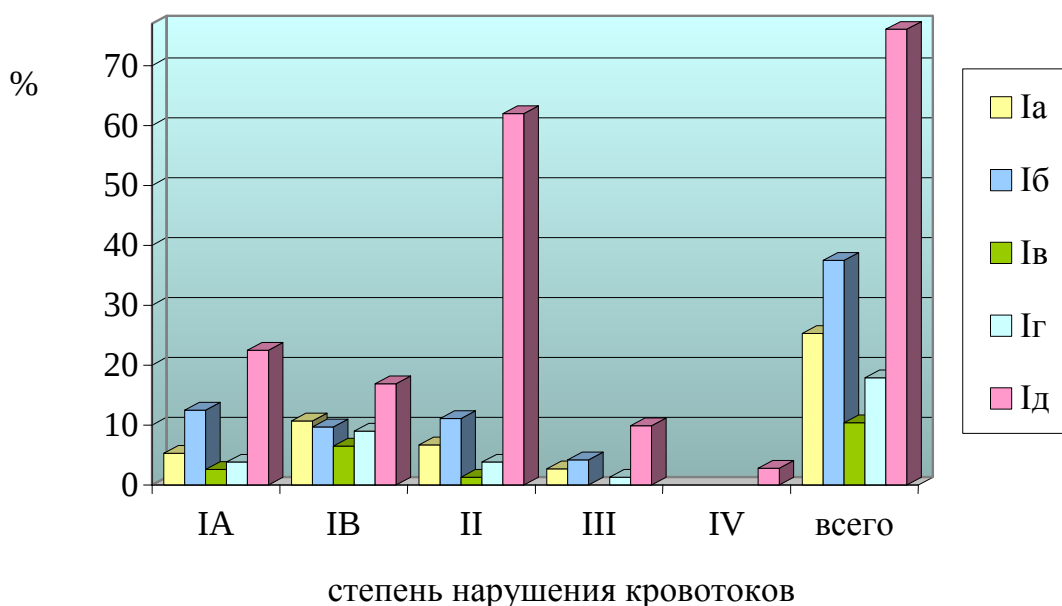


Рис. 24. Частота нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков в подгруппах беременных с различными методами профилактического лечения.

Анализ полученных результатов показал, что нарушения IA и IB степени (изолированное нарушение маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровотоков) имели место во всех сравниваемых подгруппах, но их частота была

достоверно ниже в Ia, Ib, Iv, Ig подгруппах по сравнению с Id подгруппой ($p<0,05$); нарушения кровотоков II и III степени достоверно чаще отмечались в Id подгруппе ($p<0,05$); подчеркнем, что проявления IV степени нарушения кровотоков наблюдались только в подгруппе беременных, отказавшихся от профилактической терапии – 2,8% (2 наблюдения). Отметим, что среди женщин, использующих превентивную терапию, нарушения кровотоков в меньшей степени были выражены у беременных, применявших в качестве профилактического агента превентивную карбогенотерапию (10,4% - Iv подгруппа), также низкая частота отмечалась среди женщин с последовательным приемом гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина (17,9% - Ig подгруппа). Чаще всего среди женщин, применявших превентивную терапию, нарушение кровотоков было зафиксировано у беременных, использовавших с профилактической целью препарат магния (37,5% - Ib подгруппа). При рассмотрении полученных результатов согласно комплексной балльной шкале с расчетом итогового показателя, применяемой нами для диагностики ПН и степени ее тяжести, было выявлено, что в Iv и Ig подгруппах подавляющее большинство результатов обследования ФПК с применением УЗДГ соответствовало 0-1 баллам, в подгруппах Ia и Ib – 1-3 баллам, что подтверждает более выраженное нормализующее действие на кровоток в МППС эндогенного карбогена, дидрогестерона и диосмина. В контрольной группе ($n=30$) нарушения кровотоков не были диагностированы ни в одном из наблюдений.

Результаты кардиотокографического обследования, которое проводилось по рекомендациям И.С. Сидоровой с соавт. (2005), представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Результаты наружной КТГ матери и плода у беременных групп сравнения ($M\pm\delta$, балл)

Показатель	Основная группа ($n=373$)					Контрольная группа ($n=30$)
	Ia ($n=75$)	Ib ($n=72$)	Iv ($n=77$)	Ig ($n=78$)	Id ($n=71$)	
РСССП	$3,7\pm 0,03^*, **$	$3,6\pm 0,02^*, **$	$4,3\pm 0,05^*, **$	$4,4\pm 0,03^*, **$	$2,9\pm 0,02^*$	$4,9\pm 0,02^{**}$

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

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

Анализ КТГ с оценкой интегрального показателя состояния плода (подглава 2.3) представлен в таблице 36.

Таблица 36 - Результаты наружной КТГ матери и плода, с учетом интегрального показателя состояния плода, у беременных групп сравнения ($M \pm \delta$, %; абс. число)

ИПСП	Основная группа (n=373)					Контрольная группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Ид (n=71)	
ИПСП<1,0	39,0± 4,1* (52)	63,9± 6,9* (46)	87,0± 8,9* (67)	83,3±8,4* (65)	16,9±2,3 (12)	100 (30)
1,0≤ИПСП <2,0	20,0± 2,7* (15)	18,1± 2,8* (13)	10,4± 1,9* (8)	11,5±2,1* (9)	33,8± 3,6 (24)	-
2,0≤ИПСП <3,0	10,6± 1,9* (8)	18,1± 2,8* (13)	2,6±0,8* (2)	5,1±1,4* (4)	46,5± 4,8 (33)	-
ИПСП≥3,0	-	-	-	-	2,8±0,8 (2)	-
Всего ИПСП ≥1,0	30,7± 3,5* (23)	36,1± 3,8* (26)	13,0± 2,2* (10)	16,7± 2,6* (13)	83,1± 8,5 (59)	0 (0)

*- разница достоверна относительно беременных Ид подгруппы, не получавших превентивного лечения ($p < 0,05$)

Анализ полученных данных КТГ по РСССП и ИПСП показал отсутствие значимого расхождения в диагностике состояния плода. Результаты исследования показали, что наиболее неблагоприятная оценка по данным КТГ зафиксирована в Ид подгруппе, а среди женщин, использовавших различные методы профилактического лечения, результаты были достоверно лучше, чем в Ид подгруппе ($p < 0,05$), но также достоверно отличны от группы контроля ($p < 0,05$). В контрольной группе (n=30) РСССП соответствовала 4,9 балла, ИПСП в 100% соответствовал результату «здоровый плод».

Сравнительный анализ показал, что наиболее эффективным в отношении внутриутробного состояния плода является метод превентивной карбогенотерапии, в подгруппе Ив частота выявленной патологии плода была значительно меньше, чем у беременных Ид подгруппы, - в 6,4 раза ($p < 0,05$). Следующим по результативности в отношении состояния плода оказался профилактический метод, заключающийся в последовательном приеме дидрогестерона и диосмина, патология плода в Иг подгруппе выявлена в 5,0 раза реже, чем у беременных без превентивной терапии ($p < 0,05$). Частота нарушенного состояния плода у беременных, применявших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (Iа подгруппа), была в 2,7 раза ниже, чем в подгруппе без профилактических мероприятий ($p < 0,05$). Минимальная результативность профилактического лечения была отмечена у женщин, принимавших препарат магния (Iб подгруппа), - патология плода диагностирована

на в 2,3 раза реже, чем у беременных Id подгруппы ($p < 0,05$). Следовательно, фетопротекторное действие профилактических мероприятий было оказано в разной степени в зависимости от выбранного превентивного агента. В соответствии с комплексной балльной шкалой оценки степени тяжести ХПН с расчетом итогового показателя, показатели КТГ (РСССП, ИПСП) в Ia, Ib, Iv, Ig подгруппах соответствовали в среднем 0-1 баллам, а в Id подгруппе – в среднем 2 баллам.

Полученные данные по УЗИ ФПК, УЗДГ, КТГ показали, что ПН и нарушение состояния плода достоверно чаще диагностировались у беременных, отказавшихся от превентивных мер ($p < 0,05$), а в подгруппах женщин, использовавших различные методы профилактики, в зависимости от превентивного агента, имела место разная частота реализации ПН, ЗРП, ХГП.

Нами проведен корреляционный анализ между сроками клинической манифестации, степенью тяжести ПЭ и результатами лабораторно-инструментального исследования женщин высокого риска по структурно-функциональным нарушениям ФПК. Относительно прогнозирования реализации ПЭ выявлена сильная положительная корреляционная связь с такими лабораторными показателями, как ЦЭК ($k=0,91$), ФН ($k=0,93$), Л CD95+ ($k=0,84$), ПАМГ ($k=0,89$), МААТ ($k=0,92$); сильная отрицательная со следующими показателями: концентрация эритроцитарного магния ($k=-0,82$), содержание эндогенного карбогена в крови ($k=-0,84$); умеренной силы положительная связь выявлена с концентрацией общего IgE ($k=0,57$), ФНО α ($k=0,55$), содержанием PAPP-A ($k=0,59$), количеством тромбоцитов ($k=0,52$), количеством адгезированных тромбоцитов ($k=0,51$), процентом адгезированных тромбоцитов ($k=0,50$), индексом адгезии ($k=0,53$), умеренная отрицательная связь – с ФРП ($k=-0,54$), с сывороточной концентрацией магния ($k=-0,53$); слабая (малозначимая) положительная корреляционная связь – с ПЩФ ($k=0,28$), ИСЛК ($k=0,26$), ИА ($k=0,25$); а также с инструментальными методами: ассоциация умеренной силы выявлена с балльной оценкой по ультразвуковой шкале степени тяжести ПН ($k=-0,56$) и УЗДГ МППС ($k=0,57$), слабой силы - с КТГ ($k=-0,27$). Данные корреляционного анализа соответствуют уровню значимости $p < 0,05$. Корреляционный анализ между степенью тяжести ПЭ и результатами лаборатор-

но-инструментального обследования показал следующие значения: сильная положительная связь выявлена между степенью тяжести ПЭ и уровнями общего IgE ($k=0,89$), ЦЭК ($k=0,90$), ФН ($k=0,94$), Л CD95+ ($k=0,86$), ФНО α ($k=0,85$), ПАМГ ($k=0,88$), МААТ ($k=0,94$), сильная отрицательная связь – с содержанием эндогенного карбогена в крови ($k=-0,85$); умеренная положительная связь - с уровнем ПЩФ ($k=0,55$), УЗДГ ($k=0,57$); умеренная отрицательная связь - с ФРП ($k=-0,58$), концентрацией сывороточного магния ($k=-0,52$), концентрацией эритроцитарного магния ($k=-0,54$), УЗИ ФПК ($k=-0,59$); слабая положительная связь - с РАРР-А, ИСЛК, ИА (k от 0,23 до 0,27); слабая отрицательная - с КТГ ($k=-0,25$). Проведенный математический анализ позволил рассматривать полученные данные в качестве подтверждения возможности прогнозирования ПЭ, и особенно ее тяжелого течения, с применением лабораторного мониторинга (диагностически значимый комплекс - ЦЭК, ФН, Л CD95+, ПАМГ, МААТ) у беременных с превентивными мероприятиями и без них, а также возможности параклинического контроля эффективности профилактики таких осложнений гестации, как ПЭ и тяжелые формы ПН.

Отдельно в подгруппах сравнения проанализированы сроки и методы родоразрешения, которые представлены в таблицах 37, 38.

Таблица 37 - Сроки родоразрешения беременных подгрупп сравнения ($M \pm \delta$, %; абс. число)

Подгруппы сравнения (n=373)	Срок родоразрешения		
	ранние преждевременные (28-33 нед.)	преждевременные (34-36 нед.)	в срок (37-41 нед.)
Ia (n=75)	$2,7 \pm 1,1^* (2)$	$29,3 \pm 3,4^* (22)$	$68,0 \pm 7,2^* (51)$
Iб (n=72)	$5,6 \pm 1,5^* (4)$	$36,1 \pm 3,8 (26)$	$58,3 \pm 5,9^* (42)$
Iв (n=77)	$1,3 (1)$	$19,5 \pm 2,8^* (15)$	$79,2 \pm 8,4^* (61)$
Iг (n=78)	$1,3 (1)$	$23,1 \pm 2,8^* (18)$	$75,6 \pm 8,0^* (59)$
Ид (n=71)	$15,5 \pm 2,3 (11)$	$38,0 \pm 3,9 (27)$	$46,5 \pm 4,2 (33)$

*- разница достоверна относительно беременных Ид подгруппы ($p < 0,05$)

Оценка сроков и методов родоразрешения в сравниваемых подгруппах показала достоверно значимые отличия относительно подгруппы беременных, отказавшихся от превентивного лечения ($p < 0,05$): ранние преждевременные роды (28-33 нед.) в подгруппах Ia, Ib, Iv, Ig отмечены реже в 5,7, 2,8, 11,9 и 11,9 раза соот-

Таблица 38 - Методы родоразрешения беременных подгрупп сравнения ($M \pm \delta$, %; абс. число)

Способ родоразрешения	Подгруппы сравнения (n=373)				
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Id (n=71)
Роды через естественные родовые пути	30,7 $\pm$ 3,5* (23)	30,6 $\pm$ 3,5* (22)	36,4 $\pm$ 3,8* (28)	33,3 $\pm$ 3,7* (26)	11,3 $\pm$ 2,0 (8)
Кесарево сечение	69,3 $\pm$ 7,3* (52)	69,4 $\pm$ 7,3* (50)	63,3 $\pm$ 6,9* (49)	64,1 $\pm$ 7,0* (52)	88,7 $\pm$ 9,1 (63)
- плановое	48,0 $\pm$ 4,6* (36)	44,4 $\pm$ 4,5 (32)	51,9 $\pm$ 5,6* (40)	43,6 $\pm$ 4,5 (34)	39,4 $\pm$ 4,2 (28)
- экстренное	21,3 $\pm$ 2,9* (16)	25,0 $\pm$ 3,2* (18)	11,7 $\pm$ 2,0* (9)	23,1 $\pm$ 2,8* (18)	49,3 $\pm$ 5,1 (35)
Кровопотеря после ро- доразрешения, мл	649,0 $\pm$ 90,0*	627,0 $\pm$ 87,0*	592,0 $\pm$ 82,0*	610,0 $\pm$ 85,0*	823,0 $\pm$ 114,0

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

ветственно, чем в Id подгруппе; преждевременные роды (34-36 нед.) в подгруппах Ia, Ib, Iv, Ig наблюдались реже в 1,3, 1,1, 1,9, 1,6 раза соответственно относительно беременных, отказавшихся от профилактических мероприятий. Причем, среди преждевременных родов, в подавляющем большинстве, преобладали индуцированные (оперативные) преждевременные роды, что вполне объяснимо с позиции диагностируемой материнской и фетальной патологии.

Отметим, что 71,3% (266 наблюдений) беременных группы высокого риска были родоразрешены путем операции кесарево сечение. Основными показаниями к оперативному родоразрешению в I (основной) группе были: тяжелая ПЭ, умеренная ПЭ в сочетании с отягощенным акушерским анамнезом, неготовностью организма к родам, хроническая гипоксия плода в сочетании с ЗРП, острая и прогрессирующая хроническая гипоксия плода, тазовое предлежание, рубец на матке, предлежание плаценты, сочетанные показания. В подгруппах беременных, получавших превентивное лечение, соотношение плановых и экстренных операций составило 2,3:1 (70% и 30%) соответственно. При этом в Id подгруппе соотношение плановых и экстренных операций составило 1:1,3 (44,4% и 55,6%) соответственно. Экстренное кесарево сечение проводилось в случае ПОНРП, признаках полиорганной и полисистемной недостаточности и дисфункции у матери при тяжелой ПЭ, при прогрессировании умеренной ПЭ, при острой и прогрессирующей хронической гипоксии плода. Во II (контрольной) группе все женщины (n=30) были родо-

разрешены в срок через естественные родовые пути.

Максимальная общая кровопотеря после родоразрешения отмечена в подгруппе беременных без превентивного лечения (Id) - 823 ± 114 мл, что обусловлено высокой частотой экстренных операций, тяжелой ПЭ, тяжелой сопутствующей патологией. В подгруппах Ia, Ib, Iv, Ig кровопотеря была достоверно ниже, чем у женщин Id подгруппы ($p < 0,05$). Причем, среди подгрупп женщин, получавших превентивное лечение, в подгруппе Iv величина кровопотери была самая низкая, что может быть связано с реовазорегулирующим действием ежедневной кратковременной гиперкапнии в этой подгруппе. Частота аномалий родовой деятельности и родового травматизма в сравниваемых подгруппах соответствовала общепопуляционным показателям.

Частота осложнений послеродового периода (инфекционно-воспалительные заболевания гениталий, субинволюция матки и др.) коррелировала со степенью тяжести осложнений беременности и сроками родоразрешения. У родильниц Ia, Ib, Iv, Ig подгрупп частота послеродовых осложнений соответствовала 9,3%, 8,3%, 6,5%, 7,7% без гипогалактии и была ниже в 1,7, 1,5, 2,7, 2,3 раза, по сравнению с родильницами Id подгруппы. Учитывая, что нарушение становления лактационной функции в значительной степени является отражением течения гестационного процесса, нами проведена оценка частоты ранних нарушений лактации в подгруппах сравнения, которая составила в Ia подгруппе – 12,0% (9 наблюдений), в Ib – 8,3% (6 наблюдений), Iv – 3,9% (3 наблюдения), Ig – 6,4% (5 наблюдений), Id – 46,6% (33 наблюдения). Такой подход согласуется с данными ряда авторов (Краснопольский В.И., Логутова С. Л., Петрухин В.А. и соавт., 2008; Шатунова Е.П., Степанова Ю.В., 2011; Савельева И.В., Баринов С.В., Рогова Е.В., 2012). Считаем, что снижение частоты реализации ранних нарушений лактации косвенно подтверждает эффективность превентивных мероприятий у женщин высокого риска.

В акушерстве убедительно доказано, что плод (новорожденный) является индикатором течения беременности (Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014; Савельева Г.М., Шалина Р.И., Смирнова А.А. и соавт., 2015; Warning J.C., Mc Cracken S.A., Morris J.M., 2011). Поэтому, нами проведен анализ состоя-

ния новорожденных от матерей групп сравнения. Полученные данные представлены в таблице 39. Результаты анализа состояния новорожденных показали, что во всех подгруппах беременных высокого риска по нарушенному формированию ФПК имела место легкая и средней степени асфиксия, причем среди женщин, которым в антенатальном периоде была проведена превентивная терапия, частота была достоверно ниже, чем в подгруппе беременных, отказавшихся от профилактического лечения ($p < 0,05$). Отметим также, что использованный превентивный метод во многом определял частоту и степень асфиксии: более благоприятное состояние новорожденных наблюдалось в подгруппах с карбогенопрофилактикой и последовательным приемом гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина (в 6,4 и 5,0 раза соответственно, по сравнению с Id подгруппой).

Частота ЗРП, диагностированная в антенатальном периоде, подтвердилась после рождения во всех сравниваемых подгруппах. Оценка значений плодово-плацентарного коэффициента показала, что у женщин, которым проводились превентивные мероприятия, имеются достоверные отличия данного показателя как от II (контрольной) группы, так и от группы женщин, отказавшихся от профилактического лечения ($p < 0,05$). В порядке ухудшения значений показателя подгруппы расположились следующим образом: Iv (коэффициент в 1,3 раза выше, чем в Id подгруппе), Ig (в 1,2 раза выше, чем Id подгруппе), Ia (в 1,1 раза выше, чем в Id подгруппе), Ib (в 1,1 раза выше, чем в Id подгруппе) - $p < 0,05$, что подтверждает эффективность профилактики и значимость дифференцированного подхода к выбору превентивного метода. Анализ значений масса-ростового коэффициента показал, что, на фоне проводимого профилактического лечения, у беременных высокого риска нарушенного формирования ФПК, его величины приближались к значению II (контрольной) группы ($p > 0,05$), в то время, как в подгруппе женщин, отказавшихся от превентивного лечения, были достоверно отличны от контроля ($p < 0,05$). Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС отмечалось у детей, рожденных от женщин с прогрессирующей ДПН: наибольшая частота отмечена в подгруппе женщин высокого риска, отказавшихся от профилактического лечения, и составила 14,1% (10 наблюдений); среди женщин, применявших карбогенопро-

Таблица 39 - Состояние новорожденных в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=373)					Контрольная группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Ид (n=71)	
Оценка по шкале Апгар на 5' (M±δ, баллы)	7,7±0,3*, **	7,3±0,4*, **	8,5±0,6**	8,3±0,5**	5,6±1,4*	9,0±0,5
8-10 баллов	70,7±7,4*, ** (53)	63,9±6,9*, ** (46)	87,1±8,7*, ** (67)	83,3±8,5*, ** (65)	16,9±2,3* (12)	100 (30)
6-7 баллов	20,0±2,8*, ** (15)	20,8±2,9*, ** (15)	10,4±1,9*, ** (8)	13,0±2,2*, ** (10)	46,5±4,7* (33)	-
4-5 баллов	9,3±1,8*, ** (7)	15,3±2,3*, ** (11)	2,6±1,1** (2)	3,9±1,3** (3)	30,8±3,5* (24)	-
3 и менее баллов	-	-	-	-	2,8±1,1* (2)	-
Асфиксия при рождении (M±δ, %; абс. число)	30,1±3,5*, ** (22)	36,1±3,8*, ** (26)	13,0±2,2*, ** (10)	16,7±2,3*, ** (13)	83,1±8,5* (59)	-
Аntenатальная задержка роста (M±δ, %; абс. число):	28,0±3,4*, ** (22)	31,9±3,4*, ** (23)	10,4±1,9*, ** (8)	12,8±2,2*, ** (10)	69,0±7,3* (49)	-
- I ст	24,0±2,8*, ** (18)	23,6±2,9*, ** (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±(2) **	3,9±1,3*, ** (3)	32,4±3,6* (23)	-
- III ст	-	-	-	-	2,8±1,1 (2)	-
Плодово-плацентарный показатель	5,5±0,3*, **	5,4±0,3*, **	6,1±0,4**	5,8±0,3*, **	4,8±0,4*	6,6±0,5
Масса-ростовой показатель	62,6±2,1**	61,3±1,9**	65,6±2,9**	64,9±2,2**	55,7±3,4*	66,3±3,9
Частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС (M±δ, %; абс. число)	2,7±1,1 (2) **	5,6±1,4*, ** (4)	-	1,3** (1)	14,1±2,2* (10)	-
Нарушение адаптации в раннем неонатальном периоде (M±δ, %; абс. число)	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 второй этап лечения (M±δ, %; абс. число)	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)	-

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

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

филактику, таких наблюдений не было; в подгруппе с последовательным приемом гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина – 1,3% (1 наблюдение); в подгруппе с приемом низких доз ацетилсалициловой кислоты – 2,7% (2 наблюдения); в подгруппе с профилактическим приемом препарата магния – 5,6% (4 наблюдения).

При обследовании новорожденных групп сравнения врожденные пороки, совместимые с жизнью, выявлены в 1,2% (5 наблюдений), что соответствует общепопуляционным показателям. Нарушение адаптации в раннем неонатальном периоде встречалось во всех подгруппах у детей от женщин высокого риска по нарушенному формированию ФПК, но в большей степени среди новорожденных от женщин, отказавшихся от профилактического лечения (Id подгруппа). При этом у детей 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 ($p < 0,05$). Отметим, что перевод на второй этап лечения потребовался детям, рожденным от женщин Id подгруппы, – в 33,8% (24 наблюдения), в то время, как у женщин, применявших превентивную терапию, такая необходимость отмечалась достоверно реже ($p < 0,05$): в Ia подгруппе – в 5,3% (4 наблюдения), в Ib – в 8,3% (6 наблюдения), в Iv – 2,6% (2 наблюдения), Ig – в 2,6% (2 наблюдения). Подчеркнем, что в нашем исследовании среди женщин высокого риска по декомпенсации ПН случаев перинатальной смертности не было.

Плацента – провизорный орган, который играет ключевую роль в функциональной системе «мать-плацента-плод». По состоянию плаценты, компенсаторно-приспособительным и альтеративным процессам в ней судят о течении беременности и состоянию плода. Закономерным было провести оценку результатов гистологического исследования плацент на предмет степени выраженности компенсаторных реакций. Результаты морфологического исследования плацент представлены в таблице 40.

Анализ морфологического и морфометрического исследования плацент подтверждает более благоприятные исходы при проведении дифференцированной превентивной терапии у беременных высокого риска по развитию тяжелых форм ПН и ПЭ. В подгруппах Ia, Ib, Iv, Ig компенсаторные реакции в плаценте были выражены сильнее, чем в подгруппе беременных, отказавшихся от профилактиче-

Таблица 40 – Результаты морфологического исследования плацент ($M \pm \delta$)

Показатели компенсаторных реакций	Основная группа (n=373)					Контрольная группа (n=30)
	Ia (n=75)	Iб (n=72)	Iв (n=77)	Iг (n=78)	Ид (n=71)	
Компенсаторные реакции, %	52,3± 6,2*,**	43,6± 5,3*,**	72,4± 4,1*,**	69,1± 5,1*,**	23,1± 4,9*	20,8± 5,8
СИ стволых ворсин	0,27± 0,015	0,26± 0,018	0,31± 0,017**	0,30± 0,016, **	0,25± 0,017	0,28± 0,016
СИ терминальных ворсинок	0,44± 0,018*,**	0,38± 0,016**	0,49± 0,019*,**	0,46± 0,017*,**	0,28± 0,015*	0,40± 0,017

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

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

ского лечения (Ид), – в 2,3 раза, 1,9 раза, 3,1 раза, 3,0 раза соответственно ($p < 0,05$). Следует отметить, что позитивные реакции в плаценте более выражены при использовании карбогенопрофилактики и последовательного приема гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина. Это подтверждается и показателем сосудистого индекса (СИ) в терминальных ворсинках ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ гестационных и перинатальных исходов у женщин высокого риска по нарушенному формированию ФПК показал эффективность дифференцированного подхода к выбору профилактического агента в отношении ПЭ. Сравнительная оценка исходов беременностей у женщин, которым проводилось персонифицированное 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 ($p < 0,05$). Апробированные превентивные методы показали разную эффективность. Наилучший результат был получен в подгруппе беременных, использовавших профилактическую карбогенотерапию (Iв подгруппа). Частота реализации ПЭ, ее тяжелых форм и тяжелых форм ХПН была достоверно ниже (в 2,7 раза, 15,2 раза, в 3,7 раза - соответственно), чем у беременных, отказавшихся от превентивных мер ($p < 0,05$). Лабораторно-инструментальная оценка показателей, составляющих диагностические критерии ПЭ и позволяющих объективизировать состояние ФПК (уровни АД и суточной потери белка; количество общего белка, уровень креатинина и триглицеридов в крови; результаты балльной ультразвуковой оценки ФПК; степень выявленных нарушений при УЗДГ и КТГ),

а также показателей, характеризующих состояние новорожденных (частота ЗРП, асфиксий, гипоксически-ишемического поражения ЦНС, плодово-плацентарный и масса-ростовой коэффициенты), и уровня компенсаторных реакций в плаценте показала лучшие результаты в подгруппе с превентивной карбогенотерапией, проводимой с догестационного этапа, относительно аналогичных показателей у женщин, получавших другие методы профилактического лечения. Близким по результативности (снижение ПЭ в 2,3 раза, тяжелой ПЭ – в 5,2 раза, тяжелых форм ПН – в 3,1 раза) и, соответственно, значениям перечисленных выше показателей был метод превентивной терапии с последовательным приемом гестагена дидрогестерона (на догестационном этапе, с ранних сроков до 20 нед. беременности) и ангиопротектора диосмина (Iг подгруппа). Несколько меньшую эффективность у беременных высокого риска по структурно-функциональным нарушениям ФПК в отношении ПЭ (снижение ПЭ в 1,7 раза, тяжелой ПЭ – в 2,5 раза, тяжелых форм ПН – в 2,0 раза) показал метод, заключающийся в приеме низких доз ацетилсалициловой кислоты (Iа подгруппа). Наименее результативным оказался профилактический метод с применением препарата магния (Iб подгруппа): снижение ПЭ в 1,6 раза, тяжелой ПЭ – в 1,8 раза, тяжелых форм ПН – в 1,8 раза, по сравнению с подгруппой беременных (Iд), отказавшихся от каких-либо профилактических мероприятий. В целом, полученные данные показали эффективность дифференцированного подхода к выбору метода превентивной терапии ПЭ у беременных высокого риска нарушенного формирования ФПК.

3.4. Модель эффективности профилактических мероприятий. Оценка эффективности методов профилактики у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН стандартами доказательной медицины

Оценка эффективности профилактических мероприятий в отношении ПЭ у беременных группы высокого риска, как правило, вызывает значительные затруднения, так как разнонаправленность изменений результатов лабораторно-инструментального контроля, разная динамика количественных показателей при различных исходных состояниях в ранние сроки беременности и выбранных про-

филактических агентах, отсутствие единых критериев результативности превентивного лечения на доклинической стадии способствуют неоднозначной интерпретации данных обследования и, следовательно, выбору неадекватной врачебной тактики. Для стандартизации и повышения точности прогноза у беременных клинической группы высокого риска по тяжелым формам ПН, получающих превентивное лечение, нами произведен многофакторный регрессионный анализ на основе имеющихся, независимых друг от друга, лабораторных и инструментальных признаков у беременных высокого риска и в группе сравнения (контроля), по результатам которого предлагается математическая модель прогноза. В модели представлены наиболее значимые предикторы лабораторно-инструментального обследования, направленные на оценку МППС, так как структурно-функциональные нарушения ФПК в исследуемых подгруппах являются патогенетически связанными с ПЭ.

Практическая проверка качества прогностической модели по факту клинической реализации ПЭ у всех обследованных беременных обнаружила высокий коэффициент детерминации $R_1=0,8954$, свидетельствующий о высокой достоверности предлагаемой модели ($R=93,2\%$), которая вполне может быть использована в широкой врачебной практике. Лабораторно-инструментальные признаки, имеющие прогностическую ценность при ПЭ, и соответствующие им диагностические коэффициенты представлены нами в таблице 41. Все признаки в таблице размещены в порядке убывающей информативности. Графическое отображение прогностической значимости предикторов ПЭ у беременных высокого риска декомпенсации ПН представлено на рис. 25.

Таблица 41 - Прогнозирование ПЭ у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН, получавших превентивное лечение, по результатам многофакторного регрессионного анализа

Признаки (параметрические и непараметрические)	Стандартизованный коэффициент (Beta)	Диагностический коэффициент математической модели	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости признака (p)
ЦЭК	0,384463	0,182659	5,43219	0,000005
ФН	0,343572	0,001783	5,28871	0,000011
ПАМГ	0,306957	0,005678	4,57287	0,000107
МААТ	0,271369	0,009581	3,67214	0,001263
Л CD95+	0,222475	0,008974	3,27163	0,003478

УЗДГ	0,191182	0,087622	2,93419	0,007539
УЗИ	0,152744	0,065743	2,53148	0,027456
ЗРП	0,141518	0,075236	2,47437	0,042517
КТГ	0,122976	0,072659	1,95982	0,069985

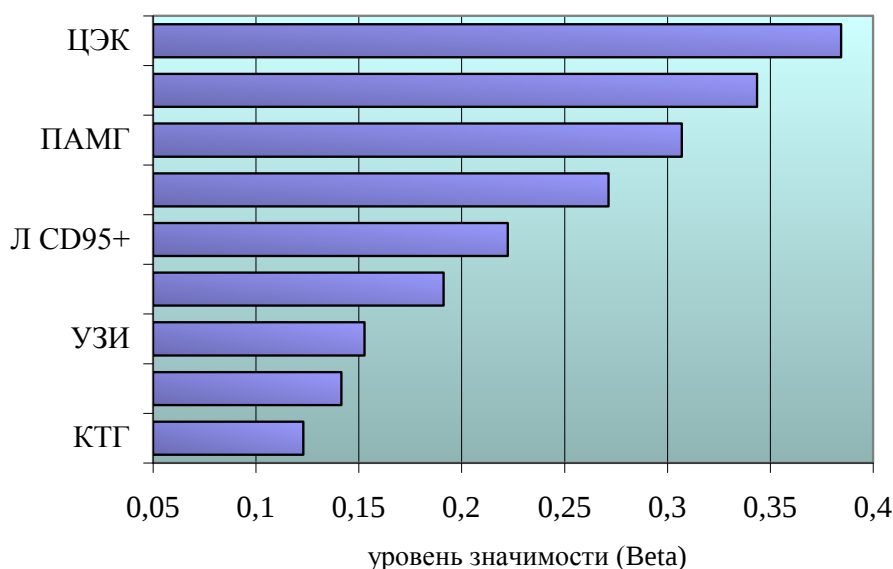


Рис. 25. Прогностическая значимость признаков при оценке эффективности превентивного лечения в отношении ПЭ.

Для подтверждения или исключения прогноза развития ПЭ на фоне проводимого превентивного лечения у той или иной беременной необходимо произвести расчет результирующей диагностической модели (F):

$$F = \text{const} - 0,182659 \times \text{ЦЭК}^1 - 0,001783 \times \text{ФН}^1 - 0,005678 \times \text{ПАМГ}^1 - 0,008974 \times \text{Л CD95}^1 - 0,009581 \times \text{МААТ}^1 + 0,065743 \times \text{УЗИ}^1 - 0,087622 \times \text{УЗДГ}^2 + 0,072659 \times \text{КТГ}^1 - 0,075236 \times \text{ЗРП}^2,$$

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 МППС): 1 – нет, 2 – да; ЗРП: 1 – нет, 2 – да.

Например, у беременной при УЗДГ выявлено нарушение кровотока. Для непараметрического показателя УЗДГ шифром будет являться цифра «2», подставляемая далее в формулу.

Трактовать полученные результаты необходимо следующим образом: если значение «F» близко к «1», то делается вывод о неэффективности профилактических мероприятий и прогнозируется реализация ПЭ; если же значение «F» приближается к «2», то делается вывод об эффективности превентивного лечения и клиническая манифестация ПЭ не прогнозируется.

В качестве иллюстрации вышесказанному приводим два примера расчета результирующей прогностической модели (F) для беременных, которым проводились превентивные мероприятия, с реализацией ПЭ и без.

Пример 1. Беременная К., 36 лет (карта исследования 174)

Диагноз: Беременность I, 23 недели

Хронический обструктивный бронхит, ремиссия.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Данная пациентка на прегравидарном этапе (за 2 месяца до зачатия), согласно оценочной прогностической шкале риска тяжелых форм ПН, была отнесена к группе высокого риска декомпенсации ПН (общая сумма диагностических коэффициентов по прогностической шкале составила 9 баллов). Учитывая высокий риск реализации структурно-функциональных нарушений ФПК и развитие ПЭ, исходный дефицит эндогенного карбогена (уровень углекислого газа в смешанной – 5,8 об.%), пациентке в качестве догестационной подготовки и антенатальной превентивной терапии была назначена курсовая карбогенотерапия.

Шифры непараметрических показателей, по результатам обследования в 23 нед. беременности, были следующими: УЗДГ – 1 (нет); ЗРП – 1 (нет). Параметрические показатели у обследуемой беременной имели следующие значения: ЦЭК – $3,0 \times 10^5$ кл/л; ФН – 320 мкг/мл; ПАМГ – 12 нг/мл; Л CD95+ – 30%; МААТ – 33%; УЗИ – 5 баллов; КТГ – 5 баллов.

Используя данные показатели при включении в прогностическую модель, получаем:

$$F = 3,014679 - 0,182659 \times 3,0 - 0,001783 \times 320 - 0,005678 \times 12 - 0,008974 \times 30 - 0,009581 \times 33 + 0,065743 \times 5 - 0,087622 \times 1 + 0,072659 \times 5 - 0,075236 \times 1 = 1,771765.$$

Так как значение F приближается к цифре «2», то мы можем дать отрицательный

(благоприятный) прогноз по реализации ПЭ у беременной К., 36 лет, получавшей курсовую карбогенопрофилактику с положительным эффектом (уровень углекислого газа в смешанной крови в 23 недели беременности составил 6,2%). Комплексное обследование в динамике гестации подтвердило отрицательный прогноз в отношении реализации ПЭ у данной пациентки.

Пример 2. Беременная Н., 37 лет (карта исследования 201)

Диагноз: Беременность II, 24 недели

ХПН, ЗРП I степени.

Гипертоническая болезнь I стадии, I степени.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Данная женщина встала на учет по беременности в сроке 6-7 нед. и, согласно прогностической шкале риска тяжелых форм ПН, была отнесена к группе высокого риска декомпенсации ПН (общая сумма диагностических коэффициентов прогностической шкалы составила 9 баллов), манифестации ПЭ. Учитывая исходное магний-дефицитное состояние (в сроке 6-7 нед. гестации уровень сывороточного магния – 0,69 ммоль/л, эритроцитарная концентрация – 1,44 ммоль/л), в качестве превентивного агента был выбран препарат магния (Магне В₆). Шифры непараметрических показателей в 24 нед. беременности были следующими: УЗДГ – 2 (да); ЗРП – 2 (да). Оценка параметрических показателей показала их следующие значения: ЦЭК - $3,5 \times 10^5$ кл/л; ФН – 362 мкг/мл; ПАМГ – 52 нг/мл; Л CD95+ – 29%; МААТ - 34%; УЗИ - 3,5 балла; КТГ – 3 балла.

Подставляя диагностированные показатели в предлагаемую математическую модель, получаем, что результирующая прогноза (F) составила у данной беременной женщины 0,971032, что подтверждает положительный (неблагоприятный) прогноз в отношении реализации ПЭ у данной пациентки:

$$F = 3,014679 - 0,182659 \times 3,5 - 0,001783 \times 362 - 0,005678 \times 52 - 0,008974 \times 29 - 0,009581 \times 34 + 0,065743 \times 3,5 - 0,087622 \times 2 + 0,072659 \times 3 - 0,075236 \times 2 = 0,971032.$$

Комплексное клиническое, лабораторно-инструментальное обследование беременной Н., 37 лет, с учетом результатов математического моделирования с положительным прогнозом клинической манифестации ПЭ, вследствие отсутст-

вия профилактического эффекта после применения 2-х курсов МагнеВ₆ (уровень сывороточного магния – 0,78 ммоль/л, концентрация эритроцитарного магния – 1,49 ммоль/л), подтвердило реализацию ПЭ умеренной степени тяжести. Отсутствие эффекта от проводимой превентивной терапии может быть связано с отсутствием целенаправленной догестационной подготовки и недостаточной результативностью 2-х курсов профилактического лечения для нормализации уровней сывороточного и эритроцитарного магния в период беременности.

Оценка эффективности сравниваемых методов превентивной терапии ПЭ в подгруппах проводилась нами с использованием стандартов доказательной медицины, результаты представлены в таблице 42. Кроме того, нами проведена оценка эффективности апробированных профилактических агентов в отношении тяжелой ПЭ и в отношении обоих патогенетически связанных осложнений гестации ПЭ и декомпенсированной ПН – таблица 43, 44.

Таблица 42 - Эффективность апробированных методов профилактики ПЭ в подгруппах сравнения

Тесты доказательной медицины	Подгруппы сравнения			
	Ia и Id	Iб и Id	Iв и Id	Iг и Id
ЧИЛ	69	67	81	77
ЧИК	48	48	48	48
ОР	1,5	1,4	1,7	1,6
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)

Таблица 43 - Эффективность апробированных методов профилактики в отношении тяжелой ПЭ в подгруппах сравнения

Тесты доказательной медицины	Подгруппы сравнения			
	Ia и Id	Iб и Id	Iв и Id	Iг и Id
ЧИЛ	92	89	99	96
ЧИК	80	80	80	80
ОР	1,2	1,1	1,2	1,2
СОР (95%ДИ)	15 (11-19)	11 (7-16)	23 (17-30)	20 (15-26)

Продолжение таблицы 43

САР (95%ДИ)	12 (8-17)	9 (5-13)	18 (13-22)	16 (12-21)
ЧБНЛ (95%ДИ)	8,6 (6,2-10,9)	11,6 (8,6-14,5)	5,4 (3,8-7,6)	6,3 (4,7-8,1)
ОШ (95%ДИ)	2,8 (1,4-4,3)	1,95 (1,1-2,7)	18,5 (13,5-23,6)	6,1 (3,9-8,5)

Таблица 44 - Эффективность апробированных методов профилактики в отношении тяжелых форм ПН и ПЭ в подгруппах сравнения

Тесты доказательной ме- дицины	Подгруппы сравнения			
	Ив и Ид	Ив и Ид	Ив и Ид	Иг и Ид
ЧИЛ	57	53	77	72
ЧИК	13	13	13	13
ОР	4,4	4,1	5,9	5,5
СОР (95%ДИ)	338 (228-472)	310 (205-430)	492 (342-650)	453 (315-595)
САР (95%ДИ)	44 (36-52)	40 (32-51)	64 (53-76)	59 (49-69)
ЧБНЛ (95%ДИ)	2,3 (1,7-2,8)	2,5 (1,9-3,2)	1,6 (1,1-2,2)	1,7 (1,0-2,3)
ОШ (95%ДИ)	9,3 (6,2-12,9)	7,7 (5,2-10,1)	22,6 (15,5-27,8)	17,5 (14,2-21,7)

Полученные данные показали важность дифференцированного подхода при выборе профилактического агента: ПЭ достоверно чаще диагностировалась у беременных, отказавшихся от превентивных мер ($p < 0,05$), а в подгруппах женщин, получавших различные методы профилактики, в зависимости от превентивного агента имела место разная частота реализации не только ПЭ и ее тяжелой степени, а также тяжелых форм ПН. В порядке снижения результативности превентивные методы расположились следующим образом: карбогенопрофилактика на догестационном этапе и в период гестации (в отношении реализации ПЭ и тяжелых форм ПН (ЧБНЛ=1,6 (95% ДИ 1,1-2,2); ОШ=22,6 (95% ДИ 15,5-27,8))); последовательный на прегравидарном этапе и во время беременности прием дидрогестерона и диосмина (ЧБНЛ=1,7 (95% ДИ 1,0-2,3); ОШ=17,5 (95% ДИ 14,2-21,7))); прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (ЧБНЛ=2,3 (95% ДИ 1,7-2,8); ОШ=9,3 (95% ДИ 6,2-12,9))); прием препарата магния на догестационном и антенатальном этапах (ЧБНЛ=2,5 (95% ДИ 1,9-3,2); ОШ=7,7 (95% ДИ 5,2-10,1)).

Говоря об эффективности профилактической карбогенотерапии, необходимо подчеркнуть ее высокий уровень результативности у беременных высокого

риска по нарушенному формированию ФПК с исходным дефицитом эндогенного углекислого газа. Столь высокую эффективность применения с превентивной целью легкой кратковременной курсовой гиперкапнии мы объясняем в первую очередь активацией кровообращения, в том числе в системе «мать-плацента-плод», в результате которой происходит повышение эффективности захвата и транспорта кислорода, стабилизация тонуса и проницаемости стенок сосудов, нормализация баланса газового состава и буферной системы крови, стимуляция эритропоэза с одновременным возрастанием мощности энергообеспечения клеток внутренних органов (за счет активации функционального состояния митохондрий и ферментов гликолиза). Очень важным в объяснении высокой эффективности метода карбогенопрофилактики является то, что у 62,3% (48 наблюдений) женщин высокого риска данной подгруппы ранние сроки беременности, как наиболее важные в силу значительности гестационных событий в I-II триместрах (имплантация, органогенез, первая и вторая волны инвазии вневорсинчатого 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 (Фролов, В.Ф., 1999; Дворянский С.А., Спиридонов Д.А., Циркин В.И., 2004; Кустов Е.Ф., Кустов Д.Е., 2007; Янушко Т.В., Зинчук В.В., 2008; Рогожина И.Е., Махова Г.Е., Проданова Е.В., 2010; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., 2012).

Также высокую профилактическую эффективность показал метод последовательного применения гестагена дидрогестерона (прегравидарная подготовка, с ранних сроков до 20 нед. беременности) и ангиопротектора диосмина (с 21 по 26 нед. и с 31 нед. по 36 нед. гестации) у беременных высокого риска по нарушенному формированию ФПК с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором. Высокую результативность мы объясняем тем, что прием дидрогестерона на прегравидарном этапе и в ранние сроки беременности вызывает необходимую степень децидуальных превращений эндо-

метрия, обуславливает оптимальную имплантацию, способствует развитию и росту миометрия и его васкуляризации, поддерживает миометрий в нормотонусе путем нейтрализации действия окситоцина и снижения синтеза простагландинов. Также дидрогестерон усиливает накопление липидов и гликогена, необходимых для развития эмбриона. Кроме того, гестаген дидрогестерон играет крайне важную роль в угнетении опосредованной через Т-лимфоциты реакции отторжения плода. Доказано, что под его влиянием иммунокомпетентные клетки синтезируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, увеличивающий продукцию регуляторных цитокинов и, напротив, блокирующий продукцию провоспалительных цитокинов. Дидрогестерон является уникальным гестагеном для сохранения беременности, так как, помимо гестагенного эффекта, оказывает иммуномодулирующее влияние на систему мать-плод аналогично эндогенному прогестерону, перестраивает иммунобиологический надзор с формированием активной иммунологической толерантности, что немаловажно для коррекции иммунногенетической предрасположенности, характерной при высоком риске ПЭ. 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 растяжимость вен, повышает тонус вен (дозозависимый эффект), уменьшает венозный застой; улучшает лимфатический дренаж - повышает тонус и частоту сокращения лимфатических капилляров, увеличивает их функциональную плотность, снижает лимфатическое давление; улучшает микроциркуляцию – повышает резистентность капилляров (дозозависимый эффект), уменьшает их проницаемость; уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани; улучшает диффузию кислорода и перфузию в кожной ткани; обладает противовоспалительным действием – усиливает сосудосуживающее действие адреналина, норадреналина, блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбксана. Помимо этого диосмин улучшает дренажную функцию межворсинчатого пространства, венозных сосудов матки, малого таза и нижних

конечностей. Считаем правильным подходом, в случае медикаментозного воздействия, проводить превентивное лечение в виде монотерапии (применять в конкретный промежуток времени не более одного медикаментозного препарата) (Серов В.Н., Сухих Г.Т., Радзинский В.Е., 2010; Г.Т. Сухих, О.А.Громова, И.Ю. Торшин И.Ю. и соавт. 2010; Зароченцева Н.В., Титченко Л.И., Титченко Ю.П. и соавт., 2011; Лахно И.В., Баранник Е.А., Ткачев А.Э., 2011; Milchev N., Markova D., Dimitrova E., 2008; Mor G., Cardenas I., Abrahams V., Guller S., 2011).

Профилактический эффект от приема низких доз ацетилсалициловой кислоты в отношении ПЭ и декомпенсации ПН у беременных с исходным нарушением тромбоцитарного звена гемостаза мы связываем с нормализацией адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, состояния сосудистого эндотелия. Как известно, одним из патогенетических механизмов нарушенного формирования ФПК и ПЭ является эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция, возникающая еще на доклинической стадии. Эндотелиоциты и тромбоциты являются эффективными триггерами иммунновоспалительной реакции, которые на микроциркуляторном уровне инициируют воспаление и гемокоагуляцию. Нарушение функциональных свойств тромбоцитов происходит после васкулярных повреждений и подтверждает, что повреждение эндотелия сосудов активирует адгезивные и агрегационные свойства тромбоцитов уже на ранних сроках гестации. Поэтому назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты беременным высокого риска по тяжелым формам ПН с исходным нарушением функциональных свойств тромбоцитов является 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 ацетилсалициловой кислоты в первом триместре беременности, когда формируется гемохориальный тип плацентации и маточно-плацентарное кровообращение, проходит процесс первой волны инвазии цитотрофобласта (Линева О.И., Цуркан С.В., Лашкина А.А., 2003; Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Агаркова И.А. и соавт., 2015; Duley L., 2009; Caron N., Rivard G.E., Michon N. et al., 2009; Villa P., Kajantie E., Räikkönen K., Pesonen A.K., 2013; Mihael L., 2014).

Эффект от превентивного применения препарата магния у беременных высокого риска с исходным магний-дефицитным состоянием мы связываем с тем, что, при восполнении дефицита магния, происходит коррекция нарушенных процессов, обеспечивающих адекватный кровоток в системе «мать-плацента-плод». Известно, что магний-дефицитное состояние во время беременности приводит к нарушению нормального трансмембранного потенциала клетки, возбудимости и ее энергетического обеспечения. Являясь антагонистом кальция, магний блокирует медленные кальциевые каналы на мембранах клеток, что создает и поддерживает в клетке потенциал покоя, а в условиях недостатка магния, такой механизм спазмолитического действия нарушается. Недостаток ионов магния тормозит выработку простаглицлина и монооксида азота и увеличивает активность тромбоксана А₂, что провоцирует возникновение дисфункции эндотелия сосудов. Магний-дефицит нарушает работу аденилатциклазной системы (циклический аденозинмонофосфат и циклический гуанозинмонофосфат), которая обеспечивает передачу гормональных сигналов внутрь клетки, и адекватность работы которой является неотъемлемым условием для корректного функционирования маточно-плацентарного кровотока. Также, дефицит магния опосредованно участвует в усилении внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, влияет на функционирование опорно-сократительной системы тромбоцита за счет активации актомиозина и на ретракцию тромбоцитарно-фибринового сгустка. Дефицит магния во время беременности провоцирует обострение ЭГП, нарушение деятельности ЦНС и способен вызывать изменение иммунологической реактивности организма, что особенно значимо для женщин группы высокого риска по нарушенному формированию ФПК, а также мозговую дисфункцию у новорожденных в постнатальном периоде развития. Отсутствие эффективности препарата магния в отношении реализации ПЭ, и особенно ее тяжелых форм, в 33,3% наблюдений у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН можно объяснить недостаточным восполнением дефицита магния на прегравидарном этапе и отсутствием коррекции магний-дефицитного состояния во время беременности (Бобряшова Э.В., 2001; Мозговая Е.В., Зайнулина М.С., 2008; Джобава Э.М., Ильина И.Ю., Чикишева А.А. и

соавт., 2012; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., 2012; Дадак К., 2013; Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. и соавт., 2014; Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М., 2014; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Ueda A., Kondoh E., Kawasaki K. et al., 2015)..

Таким образом, стандарты доказательной медицины подтвердили эффективность всех апробированных методов профилактики ПЭ у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН в отношении ПЭ, ее тяжелых форм, а также в отношении тяжелых форм ПН, при дифференцированном персонифицированном подборе профилактического агента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждение полученных результатов

Поскольку ПЭ является мультифакториальным заболеванием, связанным с наследственностью, наличием у женщины соматической патологии и заболеваний репродуктивной системы, профилактическая терапия в отношении нее должна начинаться еще до наступления беременности. Подчеркнем, что профилактика патологического течения гестации – единственный путь снижения перинатальной и материнской заболеваемости и смертности, так как борьба с реализовавшимся осложнением беременности, как правило, бывает малоэффективной.

В настоящее время продолжается поиск профилактических агентов, обладающих универсальными регуляторными возможностями, при этом являющихся естественными для организма метаболитами. Одним из таких универсальных регуляторов является эндогенный карбоген. Нормализация уровня эндогенного углекислого газа в крови существенно повышает долю активно работающих клеток, снижает уровень избыточных окислительных процессов, поражающих ткани, вследствие чего активируется эффективный обмен и иммунная система, а также отмечается восстановление кровеносных сосудов и тканевых структур (Янушко Т.В., Зинчук В.В., 2008; Рогожина И.Е., Махова Г.Е., Проданова Е.В., 2010; Lermuzeaux M., Merik H., Sauneuf B. et al., 2015).

Так как ведущие нарушения с ранних сроков гестации при ПЭ связаны с иммуногенетическими нарушениями, в качестве превентивного средства необходимо выбирать профилактический препарат, который модулирует иммунологическую толерантность и действует через блокирование или активирование экспрессии генов. К таким относится дидрогестерон, который, при последовательном приеме с диосмином, позволяет нивелировать основные механизмы генеза ПЭ (Серов В.Н., Сухих Г.Т., Радзинский В.Е., 2010; Зароченцева Н.В., Титченко Л.И., Титченко Ю.П., 2011; Лахно И.В., Баранник Е.А., Ткачев А.Э., 2011; Milchev N., Markova D., Dimitrova E., 2008; Mor G., Cardenas I., Abrahams V., Guller S., 2011).

Учитывая современные знания о закономерностях развития гестационного процесса, можно с высокой достоверностью предполагать повышение эффектив-

ности превентивной терапии при назначении данных профилактических агентов, начиная с прегравидарного этапа. Это позволяет подготовить эндометрий к имплантации, оптимизировать процессы нидации, плацентации, обеспечить физиологический характер первой и второй волн инвазии цитотрофобласта и, соответственно, физиологическую перестройку маточно-плацентарных сосудов, что во многом предопределяет последующие этапы течения беременности.

Выбирая ведущее звено патогенеза ПЭ в качестве точки приложения профилактического агента, можно предотвратить развитие и клиническую манифестацию патологического процесса. В научной литературе четко просматривается связь между состоянием ФПК и развитием ПЭ: частое сочетание патологии фетоплацентарной системы и ПЭ, прекращение проявлений после прерывания беременности и извлечения плаценты и плода (Шалина Р.И., Коновалова О.В., Нормантович Т.О., Лебедев Е.В., 2010; Слободина А.В., Рудакова Е.Б., Долгих В.Т. и соавт., 2012; Govender L., Mackraj I., Gathiram P., Moodley J., 2012; Pennington Pennington K.A., Schlitt J.M., Jackson D.L. et al., 2012). Многими учеными выделяются различные группы риска по развитию ПЭ: в группу высокого риска входят женщины с ПЭ в анамнезе, структурно-функциональными нарушениями фетоплацентарной системы, дизэнцефальным синдромом, многоплодной беременностью, хронической гипертензией, сахарным диабетом I или II типа, болезнями почек, аутоиммунными заболеваниями; в группу среднего риска относят женщин с ожирением, ПЭ в анамнезе у матери или родной сестры, социодемографическими особенностями (афроамериканцы, люди низкого социального статуса, возраст старше 35 лет), личными особенностями анамнеза (низкий вес при рождении, выкидыши в анамнезе, перерыв между беременностями более 10 лет) (Савельева Г.М., Баринов С.В., Рогова Е.В., 2012; Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Шарыпова М.А., 2012; Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014; Sidani M., Siddik-Sayyid S.M., 2011; Michael L., 2014). Важно, что в группе высокого риска по тяжелым формам ПН, профилактика ПЭ актуальна как в плане предотвращения развития самой ПЭ, особенно ее тяжелой формы, так и в отношении фетопротекции (нормального развития плода). В связи с этим, *целью* нашего исследования стала разработка ме-

тодов превентивной терапии ПЭ у беременных высокого риска по декомпенсации ПН и сравнение их эффективности с существующими методами для снижения медикаментозной нагрузки на мать и плод и улучшения гестационных исходов.

Для апробации методов профилактики ПЭ нами была сформирована группа высокого риска по тяжелым формам ПН (I – основная группа, n=373) с применением прогностической шкалы факторов риска декомпенсации ПН (Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Агаркова И.А., 2011). Обоснованность данного подхода подтвердилась результатами исследования механизмов формирования тяжелых форм ПН и ПЭ с выделением общих патогенетических звеньев. Беременные I (основной) группы с высоким риском реализации тяжелых форм ПН (7 и более баллов по прогностической шкале факторов риска), давшие согласие на проведение превентивных мероприятий в отношении реализации ПЭ или отказавшиеся от них были распределены на 5 подгрупп. В Ia подгруппе (n=75), в связи с исходным нарушением тромбоцитарного звена с ранних сроков беременности, использовались низкие дозы ацетилсалициловой кислоты; в Ib подгруппе (n=72), учитывая исходное магний-дефицитное состояние, профилактическая монотерапия состояла из курсового приема препарата магния (на прегравидарном этапе (n=47) и с ранних сроков беременности (n=25)); в Iv подгруппе (n=77) у женщин с исходным дефицитом эндогенного углекислого газа применялась карбогенопрофилактика в виде регулируемых дыхательных тренировок (на прегравидарном этапе (n=48) и с ранних сроков (n=29)); в Ig подгруппе (n=78) у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором для профилактики применялся гестаген дидрогестерон (на прегравидарном этапе (n=63) и с ранних сроков беременности до 20 нед. (n=15)) с последующим назначением ангиопротектора диосмина; женщины Id подгруппы (n=71) отказались от каких-либо профилактических мероприятий. II (контрольную) группу составили 30 практически здоровых женщин с физиологическим течением гестации.

Обследование беременных групп сравнения включало определение маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (общий IgE, ЦЭК, ФН, адгезивные и агрегационные свойства тромбоцитов), апоптоза и воспалительного

ответа (Л CD95+, ФНО α), децидуализации стромальных клеток (ПАМГ), клеточной пролиферации (ангиогенеза) (ФРП), плацентарного энергообеспечения (ПЩФ), модуляции иммунного ответа (РАРР-А), магниевого дефицита и снижения эндогенного карбогена; рассчитывались интегральные коэффициенты цитограммы крови (лейкоцитарные индексы: ИСКЛ, ИА); с применением УЗ-методов контролировалось состояние ФПК. Применялись методы: иммуноферментный, иммунофлюоресцентный, биохимического анализа, колориметрический, определение газового состава крови, оценки функционального состояния тромбоцитов, ультразвуковые, гистологического исследования плацент. Проводилось динамическое обследование, начиная с прегравидарного этапа, а также в 6-11, в 18-24, 28-34 нед. гестации.

В нашей работе при исследовании беременных группы высокого риска по тяжелым формам ПН, отказавшихся от проведения любых превентивных мероприятий ($n=71$), было доказано единство механизмов формирования ПН и ПЭ. ПН реализовалась в данной подгруппе в 100% (71 наблюдение), в том числе тяжелые формы – в 87,3% (ЗРП - в 69,0% (49 наблюдений) и ХГП – в 87,3% (59 наблюдений)); ПЭ различной степени тяжести – в 52,1% (37 наблюдений), в том числе ПЭ тяжелой степени – в 19,7% (14 наблюдений). Ретроспективный анализ результатов лабораторного тестирования, с учетом клинической реализации в виде ранней (до 34 нед. гестации) и поздней ПЭ, тяжелых форм ПН и физиологической гестации, выявил более ранние (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. Было сделано заключение: реализация ранней ПЭ тесно патогенетически связана со структурно-функциональными нарушениями в ФПК с ранних сроков гестации, а поздняя ПЭ больше связана с альтерацией на последующих этапах беременности (в том числе в ФПК), обострением ЭГП, синергическим действием других акушерских осложнений. Данное заключение не противоречит данным, представленным в отечественной и зарубежной литературе (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В., Андреева М.Д., 2013; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Steegers E.A., von

Dadel szen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R., 2010).

Женщинам I (основной) группы в нашем исследовании до начала превентивной терапии на этапе догестационной подготовки (за 2-3 месяца до планируемой беременности) и на ранних сроках беременности (в сроке 6-11 нед.), что зависело от времени включения женщины в исследование, для дифференцированного подхода к выбору профилактического агента проводили определение исходного состояния тромбоцитарного звена, уровня магния в сыворотке крови и эритроцитах, концентрации эндогенного углекислого газа, анализировали данные акушерского анамнеза и информацию об отце будущего ребенка. Целенаправленным отбором в Ia подгруппу нами были отнесены беременные с исходными нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза: в сроке 6-11 нед. гестации среднее количество тромбоцитов составило 201 ± 8 тыс/мм³, среднее количество адгезированных тромбоцитов - $48,1 \pm 4,1$ тыс., средний процент адгезированных тромбоцитов - $26,3 \pm 1,8\%$, средний индекс адгезии - $1,26 \pm 0,04$, среднее значение МААТ - $39,8 \pm 3,6\%$. Эти значения имели достоверные отличия ($p < 0,05$) в сравнении с женщинами с физиологической гестацией (количество тромбоцитов – $236,0 \pm 12$ тыс/мм³, количество адгезированных тромбоцитов - $33,9 \pm 3,4$ тыс, процент адгезированных тромбоцитов - $20,9 \pm 2,1\%$, индекс адгезии - $1,15 \pm 0,03$, МААТ - $24,2 \pm 2,6\%$). В подгруппу Ib целенаправленным отбором были включены женщины с дефицитом магния как в сыворотке крови ($0,69 \pm 0,04$ ммоль/л), так и эритроцитарного ($1,45 \pm 0,12$ ммоль/л). Содержание магния было достоверно ниже ($p < 0,05$) относительно группы контроля: сывороточного – в 1,5 раза ($1,04 \pm 0,05$ ммоль/л), эритроцитарного - в 1,6 раза ($2,25 \pm 0,11$ ммоль/л). К подгруппе Iv нами были отнесены беременные с дефицитом эндогенного углекислого газа ($5,1 \pm 0,04$ об.%): среднее значение его концентрации в данной подгруппе ниже, чем в группе контроля ($6,7 \pm 0,02$ об.%), в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Далее, с учетом результатов лабораторного исследования и других факторов риска нарушенного формирования ФПК (согласно прогностической шкале тяжелых форм ПН), беременным высокого риска персонализировано проводился дифференцированный подбор профилактического агента для превентивной терапии ПЭ: в Ia подгруппу были включены 75 женщин, которые, в связи с наруше-

нием с ранних сроков беременности сосудисто-тромбоцитарного звена, получали низкие дозы ацетилсалициловой кислоты - 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. с интервалами между курсами профилактического лечения по 5 недель; в Ib подгруппу вошли 72 женщины с исходным магни-дефицитным состоянием, получавшие профилактическую терапию, состоящую из приема препарата магния (Магне-В6) в периконцепционном периоде (47 женщин - 65,3%): первые 2 недели в насыщающей дозировке по 6 табл/сутки, в последующем - в поддерживающей дозировке по 2 табл/сутки, *per os*, во время еды; а затем в антенатальном периоде в течение 3 курсов по 6 недель: первый курс - в 8-13 нед. (первые 2 недели в насыщающей дозировке по 6 табл/сутки, в последующем - в поддерживающей дозировке по 2 табл/сутки, *per os*, во время еды); второй и третий курс - в 18-23 нед. и в 28-33 нед. (аналогично первому курсу); в Iv подгруппу мы целенаправленным отбором включили 77 женщин с исходным дефицитом эндогенного карбогена и наличием факторов, предрасполагающих к снижению чувствительности дыхательного центра к углекислому газу, которые применяли регулируемые дыхательные тренировки (карбогенопрофилактика) путём дыхания через аппарат В.Ф.Фролова ТДИ-01 в течение 30 минут 1 раз в сутки после пробуждения, натошак, за столом, дыхание только через рот; в период прегравидарной подготовки (48 женщин - 62,3%): ежедневно по указанной методике, до момента подтверждения беременности, далее в антенатальном периоде проводилось 4 курса с интервалом по 4 недели с 8 нед. по 11 нед., с 16 нед. по 19 нед., с 24 нед. по 27 нед., с 32 нед. по 35 нед. беременности; в Ig подгруппу вошли 78 женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором, получавшие с профилактической целью в период прегравидарной подготовки (63 женщины - 80,8%) гестаген дидрогестерон (Дюфастон) с 11 по 25 день каждого цикла по 10 мг 2 раза в день до момента подтверждения беременности, далее прием препарата продолжался в антенатальном периоде - с 6 нед. по 20 нед. беременности гестаген дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день, *per os*, независимо от приема пищи (с 17 нед. в течение 4 недель по 10 мг 1 раз в день

— для постепенного снижения дозы препарата согласно рекомендациям производителя), затем применялся ангиопротектор диосмин (Флебодиа 600) по 600 мг 1 раз в день, *per os*, натощак, с 21 нед. по 26 нед. и с 31 нед. по 36 нед. гестации; в Id подгруппу вошла 71 женщина, отказавшиеся от каких-либо профилактических мероприятий.

Ретроспективный анализ результатов динамического исследования тромбоцитарного звена в сроки 18-24 нед. и 28-34 нед. у беременных Ia подгруппы, получавших с превентивной целью в отношении реализации ПЭ низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, показал достоверное улучшение состояния тромбоцитарного звена: у женщин с наличием эффекта от проводимого профилактического лечения ($n=52$) количество тромбоцитов в сроке 18-24 нед. было достоверно больше ($p<0,05$), чем у беременных без превентивного лечения (Id подгруппа), у женщин с реализацией ранней ПЭ ($n=2$) показатель составил 204 тыс./мм^3 и 199 тыс./мм^3 , с поздней ПЭ ($n=21$) - $205 \pm 6 \text{ тыс./мм}^3$, что было достоверно меньше ($p<0,05$), чем у женщин с физиологической гестацией ($233 \pm 13 \text{ тыс./мм}^3$). Адгезивные свойства тромбоцитов в сроке 18-24 нед. гестации имели достоверные отличия ($p<0,05$) как относительно женщин, отказавшихся от превентивных мер, так и относительно женщин группы контроля. МААТ у беременных с реализацией ПЭ Ia подгруппы, в сроке 18-24 нед. составила $37,9 \pm 1,3\%$ и имела достоверное отличие ($p<0,05$) лишь относительно II группы женщин с физиологической гестацией ($33,6 \pm 1,4\%$). В сроке 28-34 нед. гестации показатели, характеризующие состояние тромбоцитарного звена, у беременных Ia подгруппы, на фоне проводимой превентивной терапии, достоверно отличались лишь от подгруппы беременных, отказавшихся от превентивных мероприятий (Id подгруппа). Это доказывает эффективность низких доз ацетилсалициловой кислоты в качестве профилактического агента у беременных высокого риска с исходными нарушениями в тромбоцитарном звене. Полученные на этом этапе результаты соответствуют данным как российских, так и зарубежных авторов: профилактическая эффективность низких доз ацетилсалициловой кислоты в отношении ПЭ была показана в работах В.Н. Серова (2014), И.С. Липатова и соавт. (2015), P. Villa, E. Kajantie, K.

Räikkönen, A.K. Pesonen (2013), L. Mihael (2014).

Контроль динамики изменений уровня сывороточного магния в сроке 18-24 нед. показал следующую закономерность: беременные, получавшие с превентивной целью препарат магния, с клинической результативностью профилактических мероприятий в отношении ПЭ (n=48), имели значения уровня магния близкие к показателям группы контроля ($p>0,05$); у женщин с реализацией ПЭ (n=24) и тяжелых форм ПН (n=34) уровень сывороточного магния имел достоверные отличия ($p<0,05$) как от показателей беременных группы контроля, так и от показателей женщин Iд подгруппы, отказавшихся от профилактического лечения. Значения уровня эритроцитарного магния в сроках 18-24 нед. и 28-34 нед. у беременных Iб подгруппы с реализовавшимися тяжелыми формами ПН (n=34) имели единую направленность изменений и составили соответственно указанным срокам беременности - $1,9\pm0,12$ ммоль/л и $1,81\pm0,11$ ммоль/л; у беременных с ранней ПЭ (n=4) - $1,68\pm0,11$ ммоль/л и $1,67\pm0,10$ ммоль/л соответственно; с поздней ПЭ (n=20) – $1,74\pm0,13$ ммоль/л и $1,74\pm0,12$ ммоль/л. Данные значения достоверно отличаются только от значений группы контроля ($p<0,05$), что свидетельствует о значимости уровня эритроцитарной концентрации магния как прогностического показателя. Полученные результаты совпали с научной точкой зрения ряда авторов (Джобава Э.М., Ильина И.Ю., Чикишева А.А. и соавт., 2012; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., 2012; Дадак К., 2013; Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. и соавт., 2014; Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Ueda A., Kondoh E., Kawasaki K. et al., 2015).

Динамическая оценка уровня эндогенного углекислого газа у беременных Iв подгруппы, применявших в профилактических целях курсовую ежедневную тренировку легкой гиперкапнией, при эффективности проведенных мероприятий показала, что уже с 18-24 нед. (после двух курсов регулируемых дыхательных тренировок) средняя концентрация эндогенного карбогена соответствовала норме и составила $6,0\pm0,08$ об.%, а в сроке 28-34 нед. (в течение четвертого курса) составила $7,1\pm0,07$ об.%, что превышает значение группы контроля в 1,2 раза. Эти данные доказывают компенсацию дефицита эндогенного углекислого газа уже после

второго курса карбогенопрофилактики: положительная ассоциативная связь с клинической эффективностью профилактической карбогенотерапии высокая ($k=0,96$). Анализ неудач профилактики ПЭ в данной подгруппе ($n=15$) показал, что все случаи реализовавшейся ПЭ касаются наблюдений без периконцепционной подготовки. Полученные результаты подтвердили значимость исходного дефицита эндогенного карбогена, сохраняющегося на ранних сроках гестации, в отношении формирования структурно-функциональных нарушений ФПК и показали, что нормализация содержания эндогенного карбогена в крови беременных лишь к концу второй волны инвазии трофобласта (18-24 нед.), не позволяет полностью исключить развитие тяжелых форм ПН, а также ранней и поздней ПЭ. 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 течение гестации. В литературе мы не встретили упоминаний о применении карбогенотерапии в качестве превентивного агента в отношении реализации ПЭ, но в научных работах встречается информация о ее способности повышать степень деоксигенации гемоглобина, нормализовывать клеточный метаболизм, стабилизировать буферную систему крови, повышать энергообеспечение клеток, расслаблять гладкую мускулатуру, позитивно влиять на сосудистый эндотелий, нормализовывать реактивность иммунокомпетентных клеток (Бутейко К.П., 1999; Фролов В.Ф., 1999; Кустов Е.Ф., Кустов Д.Е., 2007; Amiel-Tison C., Cabrol D., Denver R.J., 2004; Lermuzeaux M., Merik H., Sauneuf B. et al., 2015), что объясняет механизмы профилактики тяжелых осложнений гестации, согласуется с полученными нами результатами.

Лабораторное тестирование беременных высокого риска по тяжелым формам ПН в сроке 6-11 нед. показало, что из 19 лабораторных показателей 13 уже отреагировали изменениями. Помимо нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена, магний-дефицита и сниженного уровня эндогенного карбогена, выявлены активация маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (ФН), угнетение показателей клеточной пролиферации и ангиогенеза (ФРП), модуляции им-

мунного ответа (РАРР-А), а также изменение общего реактивного потенциала организма беременных (ИСЛК, ИА), что обосновывает применение превентивных мероприятий с ранних сроков гестации. Анализ динамического лабораторного тестирования в сроках 18-24 нед., 28-34 нед. (19 показателей) показал характерные результаты. У женщин Ia подгруппы, применяющих с превентивной целью низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, в сроке 18-24 нед. показателей со значимыми отклонениями от физиологической нормы было 2 (ЦЭК, ФНО α), а 15 занимали промежуточное значение между Id подгруппой и II группой (контроля); в сроке 28-34 нед. показателей, которые имели бы отличия лишь относительно группы контроля, отмечено не было, но 5 показателей (Л CD95+, ФНО α , ФРП, сывороточный магний, эритроцитарный магний) имели промежуточные значения – с достоверными отличиями как от Id подгруппы, так и от группы контроля ($p < 0,05$). Данная динамика лабораторных тестов показывает возможности превентивного влияния низких доз ацетилсалициловой кислоты на патогенетически значимые в отношении формирования ПЭ и тяжелых форм ПН показатели гомеостаза, количественные значения которых свидетельствуют о соответствии «норме компенсированной патологии» и, по ряду параметров, об отсутствии полной компенсации в случае реализации осложнений беременности, а при эффективности профилактического воздействия - о соответствии «норме беременности» (Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014).

У беременных Ib подгруппы в сроке 18-24 нед. из 19 показателей 4 показателя (ЦЭК, ФНО α , ПАМГ, ФРП) были достоверно отличны от группы контроля, 14 - относительно группы женщин с физиологической гестацией и группы беременных высокого риска, отказавшихся от превентивных мер ($p < 0,05$), 1 (сывороточный магний) – лишь относительно подгруппы Id ($p < 0,05$); в сроке 28-34 нед. 11 параметров занимали промежуточное положение ($p < 0,05$), а 7 – были достоверно отличны лишь от беременных Id подгруппы, 1 показатель (РАРР-А) в сравниваемых подгруппах достоверно не отличался. Следует констатировать, что при исходном магний-дефицитном состоянии и применении препарата магния (Магне-В6) в качестве профилактического агента, коррекция отклонений гомеостаза менее результативна, чем в других подгруппах сравнения, что подтверждает-

ся большим количеством показателей, отклоняющихся от «нормы беременности».

У беременных Iв подгруппы, применявших с профилактической целью карбогенотерапию, анализ динамического лабораторного контроля показал: из 19 исследованных показателей в сроке 18-24 нед. – 11 (общий IgE, ФН, ПАМГ, ПЩФ, количество тромбоцитов, количество адгезированных тромбоцитов, процент адгезированных тромбоцитов, индекс адгезии, МААТ, сывороточный магний, эритроцитарный магний), в сроке 28-34 нед. – значения всех 19 тестов не были достоверно отличны от таковых в группе контроля ($p>0,05$). Это свидетельствует о значительном положительном влиянии на гомеостаз беременных высокого риска физиологического содержания эндогенного углекислого газа, что подтверждает роль эндогенного карбогена как универсального профилактического агента.

У беременных Iг подгруппы, на фоне превентивной терапии путем последовательного применения гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина из 19 исследованных показателей были достоверно отличны только от группы контроля в сроке 18-24 нед. – 1 (ЦЭК), в сроке 28-34 нед. таких показателей не выявлено ($p<0,05$). Следовательно, несмотря на выраженную исходную альтерацию эмбрио(фето)плацентарной системы (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, иммунологическая нетолерантность матери к плодному яйцу), выбранный метод превентивного лечения в данной подгруппе показал значимое коррекционное влияние на пусковые механизмы патологического течения гестации у беременных высокого риска.

В нашем исследовании был проведен математический анализ методов лабораторного тестирования беременных с применением тестов клинической эпидемиологии для выявления наиболее оптимального диагностического комплекса контроля эффективности превентивного лечения, в ходе которого были выделены группы маркеров, характеризующих разные звенья патогенеза ПЭ. В результате высокую прогностическую значимость показал диагностический комплекс, включающий тесты на определение ЦЭК, ФН, Л CD95+, ПАМГ, МААТ ($Se=92,1\%$, $Sp=90,6\%$, $+PV=89,7\%$, $-PV=96,8\%$, $P=92,2\%$). Следовательно, предикторами за 4-6 нед. до манифестации ПЭ 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 - $40,1 \pm 1,8\%$. Полученные данные позволили нам рекомендовать необходимый минимум тестов с наибольшей диагностической значимостью: ЦЭК, ФН, ПАМГ; при возможности углубленной диагностики оптимальный диагностический комплекс должен включать: ЦЭК, ФН, ПАМГ, Л CD95+, МААТ.

Анализ частоты реализации осложнений гестации у беременных группы высокого риска по декомпенсированной ПН, с учетом использованного метода профилактической терапии в отношении ПЭ, показал: ранний токсикоз имел высокую частоту встречаемости во всех подгруппах, но наименьшая частота отмечалась среди женщин Ib и Ig подгрупп, получавших на прегравидарном этапе и с ранних сроков беременности превентивную карбогенотерапию и гестаген дидрогестерон; угроза прерывания беременности встречалась во всех подгруппах среди беременных высокого риска по декомпенсации ПН, однако, в подгруппах Ia, Ib, Iv, Ig данная патология отмечалась реже в 2,1, 2,4, 2,8 и 2,6 раза соответственно, по сравнению с беременными Id подгруппы ($p < 0,05$); анемия беременных несколько реже отмечалась у женщин Iv подгруппы ($15,6 \pm 2,3\%$ против $29,6 \pm 3,4\%$ в Id подгруппе), что подтверждает стимуляцию эритропоэза применяемой превентивной карбогенотерапией; ПОНРП встретила лишь в Id подгруппе и составила 2,6% (2), оба наблюдения диагностировались у женщин с тяжелой ПЭ; частота преждевременного прерывания беременности (индуцированные в связи с реализацией ПЭ самопроизвольные преждевременные роды) среди женщин, применявших различные методы превентивного лечения, была достоверно отлична ($p < 0,05$) от Id подгруппы ($53,5 \pm 5,7\%$ - 38 наблюдений) и составила в Ia подгруппе - $32,0 \pm 3,5\%$ (24 наблюдения), в Ib - $41,7 \pm 4,2\%$ (30 наблюдений), в Iv - $20,8 \pm 2,8\%$ (16 наблюдений), в Ig подгруппе - $24,4 \pm 3,0\%$ (19 наблюдений).

Анализ гестационных и перинатальных исходов у женщин высокого риска по нарушенному формированию ФПК показал эффективность дифференцированного подхода к выбору профилактического агента в отношении ПЭ. Сравнительная оценка исходов беременностей у женщин, применявших персонафицированное

профилактическое лечение, с исходами у беременных, отказавшихся от профилактических мер, показала достоверные отличия по частоте реализации ПЭ, ПН, ЗРП, ХГП, по степени тяжести данных осложнений и срокам их манифестации ($p < 0,05$).

Согласно литературным данным, в общей популяции беременных женщин частота ПЭ составляет 8-16%, в группах высокого риска по развитию ПЭ - от 30 до 80% (Милованов А.П., Кириченко А.К., 2010; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В., Андреева М.Д., 2013; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014; Pennington K.A., Schlitt J.M., Jackson D.L. et al., 2012). Нами проводился анализ частоты развития ПЭ у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН, которая существенно отличалась, в зависимости от использованного превентивного агента, и составила в Ia подгруппе – $30,7 \pm 3,5\%$ (23 наблюдения), что в 1,7 раза реже, чем в Id подгруппе; в Ib – $33,3 \pm 3,7\%$ (24 наблюдения), что 1,6 раза реже, чем в Id подгруппе; в Iv – $19,5 \pm 2,7\%$ (15 наблюдений), что в 2,7 раза реже, чем в Id подгруппе; в Ig – $23,1 \pm 2,8\%$ (18 наблюдений), что реже в 2,3 раза, чем в Id подгруппе; в Id - $52,1 \pm 5,6\%$ (37 наблюдений). Причем, наиболее часто – $19,7 \pm 2,5\%$ - тяжелые формы ПЭ реализовались в Id подгруппе – среди женщин, отказавшихся от превентивных мероприятий, это чаще по сравнению с подгруппами Ia ($8,0 \pm 1,8\%$), Ib ($11,1 \pm 2,0\%$), Iv ($1,3\%$), Ig ($3,9 \pm 1,3\%$) в 2,5, 1,8, 15,2, 5,2 раза соответственно ($p < 0,05$). Подчеркнем, что в большинстве наблюдений, при отсутствии профилактических мероприятий (Id подгруппа), тяжелая ПЭ имела ранние сроки реализации (до 34 нед.) – 15,5% против 4,2% (после 34 нед. гестации). Минимальная частота реализации ранней ПЭ отмечена в подгруппе женщин, использовавших с профилактической целью карбогенотерапию (Iv подгруппа), и составила 1,3% (1 наблюдение), что в 4,1, 6,4, 2,0, 28,2 раза реже, чем в Ia, Ib, Ig, 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 ($36,6 \pm 5,1\%$), отказавшихся от каких-либо профилактических мероприятий. Следовательно, персонифицировано 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 ХПН 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 ($p < 0,05$). Частота ранних преждевременных и преждевременных родов в подгруппах сравнения составила соответственно: Ia - $2,7 \pm 1,1\%$ и $29,3 \pm 3,4\%$ (всего – 32,0%); Ib - $5,6 \pm 1,5\%$ и $36,1 \pm 3,8\%$ (всего – 41,7%), Iv - $1,3\%$ и $19,5 \pm 2,8\%$ (всего – 20,8%), Ig - $1,3\%$ и $23,1 \pm 2,8\%$ (всего – 24,4%), Id - $15,5 \pm 2,3\%$ и $38,0 \pm 3,9\%$ (всего – 53,5%), то есть раннее прерывание беременности было в 1,7, 1,3, 2,6, 2,2 – раз реже в подгруппах Ia, Ib, Iv, Ig по сравнению с Id подгруппой.

В подгруппах беременных, получавших превентивное лечение, соотношение плановых и экстренных операций составило 2,3:1 (70% и 30% соответственно), что свидетельствует о более частом прогрессировании степени тяжести ПЭ и ПН в Id подгруппе. При этом в Id подгруппе соотношение плановых и экстренных операций составило 1:1,3 (44,4% и 55,6%) соответственно.

Исследование лабораторно-инструментальных показателей, составляющих диагностические критерии ПЭ и позволяющих объективизировать состояние ФПК (уровни АД и суточной потери белка; количество общего белка, уровень креатинина и триглицеридов в крови; результаты балльной ультразвуковой оценки ФПК; частота и степень выявленных нарушений при УЗДГ и КТГ, общая оценка по комплексной балльной шкале с расчетом итогового показателя). УЗИ ФПК с балльной оценкой максимальных изменений по 7 параметрам (Кузнецов М.И. и соавт., 2000) показало, что наиболее неблагоприятные результаты оценки состояния ФПК (наименьшее количество баллов по диагностической шкале) наблюдалось в подгруппе беременных, отказавшихся от превентивной терапии (Id подгруппа), среднее значение на одну беременную женщину с реализацией ПН составило 3,3 балла, что меньше аналогичного показателя в сравнении с Ia, Ib, Iv, Ig подгруппами в 1,4, 1,2, 2,0 и 1,8 раза соответственно. В соответствии с комплексной балльной шкалой оценки степени тяжести ХПН с расчетом итогового показателя, показатели ультразвуковой оценки по подгруппам Iv и Ig имеют значения, соответствующие 1 баллу, а показатели Ia и Ib подгрупп – значения, соот-

ветствующие 2 баллам, что свидетельствует о более выраженных отклонениях в состоянии ФПК в Ib и Ia подгруппах. Анализ результатов УЗДГ МППС показал, что среди женщин, использующих превентивную терапию, нарушения кровотоков и степень их тяжести в меньшей степени были выражены у беременных, применявших превентивную карбогенотерапию (10,4% - Ib подгруппа), также низкая частота отмечалась среди женщин с последовательным приемом гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина (17,9% - Ig подгруппа). Чаще всего среди женщин, применявших превентивную терапию, нарушение кровотоков было зафиксировано у беременных, использовавших препарат магния (37,5% - Ib подгруппа). При рассмотрении полученных результатов согласно комплексной балльной шкале с расчетом итогового показателя, применяемой нами для диагностики ПН и степени ее тяжести, выявлено, что в Ib и Ig подгруппах подавляющее большинство результатов обследования ФПК с применением УЗДГ соответствовало 0-1 баллам, в подгруппах Ia и Ib – 1-3 баллам, что подтверждает более выраженное нормализующее действие на кровоток в МППС эндогенного карбогена, дидрогестерона и диосмина. Анализ полученных данных КТГ по РСССП и ИПСП показал, что наиболее эффективным в отношении внутриутробного состояния плода явился метод превентивной карбогенотерапии, в подгруппе Ib частота выявленной патологии плода была меньше, чем у беременных Id подгруппы, - в 6,4 раза ($p < 0,05$). Следующий по результативности в отношении состояния плода - профилактический метод, заключающийся в последовательном приеме гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина, патология плода в Ig подгруппе выявлена в 5,0 раз реже, чем у беременных без превентивной терапии ($p < 0,05$). Частота нарушенного состояния плода у беременных, применявших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (Ia подгруппа), была в 2,7 раза ниже, чем в подгруппе без профилактических мероприятий ($p < 0,05$). Минимальная результативность профилактического лечения отмечена у женщин, принимавших препарат магния (Ib подгруппа), - патология плода диагностирована в 2,3 раза реже, чем у беременных Id подгруппы ($p < 0,05$). Следовательно, фетопротекторное действие профилактических мероприятий было оказано в разной степени в

зависимости от выбранного превентивного агента. В соответствии с комплексной балльной шкалой оценки степени тяжести ХПН с расчетом итогового показателя, показатели КТГ (РСССП, ИПСП) в Ia, Ib, Iv, Ig подгруппах соответствовали в среднем 0-1 баллам, а в Id подгруппе – в среднем 2 баллам.

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 - $28,0 \pm 3,4\%$, $31,9 \pm 3,4\%$, $10,4 \pm 1,9\%$, $12,8 \pm 2,2\%$, $69,0 \pm 7,3\%$ соответственно. Асфиксия у новорожденных от матерей, которым в антенатальном периоде была проведена превентивная терапия, имела место только легкой и средней степени тяжести, ее частота была достоверно ниже ($19,3 \pm 2,8\%$), 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 высокого риска, отказавшихся от профилактического лечения, и составило $11,3\%$ (8 наблюдений), при этом в подгруппах с превентивным лечением гипоксически-ишемическое поражение ЦНС составило $1,9 \pm 0,5\%$. Нарушение адаптации в раннем неонатальном периоде встречалось во всех подгруппах, причем, 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 – в $5,3\%$ (4 наблюдения), в Ib – в $8,3\%$ (6), в Iv – $2,6\%$ (2), Ig – в $2,6\%$ (2). Лучшие результаты при оценке плодово-плацентарного, масса-ростового коэффициентов и уровня компенсаторных реакций в плаценте ($6,1 \pm 0,4$, $65,6 \pm 2,9$, $72,4 \pm 4,1$ соответственно) отмечены в подгруппе с превентивной карбогенотерапией. Близким по результатам был метод превентивной терапии с последовательным приемом гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина ($5,8 \pm 0,3$, $64,9 \pm 2,2$, $69,1 \pm 5,1$ - соответственно плодово-плацентарному, масса-ростовому коэффициентам и уровню компенсаторных реакций в плаценте). Несколько худшие результаты при оценке дан-

ных показателей показал метод, заключающийся в приеме низких доз ацетилсалициловой кислоты, - $5,5 \pm 0,3$, $62,6 \pm 2,1$, $52,3 \pm 6,2$ - соответственно. Минимальные количественные характеристики получены в подгруппе с применением препарата магния - $5,4 \pm 0,3$, $61,3 \pm 1,9$, $43,6 \pm 5,3$ - соответственно. В целом, полученные данные показали эффективность дифференцированного подхода к выбору метода превентивной терапии ПЭ у беременных высокого риска. Суммируя результаты проведенного исследования и литературные данные, эффективность апробированных методов мы объясняем механизмами действия превентивных агентов – рис. 26, 27, 28, 29.

Проведенный нами корреляционный анализ между сроками клинической манифестации, степенью тяжести ПЭ и результатами динамического лабораторно-инструментального исследования женщин высокого риска показал, что, относительно прогнозирования реализации ПЭ, выявлена сильная положительная корреляционная связь с такими показателями, как ЦЭК ($k=0,91$), ФН ($k=0,93$), Л CD95+ ($k=0,84$), ПАМГ ($k=0,89$), МААТ ($k=0,92$), сильная отрицательная связь с концентрацией эритроцитарного магния ($k=-0,82$), содержанием эндогенного карбогена в смешанной крови ($k=-0,84$). Сильная положительная связь выявлена между степенью тяжести ПЭ и уровнями общего IgE ($k=0,89$), ЦЭК ($k=0,90$), ФН ($k=0,94$), Л CD95+ ($k=0,86$), ФНО α ($k=0,85$), ПАМГ ($k=0,88$), МААТ ($k=0,94$), сильная отрицательная связь – с содержанием эндогенного карбогена в крови ($k=-0,85$). Проведенный математический анализ позволил рассматривать полученные данные в качестве подтверждения возможности прогнозирования ПЭ и ее тяжелого течения с применением лабораторного мониторинга (диагностически значимый комплекс - ЦЭК, ФН, Л CD95+, ПАМГ, МААТ) у беременных с превентивными мероприятиями и без них, а также возможности параклинического контроля эффективности профилактики таких тяжелых осложнений гестации, как ПЭ и тяжелые формы ПН.

Результаты, полученные в ходе исследования, а также литературные данные (Липатов И.С., 1996; Савельева Г.М., Баринев С.В., Рогова Е.В., 2012; Сухих Г.Т. Ванько Л.В., 2012; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., 2012; Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобав Э.М., 2014; Сидорова И.С. Никитина Н.А., 2014;



Рис. 26. Механизм действия превентивной карбогенотерапии в отношении ПЭ.

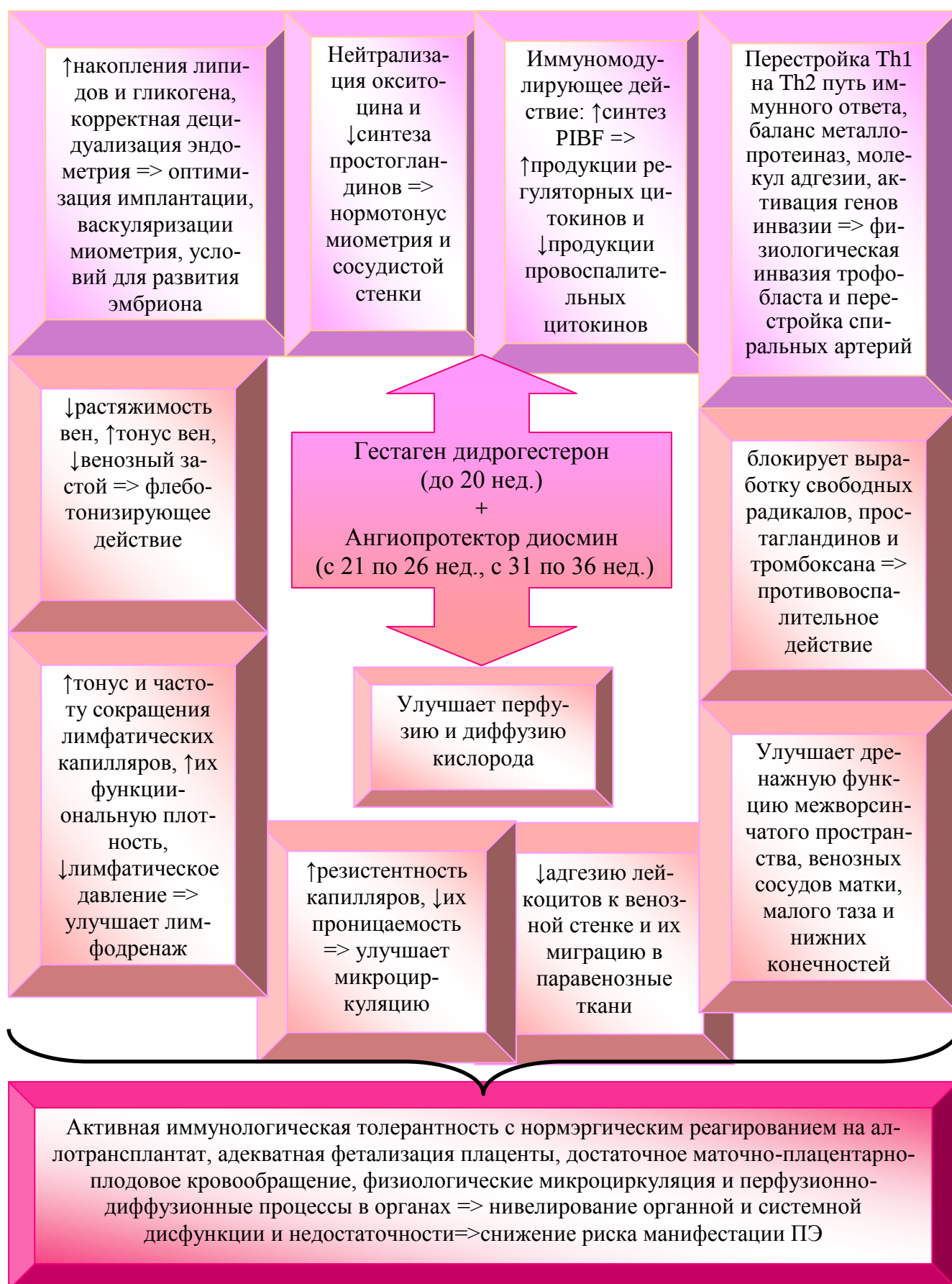


Рис. 27. Механизмы профилактики ПЭ методом последовательного применения дидрогестерона и диосмина.

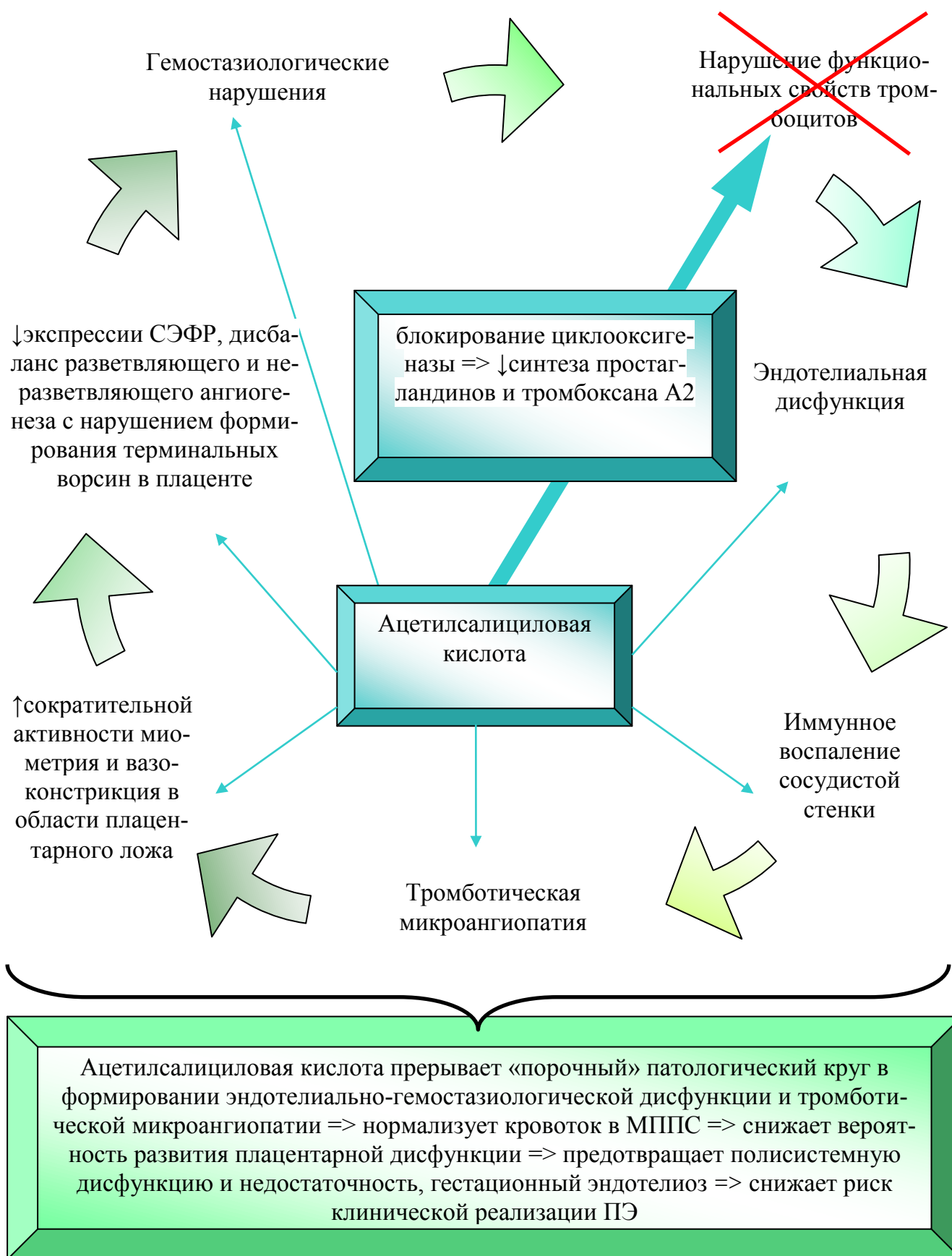


Рис. 28. Механизм профилактического действия ацетилсалициловой кислоты в отношении ПЭ.

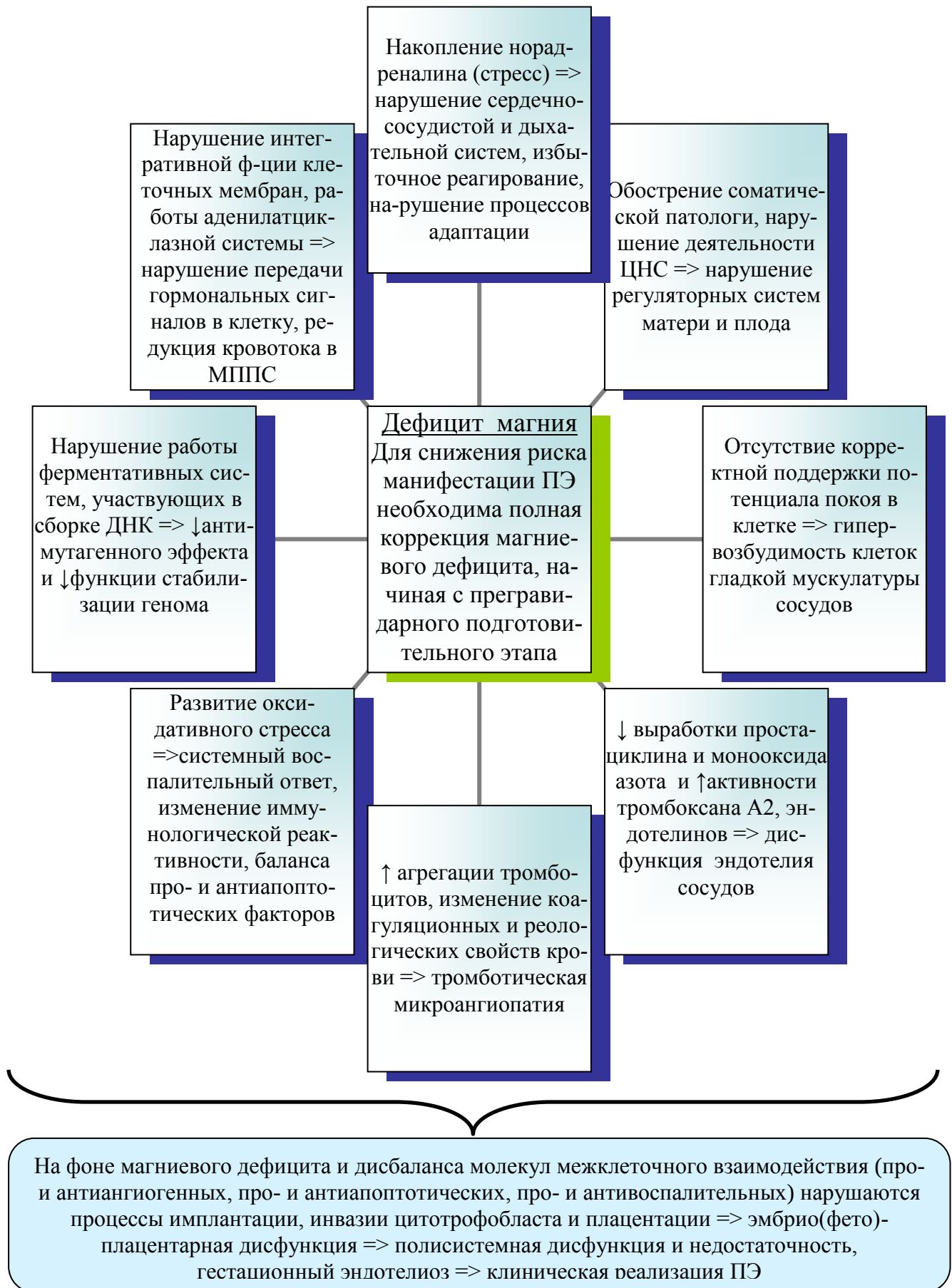


Рис. 29. Механизм реализации ПЭ у беременных с магниевым дефицитом.

Pennington K.A., Schlitt J.M., Jackson D.L. et al., 2012) позволили нам предложить алгоритм персонифицированного подбора профилактического агента у беременных с высоким риском развития ПЭ и декомпенсированной ПН – рис. 30.

Поскольку оценка эффективности профилактических мероприятий в отношении ПЭ у беременных группы высокого риска в ходе их проведения, как правило, вызывает значительные затруднения (разнонаправленность изменений результатов лабораторно-инструментального контроля, разная динамика количественных показателей при различных исходных состояниях и выбранных профилактических агентах, отсутствие единых критериев результативности превентивного лечения на доклинической стадии), в нашем исследовании 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 оценки риска для повышения точности и стандартизации прогноза ПЭ в клинической группе высокого риска по тяжелым формам ПН, получающих превентивное лечение. В модели представлены наиболее значимые предикторы ПЭ, выделенные в результате лабораторно-инструментального обследования, направленные на оценку МППС. Как показало исследование, системные изменения (ЦЭК, ФН, МААТ) и структурно-функциональные нарушения ФПК (ПАМГ, Л CD95+, УЗИ, УЗДГ, КТГ, ЗРП) являются патогенетически связанными с ПЭ. Практическая проверка качества прогностической модели по факту клинической реализации ПЭ у всех обследованных беременных обнаружила высокий коэффициент детерминации $R_1=0,8954$, свидетельствующий о высокой достоверности предлагаемой модели ($R=93,2\%$), которая вполне может быть использована в широкой врачебной практике.

В нашем исследовании проводилась оценка эффективности сравниваемых методов превентивной терапии в отношении реализации ПЭ с использованием стандартов доказательной медицины (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012), которая показала высокую профилактическую эффективность разработанных нами методов, основанных на применении, с периода прегравидарной подготовки или ранних сроков беременности, профилактической карбогенотерапии или про-

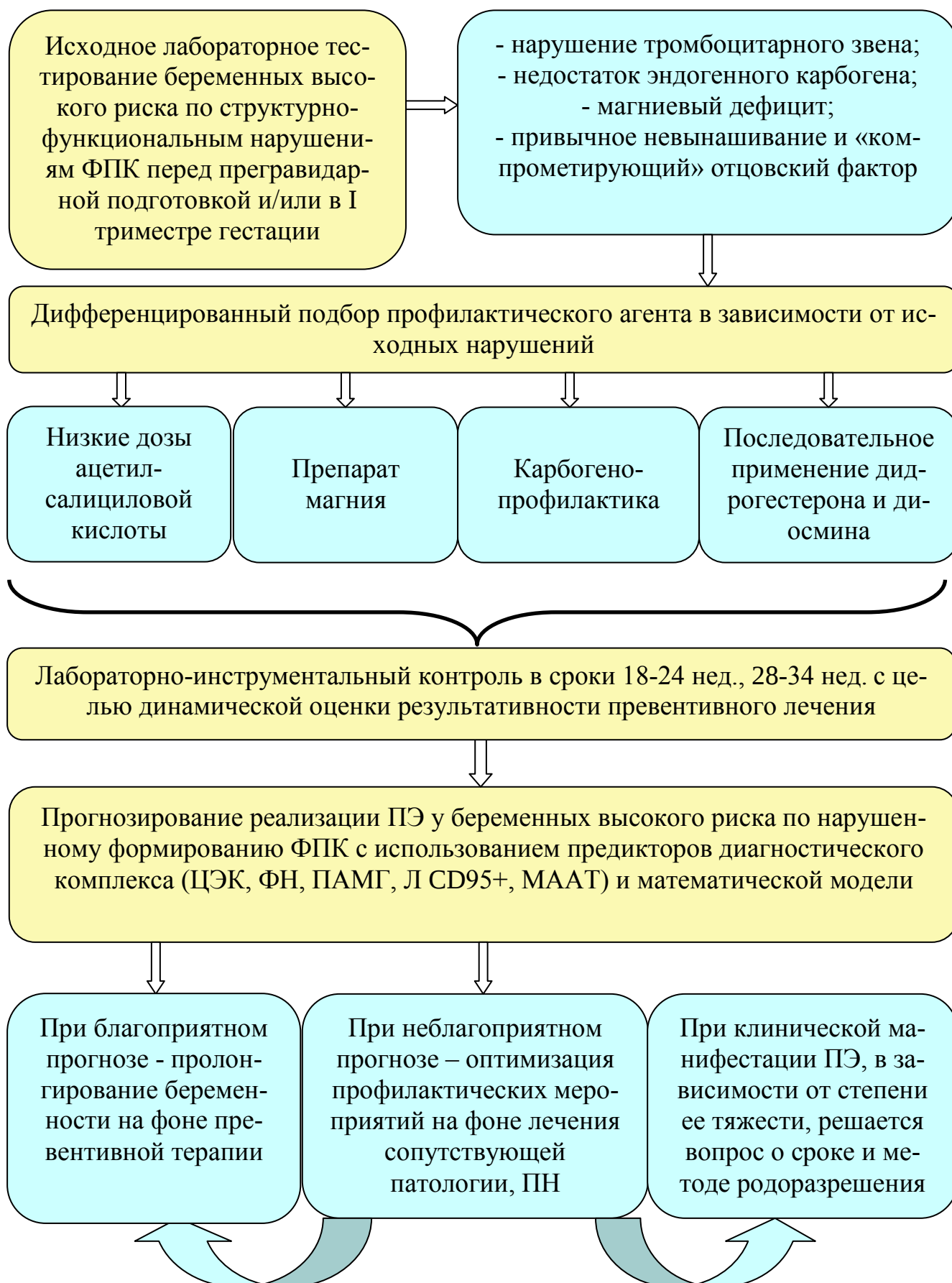


Рис. 30. Алгоритм персонализированного подбора профилактического агента у беременных с высоким риском развития ПЭ и декомпенсированной ПН.

гестагена дидрогестерона с последующим назначением ангиопротектора диосмина. В отношении реализации ПЭ стандарт ЧБНЛ в подгруппах с различными превентивными методами (относительно Id подгруппы) составил: в Ia - 4,7 (95% ДИ 4,0-5,4), Ib - 5,3 (95% ДИ 4,7-5,9), Iv - 3,1 (95% ДИ 2,6-3,6), Ig - 3,4 (95% ДИ 2,8-4,0); стандарт ОШ: в Ia - 2,5 (95% ДИ 2,1-2,9), Ib - 2,2 (95% ДИ 1,7-2,7), Iv - 4,5 (95% ДИ 3,9-5,1), Ig - 3,6 (95% ДИ 3,1-4,2). То есть лучшие значения ЧБНЛ получены в подгруппах с превентивной карбогенотерапией (для предотвращения реализации ПЭ у 2 женщин, необходимо применить метод у 6 беременных группы высокого риска) и с последовательным применением гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина (для предотвращения реализации ПЭ у 2 женщин, необходимо применить метод у 7 беременных группы высокого риска); несколько хуже получено значение стандарта ЧБНЛ при применении низких доз ацетилсалициловой кислоты (для предотвращения реализации ПЭ у 2 женщин, необходимо применить метод у 9 беременных группы высокого риска), худшее значение стандарта ЧБНЛ получено при применении препарата магния (для предотвращения реализации ПЭ у 2 женщин, необходимо применить метод у 10 беременных группы высокого риска). Полученное значение стандарта ОШ свидетельствует, что, при назначении карбогенопрофилактики беременным высокого риска по нарушенному формированию ФПК, вероятность реализации ПЭ снижается в 4,5 раза, при последовательном применении гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина – в 3,6 раза, в то время, как при применении низких доз ацетилсалициловой кислоты – в 2,5 раза, а препарата магния – лишь в 2,2 раза. Стандарты доказательной медицины подтвердили эффективность всех апробированных методов профилактики осложненного течения беременности в группах высокого риска по нарушению формирования ФПК 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 дидрогестерона и диосмина; на третьем – применение низких доз ацетилсалициловой кислоты; на четвертом - использование препарата магния. Сниженную эффективность низких доз ацетилсалицило-

вой кислоты мы связываем с противопоказанием к ее применению в первом триместре беременности, а сниженную результативность приема препарата магния – с недостаточной результативностью восполнения исходного дефицита магния при начале профилактических мероприятий в антенатальном периоде (без догестационной коррекции магний-дефицитного состояния). Исследование показало, что периконцепционное превентивное лечение оптимизирует наиболее важные гестационные процессы – нидацию, плацентацию, этапную инвазию вневорсинчатого цитотрофобласта, что предопределяет физиологичность фетализации плаценты, перфузионно-диффузионную эффективность маточно-плацентарного кровотока.

Таким образом, использованный в нашем исследовании дифференцированный персонализированный подход к подбору превентивного агента в отношении ПЭ у беременных высокого риска по нарушенному формированию ФПК показал свою эффективность как для профилактики ПЭ, так и для патогенетически связанных с ней тяжелых форм ПН. Предложенный нами метод профилактической карбогенотерапии у беременных высокого риска с дефицитом эндогенного углекислого газа позволил снизить частоту реализации ПЭ в 2,7 раза (тяжелой ПЭ – в 15,2 раза, тяжелых форм ПН в 3,7 раза), минимизировать фармакологическую нагрузку на мать и плод; а апробированный метод последовательного приема гестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина у беременных группы высокого риска с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором снизил частоту реализации ПЭ в 2,3 раза (тяжелой ПЭ – в 5,1 раза, тяжелых форм ПН в 3,1 раза). Полученные объективные данные убедительно подтверждают важность разработанного подхода к профилактике ПЭ и ее тяжелых форм у беременных со структурно-функциональными нарушениями ФПК и позволяют широко рекомендовать предложенные методы превентивного лечения ПЭ в практическую работу учреждений родовспоможения.

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 раз-

вития 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, магниий-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 ацетилсалициловой кислоты, 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, ежедневно, до момента подтверждения беременности, 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*, натошак.

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) показателях.

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 СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЗРП – задержка роста плода
ИА – индекс аллергизации
ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови
ИФА – иммуноферментный анализ
КТГ - кардиотокография
Л CD95+ – лимфоциты с фенотипом CD95+
МААТ – максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов
МПК – маточно-плацентарный кровоток
МППС – маточно-плодово-плацентарная система
ОШ – отношение шансов
ПАМГ - плацентарный альфа1-микроглобулин
ПН – плацентарная недостаточность
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ППК – плодово-плацентарный кровоток
ПЩФ – плацентарная щелочная фосфатаза
ПЭ - преэклампсия
САД – систолическое артериальное давление
СрАД – среднее артериальное давление
СЭФР – сосудисто-эндотелиальный фактор роста
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФН - фибронектин
ФНО α – фактор некроза опухоли альфа
ФРП – фактор роста плаценты
ФПК – фетоплацентарный комплекс
ХГП – хроническая гипоксия плода

ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо пролечить для положительного эффекта

ЭГП – экстрагенитальная патология

IGF - инсулиноподобный фактор роста

IgE – иммуноглобулин E

РАРР-А - ассоциированный с беременностью протеин плазмы А

PIBF – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаева, И.Ш. Полиморфизм генов, предрасполагающих к развитию воспаления и тромбофилии, у беременных женщин с синдромом потери плода в анамнезе / И.Ш. Абаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9, № 6. – С. 82-86.
2. Абрамченко, В.В. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии / В.В. Абрамченко. – С-Пб: ЭЛБИ, 2006. – 218 с.
3. Агаджанян, Н.А. Нормальная физиология / Н.А. Агаджанян, В.М. Смирнов. – М.: Академия, 2012. – 115 с.
4. Агаркова, И.А. Синдром системного воспалительного ответа у женщин с несостоявшимся выкидышем / И.А. Агаркова, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 4-5.
5. Адамян, Л.В. Мета-анализ клинических исследований по использованию орота магния в акушерстве и гинекологии / Л.В. Адамян, О.А. Громова, И.Ю. Торшин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. - №6. – С. 100-117.
6. Айламазян, Э.К. Акушерство: национальное руководство / под редакцией Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1200 с.
7. Балтер, Р.Б. Экология и репродуктивное здоровье беременной женщины и новорожденного // Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. - №3-4. – С. 132-135.
8. Бапаева, Г.Б. Современные методы оценки состояния плода / Г.Б. Бапаева, Ж.К. Курмангали, М.Н. Tchirikov, Т.М. Укыбасова, Г.Н. Аймагамбетова, Р.С. Карбозова // Методические рекомендации. АО ННЦМД. Астана – 2011. – С. 11-15.
9. Белокриницкая, Т.Е. Цитокины в системе мать - плод при синдроме задержки развития плода / Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 5. – С. 15-27.
10. Бер, А.А. Влияние водно-дыхательного тренинга на адаптацию системы внешнего дыхания у беременных женщин / А.А. Бер, Л.В. Капилевич, Л.М. Бер // Вестник Томского государственного университета. – 2014. - №389. – С. 189-191.

11. Бобряшова, Э.В. Использование препаратов магния и малых доз аспирина при индивидуальном выборе профилактических мероприятий у беременных группы высокого риска реализации гестоза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Бобряшова. Эльвира Владимировна – Самара, 2001. – 188 с.
12. Бутейко, К.П. Метод Бутейко. Опыт внедрения в медицинскую практику / К.П. Бутейко // М: Патриот. – 1999. – С. 12.
13. Вихляева, Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии / Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 3-6.
14. Волкова, Л.В. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО / Л.В. Волкова, О.С. Аляутдинова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 126-129.
15. Газиева, И.А. Иммунопатогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь: автореф. дис. ... докт. биол. наук: 14.03.09 / Газиева. Ирина Александровна - Челябинск, 2014. – 46 с.
16. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие / А.Н. Герасимов // М. – 2007. – 480 с.
17. Гладкова К.А. Роль сенсibilизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности / К.А. Гладкова, И.В. Менжинская, Г.Т. Сухих. // Проблемы репродукции – 2007. – Т. 13, № 6. – С. 95–98.
18. Грицук, С.Ф. Механизмы системной альтерации при критических состояниях / С.Ф. Грицук, В.В. Мороз // Вестник интенсивной терапии. – 2009. - № 2. – С. 57-60.
19. Громова, О.А. Мата-анализ эффективности и безопасности применения органических солей магния в акушерской практике / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.В. Прошин [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2014. - №10. – С. 33-40.
20. Дадак, К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии / К.Дадак // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. - № 2. – С. 6-14.
21. Дворянский, С.А. Функция внешнего дыхания матери при беременности и ее коррекция в комплексе лечения фетоплацентарной недостаточности / С.А. Дворянский, Д.А. Спиридонов, В.И. Циркин // Вятский медицинский вестник. - 2004.

- № 2-4. - С. 15-18.

22. Джобава, Э.М. Факторы дисфункции эндотелия: гомоцистеин и оксид азота у беременных с гестозом на фоне сахарного диабета I типа. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты / Э.М. Джобава, Т.А. Иванова, Л.А. Хейдар [и др.] // Проблемы репродукции. – 2009. – № 3. – С. 104-109.

23. Джобава, Э.М. Особенности течения, диагностики и терапии плацентарной недостаточности при варикозной болезни / Э.М. Джобава, Н.В. Болкунова, Ю.Э. Доброхотова и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т.5. - №4. - С. 13-19.

24. Джобава, Э.М. Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности: роль магния: эффективность терапии и сочетанные эффекты / Э.М. Джобава, И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева [и др.] // Гинекология. – 2012. – № 5 (14). – С. 55-60.

25. Дозозависимое влияние фолиевой кислоты на концентрацию гомоцистеина в крови: мета-анализ рандомизированных испытаний / Сотрудничество исследователей снижения гомоцистеина // Акушерство и гинекология. – 2015. - №6.

26. Долгушина, Н.В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями / Н.В. Долгушина // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 16-19.

27. Зарипова, Л.Р. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии / Л.Р. Зарипова, Т.В. Галина, Т.П. Голикова, А.С. Гондаренко // Вестник Российского Университета Дружбы Народов, серия Медицина. – 2012. – № 6. – С. 15-22.

28. Зароченцева, Н.В. Применение Флебодиа 600 у пациенток с варикозным расширением вен малого таза и синдромом тазовых болей / Н.В. Зароченцева, Л.И. Титченко, Ю.П. Титченко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. - №3. – С. 61-64.

29. Зиганшина, М.М. Гуморальное отторжение в генезе акушерской патологии / М.М. Зиганшина, С.В. Павлович, Н.В. Бовин, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 6. – С. 3-10.

30. Иванец, Т.Ю. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности / Т.Ю. Иванец, М.Л. Алексеева, Е.А. Гончарова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. - №3. - С. 83-87.
31. Игнатко, И.В., Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с ранним токсикозом / И.В. Игнатко, Г.Г. Гониянц // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - №7 (6). – С. 25-32.
32. Кенарская, Е.Е. Патологически обоснованное использование карбогенотерапии в детской офтальмологии: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Кенарская Екатерина Евгеньевна. – Москва, 2004. – 24 с.
33. КLEMENTE, А.Х.М. Плацентарная недостаточность: современные способы прогнозирования и лечения: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01 / КLEMENTE Апумайта Хесус Мануель. - Москва, 2012. - 244 с.
34. Климов, В.А. Стадии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при осложненном течении беременности / В.А. Климов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 25-28.
35. Котельников, Г.П. Доказательная медицина: руководство для врачей / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Самара: ООО «ЦПР», 2009. – 124 с.
36. Кравченко, Н.Ф. Использование препарата Канефрон Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы / Н.Ф. Кравченко, Л.Е. Мурашко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2009.- №1.- С. 48-51.
37. Кравченко, Ю.Л. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города / Ю.Л. Кравченко, И.С. Липатов, Н.Н. Данилова [и др.] // Человек и Вселенная. – 2006. – Т. 56, №3. – С. 119-132.
38. Краснопольская, К.В. Роль гестагенов в лечении бесплодия и невынашивания беременности / К.В. Краснопольская, О.С. Горская, Д.И. Кабанова, Е.В. Крстич // Акушерство и гинекология. – 2011. - №2. – С. 21-23.
39. Краснопольский, В.И. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 87-95.

40. Кудряшова, А.В. Дифференцировка клеток памяти в популяции Т-хелперов при неосложненной беременности и преэклампсии / А.В. Кудряшова, Н.Ю. Сотникова, И.А. Панова, Л.В. Кадырова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, № 2. – С. 110-116.
41. Кузнецов, М.И. Анализ результатов 3-летнего применения шкалы определения плацентарной недостаточности и шкалы оценки реактивности сердечно-сосудистой системы плода / М.И. Кузнецов, В.Ф. Ордынский, А.Р. Васильев // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2000. – №2. – С. 113-122.
42. Кукес, В.Г. Гликопротеин Р и здоровье плода / В.Г. Кукес, Е.А. Сокова, И.В. Игнатъев [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 5. – С. 78-84.
43. Кулаков, В.И. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / В.И. Кулаков, В.Н. Серов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 384.
44. Кустов, Е.Ф. Третье дыхание / Е.Ф. Кустов, Д.Е. Кустов. – М.: Динамика, 2007. – 119 с.
45. Лахно, И.В. Новая методология изучения эффектов диосмина в перинатальной медицине / И.В. Лахно, Е.А. Баранник, А.Э. Ткачев // Здоровье женщины. – 2011. – № 10. – С. 108-111.
46. Линева, О.И. Патогенетические основы профилактики гестозов в условиях экологического неблагополучия / О.И. Линева, Ф.Н. Гимильярова, Н.В. Спиридонова // Акушерство и гинекология. – 1998. - №5. – С. 50.
47. Линева, О.И. Пути оптимизации перинатальных исходов при хронический плацентарной недостаточности / О.И. Линева, С.В. Цуркан, А.А. Лашкина // Материала V Российского Форума «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 128-129.
48. Липатов, И.С. Значение оценки концентрации провоспалительных цитокинов у беременных для прогнозирования внутриутробного инфицирования плода / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Г.В. Санталова [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. – 2008. - №8. – С. 436 – 440.
49. Липатов, И.С. Клиническая оценка иммунных проявлений повреждения сосудистой стенки при физиологической и осложненной гестозом беременности: Ав-

тореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.01 / Липатов Игорь Станиславович. – Самара, 1993. - 24 с.

50. Липатов, И.С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.01 / Липатов Игорь Станиславович. – М., 1996. – 44 с.

51. Липатов, И.С. Прогнозирование и коррекция нарушений лактационной функции с использованием видимого инфракрасного поляризованного света на этапе лактогенеза / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, М.А. Есартя // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 7, №2. – С. 30-37.

52. Липатов, И.С. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, N 1. - С. 52 - 59.

53. Липатов, И.С. Эмбриоплацентарная дисфункция – начальное звено осложненного течения последующих этапов беременности / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, И.А. Агаркова [и др.] // Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина.. – 2015. – С. 152-158.

54. Логутова, Л.С. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью / Л.С. Логутова, В.А. Петрухин, К.Н. Ахвледиани // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 45-50.

55. Лукьянова, Е.В. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности / Е.В. Лукьянова, И.Н. Волощук, А.Д. Липман [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 5-8.

56. Макацария, А.Д. Распространенность дефицита магния в популяции беременных женщин, наблюдающихся в амбулаторных условиях в женских консультациях / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012. - № 11(5). – С. 25- 35.

57. Макацария, А.Д. Патогенез и профилактика осложнений беременности, обусловленных тромботической микроангиопатией / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе,

- С.В. Акинъшина, М.Д. Андреева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2013. - №12том. - С. 63-72.
58. Макацария, А.Д. Беременность у женщин с ишемическим инсультом и тромбозом болей в анамнезе / А.Д. Макацария, С.В. Акинъшина, В.О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция, 2015. - №2. – С. 89-98.
59. Манухин, И.Б. Оптимизация комплексного лечения беременных с гестозом и фетоплацентарной недостаточностью / И.Б. Манухин, Е.В. Маркова, Р.И. Стрюк // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - №2. - С. 81-84.
60. Мельников, В.А. Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения гестоза на ранних сроках беременности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01 / Мельников Владимир Александрович. – Казань, 2000. – 56 с.
61. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод / А. П. Милованов // Монография. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
62. Милованов, А.П. Морфологическая характеристика второй волны цитотрофобластической инвазии / А.П. Милованов, А.К. Кириченко // Архив патологии. – 2010. - №1. – С. 3-6.
63. Мозговая, Е.В. Новые решения вопросов гестоза: современная классификация и комплекс профилактических мер для беременных группы риска / Е.В. Мозговая, М.С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, вып.4. - С. 3-14.
64. Мурашко, А.В. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии / А.В. Мурашко, Ш.М. Магомедова // Акушерство и гинекология. – 2012. – Спецвыпуск. – С. 18-21.
65. Одесская Т.А. К методике определения адгезивной активности тромбоцитов *in vitro* / Т.А. Одесская, Л.П. Папаян // Лабораторное дело. -1971. - №7.-С.395-398.
66. Оразмурадов, А.А. Гипербарическая оксигенация в комплексе профилактики плацентарной недостаточности / А.А. Оразмурадов, К.М. Рябцев, А.О. Горгидзе, М.Т. Хубецова // Вопросы гипербарической оксигенации. - 2008. - №2-3. - С.28-30.
67. Петрищев, Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов [и

др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. - №1. – С. 50-52.

68. Порядин, Г.В. Патофизиология: курс лекций / Г.В. Порядин // Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 209.

69. Радзинский, В.Е. Ранние сроки беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: Status Preasens, 2009. – 448 с.

70. Радзинский, В.Е. Преждевременные роды: есть ли перспективы? / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Н.П. Кирбасова, А.С. Гондаренко // Акушерство и гинекология. – 2015. - №2. – С. 99-103.

71. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: учебное пособие / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

72. Рогожина, И.Е. Перспективы применения нормобарической интервальной гипоксической тренировки в лечении фетоплацентарной недостаточности (обзор литературы) / И.Е. Рогожина, Г.Е. Махова, Е.В. Проданова // Акушерство и гинекология. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 543-549.

73. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни. Система органов дыхания. Учебное пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М: медпресс-информ. – 2015. – С. 315.

74. Савельева, И.В. Роль фактора роста плаценты в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом / И.В. Савельева, С.В. Баринов, Е.В. Рогова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. - №1. – С. 16-19.

75. Савельева, Г.М. Асфиксия доношенных новорожденных. Комплексная терапия с использованием краниоцеребральной гипотермии / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, А.А. Смирнова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 4. – С. 9-24.

76. Санталова, Г.В. Анализ соматической патологии детей, рожденных от герпес-инфицированных матерей / Г.В. Санталова, Г.Р. Валеева, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. – 2009. - №4. – С. 210 – 215.

77. Серов, В.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в практике врача акушера-гинеколога / В.Н. Серов, В.Н. Сидельникова // Методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов и врачей общей практики. – М., 2008. – 24 с.

78. Серов, В.Н. Применение Дидрогестерона (Дюфастона) во время беременности: Заключение Правления проблемы патофизиологии / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, В.Е. Радзинский // Материалы XVI межгородской конференции молодых ученых. – С-Пб: Изд-во «СПбГМУ», 2010. – С. 49-50.
79. Серов, В.Н. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1024 с.
80. Серов, В.Н. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных / В.Н. Серов, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Э.М. Джобава // Акушерство и гинекология. – 2014. - № 6. – С. 33-40.
81. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. / В.М. Сидельникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
82. Сидорова, И.С. Методы исследования при беременности и в родах. Стандартные и новые технологии: учебное пособие / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: «МЕД пресс – информ», 2005. – 128 с.
83. Сидорова, И.С. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. - № 14(5). – С. 44-49.
84. Сидорова, И.С. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в 2013 году / И.С. Сидорова, О.С. Филиппов, Н.А. Никитин, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 4. – С. 11-18.
85. Слободина, А.В. Факторы риска развития тяжелой преэклампсии / А.В. Слободина, Е.Б. Рудакова, В.Т. Долгих [и др.] // Сибирский Медицинский Журнал. – 2012. - № 5. - С. 68-71.
86. Сотникова, Н.Ю. Механизмы регуляции гуморальных иммунных реакций при синдроме задержки роста плода / Н.Ю. Сотникова // Акушерство и гинекология. – 2008. - №1. – С. 23-26.
87. Спиридонов, Д.А. Клинико-физиологические аспекты применения интервальной нормобарической гипоксической тренировки в комплексе лечения пла-

центарной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.13 / Спиридонов Дмитрий Александрович. – Киров, 2006. – 24 с.

88. Спиридонова, Н.В. Интегративный подход к изучению гестозов: патогенетически обоснованное лечение и профилактика: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Спиридонова Наталья Владимировна. – М., 2007. – 48 с.

89. Стрелков, Р.Б. Перспективы применения метода прерывистой нормобарической гипокситерапии в медицинской практике / Р.Б. Стрелков // Курортные ведомости. - 2006. - №5. - С. 37-40.

90. Стрижаков, А.Н. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, Н.Е. Кушлинский, Е.В. Тимохина, Т.В. Тарабрина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т.8, № 4. – С. 5-11.

91. Стрижаков, А.Н. Клиническое значение тромбофилии в развитии апоптоза и пролиферации при плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, И.Н. Волощук, Е.В. Тимохина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9, № 4. – С. 5-12.

92. Стрижаков, А.Н. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – №6 (10). – С. 26-31.

93. Стрижаков, А.Н. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Акушерство и гинекология. – 2012. – №3. – С. 20–25.

94. Стрижаков, А.Н. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, М.А. Шарыпова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – № 1. – С. 5-11.

95. Стрижаков, А.Н. Стандартизованный подход к диагностике хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов [и др.] // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2012. –

С. 178-179.

96. Стрижаков, А.Н. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. Монография / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков. – Самара: ООО «Офорт», 2014. – 239 с.
97. Сухих, Г.Т. Молекулярные механизмы дидрогестерона (дюфастона). Часть 1. Исследование селективности взаимодействия дидрогестерона с прогестероновыми рецепторами методами молекулярной механики / Г.Т. Сухих, О.А. Громова, И.Ю. Торшин [и др.] // Проблемы репродукции - 2010. - №1. — С. 14-23.
98. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 128-136.
99. Сухих, Г.Т. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия / Г.Т. Сухих, З.С. Ходжаева, О.С. Филиппов, [и др.] // Федеральные клинические рекомендации. – 2013. – С. 14-16.
100. Сухих, Г.Т. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии / Г.Т. Сухих, А.М. Красный, Т.Д. Майорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. - №3. – С. 11-15.
101. Тезиков, Ю.В. Клинико-иммунологические аспекты ранней диагностики повреждения эндотелия у беременных с гестозом: автореф. дис. ... канд. мед.наук.: 14.01.01 / Тезиков Юрий Владимирович. - Самара, 2001. - 26 с.
102. Тезиков, Ю.В. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод» / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Г.В. Санталова [и др.] // Уральский медицинский журнал. Перинатология. – 2009. - №10 (64). – С. 121-128.
103. Тезиков, Ю.В. Комплексное лечение плацентарной недостаточности с включением ангиопротектора диосмина / Ю.В. Тезиков // Аспирантский вестник Поволжья. – 2011. - №1-2. - С. 130-135.
104. Тезиков, Ю.В. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Медицинский альманах. – 2011. – №6. – С. 60-63.
105. Тезиков, Ю.В. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики

плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. - №5. – С. 71-77.

106. Тезиков, Ю.В. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, И.А. Агаркова // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 3. – С. 372-375.

107. Тезиков, Ю.В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1. – С. 35-43.

108. Тезиков, Ю.В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01 / Тезиков Юрий Владимирович. – Самара, 2013. – 52 с.

109. Тезиков, Ю.В. Профилактика нарушений формирования фетоплацентарного комплекса / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Л.С. Семушкина [и др.] // Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина. – 2015. – С. 402-409.

110. Тетруашвили, Н.К. Определение свободной эмбриональной ДНК в плазме крови беременных для неинвазивной пренатальной генетической диагностики / Н.К. Тетруашвили, Н.И. Федорова, Л.З. Файзуллин, В.Н. Карнаухов // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 6. – С. 4-8.

111. Фролов, В.Ф. Эндогенное дыхание / В.Ф. Фролов // Медицина третьего тысячелетия. – Новосибирск: Динамика, 1999. – 226 с.

112. Фураева, К.Н. Пролиферативная и миграционная активность клеток трофобласта при преэклампсии / К.Н. Фураева, О.И. Степанова, О.М. Овчинникова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. - №5. – С. 49-55.

113. Ходжаева, З.С. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, Н.И. Клименченко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015.- №1. – С.12-17.

114. Целкович, Л.С. Кандидозный кольпит у пациенток с угрозой прерывания беременности во 2 триместре: клинико-анамнестические особенности и современные возможности локальной антимикотической терапии / Л.С. Целкович, М.Е.

- Шляпников, Р.Б. Балтер [и др.] // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2012. - №5-6. – С. 46-48.
115. Цирельников Н.И. Теория и практика оздоровительного дыхания / Н.И. Цирельников. – Новосибирск. – 2001. – 98 с.
116. Чучалин, А.Г. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013. – с. 145.
117. Шалина, Р.И. Прогнозирование гестоза в первом триместре беременности: миф или реальность? Р.И. Шалина, О.В. Коновалова, Т.О. Нормантович, Е.В. Лебедев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 82-87.
118. Шаршенов, А. Х. Эфферентная терапия — эффективный метод снижения перинатальных потерь в неблагоприятных экологических условиях / А.Х. Шаршенов, Л.Д. Рыбалкина // Материалы X Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2009. - С. 445.
119. Шатунова, Е.П. Особенности цитокинового статуса у больных с обострением хронического сальпингоофорита / Е.П. Шатунова, Ю.В. Степанова // Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы». - Москва. - 2011. -С. 336-337.
120. Шилин, Д.Е. Новое в профилактике преэклампсии: эффект дотации кальция (с позиций доказательной медицины) / Д.Е. Шилин, Л.В. Адамян, А.Д. Шилин [и др.] // В кн.: «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (сборник трудов XXII международного конгресса с курсом эндоскопии); под ред. ак. Г.Т.Сухих и ак. Л.В.Адамян. - М., 2009. - С. 125-126.
121. Янушко, Т.В. Особенности кислородтранспортной функции крови у беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью и терапия инстенонном / Т.В.Янушко, В.В.Зинчук // Рецепт. – 2008. – №3(59). – С. 56-62.
122. Agostinis, C. MBL Interferes with Endovascular Trophoblast Invasion in Pre-Eclampsia / C. Agostinis, F. Bossi, E. Masat [et al.] // Clinical and Developmental Immunology. – 2012. - Vol. 2012, Article ID 484321. - 7 p.
123. Amiel-Tison, C. Fetal adaptation to stress. Part I: Acceleration of fetal maturation and

- earlier birth triggered by placental insufficiency in humans / C. Amiel-Tison, D. Cabrol, R.J. Denver [et al.] // *Early. Hum Dev.* – 2004. - № 78. - P. 15–27.
124. Amir, A. Preeclampsia, Hypoxia, Thrombosis, and Inflammation / A. Amir, A. Shamshirsaz, M. Paidas, G. Krikun // *J. Pregnancy.* – 2012. - Vol. 2012, Article ID 374047. - 17 p.
125. Backes, C.H. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes / C.H. Backes, K. Markham, P. Moorehead // *J. Pregnancy.* – 2011. – Vol. 2. – P. 214.
126. Barton, J.R. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia / J.R. Barton, B.M. Sibai // *Obstetrics and gynecology.* - 2008. – Vol. 112 (2 Pt 1). – P. 359 - 372.
127. Baumann, M.U. Serum markers for predicting pre-eclampsia / M.U. Baumann, N.A. Bersinger, D.V. Surbek // *Mol. Aspects Med.* – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 227-244.
128. Bell, M.J. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia / M.J. Bell // *J. Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* - 2010. – Vol.39(5). – P. 510–518.
129. Brosens, I.A. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia / I.A. Brosens, W.D. Robertson, H.G. Dixon // *Obstet. Gynecol. Ann.* – 1972. - №1. – P. 177—191.
130. Brosens, I. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruysse, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, № 3. – P. 193-201.
131. Campos, A. The Role of Aspirin in Preeclampsia Prevention: State of the Art / A. Campos // *Acta. Med. Port.* – 2015. - №28 (4). – P. 15-22.
132. Caron, N. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy / N. Caron, G.E. Rivard, N. Michon [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* - 2009. - Vol. 31. - P. 1022–1027.
133. Catarino, C. Fetal and maternal angiogenic/anti-angiogenic factors in normal and preeclamptic pregnancy / C. Catarino, I. Rebelo, L. Belo [et al.] // *Growth Factors.* – 2009. – Vol. 27. – № 6. – P. 345–351.
134. Cetin, I. Pregenesys pre-eclampsia markers consensus meeting: What do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies? / I. Cetin, B. Huppertz, G. Burton [et al.] // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32. – Suppl. – P. 4-16.

135. Chaiworapongsa, T. The maternal plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation / T. Chaiworapongsa, J. Espinoza, F. Gotsch [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2008. – Vol. 21, №1. – C. 25-40.
136. Croy, B.A. Cellular and molecular events in early and mid gestation porcine implantation sites: a review / B.A. Croy, J.M. Wessels, N.F. Linton [et al.] // *Soc. Reprod. Fertil. Suppl.* – 2009. – Vol. 66. – P. 233-244.
137. Dekker G.A. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia / G.A. Dekker, B.M. Sibai // *Lancet.* - 2001. - №15. - 209 p.
138. De Vivo, A. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting preeclampsia / A. De Vivo, G. Baviera, D. Giordano [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2008. – V. 87. – Issue 8. – P. 837-842.
139. Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia / L. Duley // *Seminars in Perinatology.* – 2009. – Vol. 33, № 3. - P. 130-137.
140. Eiland, E. Preeclampsia 2012 / E. Eiland, C. Nzerue, M. Faulkner // *J. Pregnancy.* – 2012. – Vol. 58. – P. 435-439.
141. Erez, O. The change in concentrations of angiogenic and antiangiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age / O. Erez, R. Romero, J. Espinoza // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2008. – Vol. 21, № 5. – P. 279-287.
142. Ghulmiyah, L. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia / L. Ghulmiyah, B. Sibai // *Semin Perinatol.* – 2012. – Vol. 36, №1. – P. 56-59.
143. Govender, L. The role of angiogenic, anti-angiogenic and vasoactive factors in pre-eclamptic African women: early-versus late-onset pre-eclampsia / L. Govender, I. Mackraj, P. Gathiram, J. Moodley // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2012. – Vol. 23, №3. – P. 153-159.
144. Hutcheon, J.A. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy / J.A. Hutcheon, S. Lisonkova, K.S. Joseph // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25(4). – P. 391-403.
145. Kanasaki, K. The biology of preeclampsia / K. Kanasaki, R. Kalluri // *Kidney. in-*

ternational. – 2009. – Vol. 76 (8). – P. 831-837.

146. Karthikeyan, V.J. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy / V.J. Karthikeyan, G.Y. Lip // *Front Biosci (Elite Ed)*. – 2011. – Vol. 3. – P. 1100-1108.

147. Kerr, J.F.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J.F.R. Kerr, A.H. Wyllie, A.R. Currie // *Brit. J. Cancer*. – 2011. – Vol. 26 (2). – P. 239-257.

148. Knight, M. WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia / M. Knight, L. Duley L, D.J. Henderson-Smart, J.F. King // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007. – Vol. 2. - CD000492.

149. Kvehaugen, A.S. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia / A.S. Kvehaugen, R. Dechend, H.B. Ramstad [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58(1). – P. 63–69.

150. Lazdam, M. Prevention of Vascular Dysfunction after Preeclampsia: A Potential LongTerm Outcome Measure and an Emerging Goal for Treatment / M. Lazdam, E.F. Davis, A.J. Lewandowski, S.A. Worton // *J. Pregnancy*. - 2012. - Vol.2012, Article ID 704146.

151. Lermuzeaux, M. Superiority of transcutaneous CO₂ over end-tidal CO₂ measurement for monitoring respiratory failure in nonintubated patients: A pilot study / M. Lermuzeaux, H. Meric, B. Sauneuf [et al.] // *J. Crit. Care*. – 2015. - №15. – 44 p.

152. Mihael, L. Lowe-dose Aspirin Use for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement / L. Mihael // *Annals. of Internal. Medicine*. - 2014. – Vol. 161 (11). – P. 819-826.

153. Milchev, N. Use of phlebodia in pregnant women with feto-placental insufficiency (preeclampsia) / N. Milchev, D. Markova, E. Dimitrova // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. – 2008. – Vol. 47, No1. – P. 7-9.

154. Mor, G. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site / G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams, S. Guller // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. – 2011. – Vol. 1221, № 1. – P. 80-87.

155. Ogge, G. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in lateonset preeclampsia / G. Ogge, T. Chaiworapongsa, R. Romero [et

al.] // J. Perinat. Med. – 2011. – Vol.39, № 6. – P. 641-652.

156. Ohkuchi, A. Serum sFlt1:PlGF ratio, PlGF, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria / A. Ohkuchi, C. Hirashima, S. Matsubara [et al.] // Hypertens. Pregnancy. – 2009. – Vol. 28, № 1. – P. 95-108.

157. Parra, M. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction / M. Parra, R. Rodrigo, P. Barja [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193, №4. – P. 1486-1491.

158. Pennington, K.A. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease / K.A. Pennington, J.M. Schlitt, D.L. Jackson [et al.] // Dis. Model. Mech. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 9-18.

159. Romero, R. An imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors precedes fetal death in a subset of patients: results of a longitudinal study / R. Romero, T. Chaiworapongsa, O. Erez [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2010. – Vol. 23, № 12. – P. 1384-1399.

160. Sanguansermsri, D. Pregnancy immunology: decidual immune cells / D. Sanguansermsri, S. Pongcharoen // Asian. Pac. J. Allergy. Immunol. – 2008. – Vol. 26, № 2-3. – P. 171-181.

161. Sidani, M. Preeclampsia, a new perspective in 2011 / M. Sidani, S.M. Siddik-Sayyid // Middle East J. Anesthesiol. – 2011. – Vol. 21, № 2. – P. 207-214.

162. Spencer, K. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia / K. Spencer, N.J. Cowans, K.H. Nicolaides // Prenat. Diagn. – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 7-10.

163. Steegers, E.A. Preeclampsia / E.A. Steegers, von Dadel szen P., J.J. Duvekot, R.Pijnenborg // Lancet. – 2010. – Vol. 376 (9741), №21. – P. 631-644.

164. Steinberg, G. Angiogenic factors and preeclampsia / G. Steinberg, E.V. Khankin, S.A. Karumanchi. – Thromb. Res. – 2009. – V. 123. – Suppl 2. – P. 93-99.

165. Szarka, A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array / A. Szarka, J. Rigó, L. Lázár [et al.] // BMC Immunol. – 2010. – Vol. 11. - Article 59.

166. Vandenberghe, G. First trimester screening for intra-uterine growth restriction and early-onset preeclampsia / G. Vandenberghe, I. Mensink, J.W. Twisk [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2011. – Vol. 31, № 10. – P. 955-961.
167. Villa, P. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomized placebo-controlled PREDO Trial and a metaanalysis of randomized trials / P. Villa, E. Kajantie, K. Räikkönen, A.K. Pesonen // *British J. of Obstetrics and Gynaecology.* – 2013. – Vol. 120 (1). – P. 64-74.
168. Ueda, A. Magnesium sulphate can prolong pregnancy in patients with severe early-onset preeclampsia / A. Ueda, E. Kondoh, K. Kawasaki [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015. - №22. – P. 78-82.
169. Urbich, C. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology / C. Urbich, S. Dimmeler // *Circ. Res.* – 2004. - №95(4). – P. 343-353.
170. Warning, J.C. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system / J.C. Warning, S.A. Mc Cracken, J.M. Morris // *Reproduction.* – 2011. – Vol. 141, №6. – P. 715-724.
171. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia // Geneva 27, Switzerland. – 2011. – P. 38.
172. Wojciechowski W.V. Respiratory care sciences an integrated approach / W.V. Wojciechowski – USA, 2015. - P. 253.
173. Wójtowicz, A. Aspirin resistance may be associated with adverse pregnancy outcomes / A.Wójtowicz, A.Undas, H.Huras [et al.] // *Neuroendocrinol Lett.* - 2011. – Vol. 32. – P. 334 – 339.