

На правах рукописи

Рябова Светлана Александровна

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
МЕТОДОВ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА
ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара - 2017

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Тезиков Юрий Владимирович

Официальные оппоненты:

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

Замалеева Розалия Семеновна – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 1, профессор.

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

Защита диссертации состоится «__» _____ 2017 г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165Б.

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

Автореферат разослан «__» _____ 2017г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Недостаточность фетоплацентарного комплекса (ФПК), на долю которой приходится 40-80% неблагоприятных перинатальных исходов, является ведущей патологией гестационного периода [Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А., 2015; Макацария А.Д. и соавт., 2016; Benirschke K., Burton G.J., Vaergen R.N., 2012]. Основными клиническими проявлениями структурно-функциональных изменений в плаценте являются хроническая гипоксия (ХГП) и задержка роста плода (ЗРП) различной степени тяжести, которые обуславливают снижение сопротивляемости, нарушенное течение постнатальной адаптации [Каганова Т.И., Логинова А.А., 2013; Мазур Л.И., Жирнов В.А., Дмитриева М.В., 2016; Gardosi J. et al., 2013] и откладывают отпечаток на последующее онтогенетическое развитие новорождённых [Радзинский В.Е., 2012; Захарова Л.И., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С., 2014; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В. и соавт., 2015; Smith C.J. et al., 2016]. Внутриутробная гипоксия, как фактор альтерации ФПК, обуславливает нарушение цитоангиоархитектоники и работы моноаминергических систем мозга [Booij L. et al., 2012]; постнатально в 60-90% наблюдений проявляется церебральными нарушениями - от минимальных мозговых дисфункций до стойких расстройств нервно-психического развития [Levine T.A. et al., 2015]; инициирует глубокие патоморфологические изменения на органно-тканевом, клеточном, молекулярном уровнях [Струков А.И., Серов В.В., 2013; Савельева Г.М. и соавт., 2015; Barker D.J., Thornburg K.L., 2013]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении многих осложнений периода гестации, только у 20-30% новорождённых своевременно начатое лечение постгипоксических изменений головного мозга гарантирует полное выздоровление; а терапия ЗРП после постановки диагноза, в силу глубоких патоморфологических изменений, - не своевременна и не эффективна [Линева О.И., Романова Е.Ю., Михальченко С.В. и соавт., 2016; Gascoin G., Flamant C., 2013]. Коррекция нарушенных функций ФПК крайне затруднительна, требует пристального внимания, огромных материальных государственных затрат [Зайналова С.А., Синчихин С.П., Степанян Л.В., 2014; Замалеева Р.С. и соавт., 2016]. Вышеизложенное подтверждает, что предикция и превенция нарушенного развития плода являются единственным путём предотвращения тяжёлой перинатальной патологии, и диктует необходимость усовершенствования, разработки, внедрения научно обоснованных подходов к прогнозированию и ранней диагностике патологии «внутриутробного пациента», ассоциированной со структурно-функциональными изменениями ФПК, с акцентом на I триместр гестации.

Степень разработанности темы исследования. На данный момент разработаны различные способы оценки системы «мать-плацента-плод», включающие в себя УЗИ, УЗДГ, КТГ, исследование фетоплацентарных гормонов и белков; внедрены отдельные иммунологические, биохимические, гемостазиологические и функциональные маркеры состояния ФПК [Блинов А.Ю., Медведев М.В., 2012; Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Мельников А.П., 2013; Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., 2013; Макаров О.В. и соавт., 2014; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Липатов И.С. и соавт., 2015; Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., 2015; Сидорова И.С., 2015; Линева О.И. и соавт., 2016; Панова И.А. и соавт., 2016; Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., 2016; Herraiz I., Escribano D., Gomez-Arriaga P.I., 2012; Liang D.K. et al., 2014; Muresan D., Rotar I.C., Stamatian F., 2016]. Однако исследования диагностической значимости показывают сильный разброс в показателях операционных характеристик стандартов доказательной медицины, что затрудняет выбор оптимального объёма методов для своевременного и результативного прогнозирования нарушенного состояния «внутриутробного пациента». Предлагаемые способы лишены комплексного патогенетически обоснованного подхода и

основаны на единичных (однократных) замерах функциональных показателей, без учёта временных колебаний суточного ритмостаза беременной и плода. В связи с этим поиск новых методов своевременного прогнозирования и доклинического выявления ХГП и ЗРП продолжает оставаться одним из приоритетных направлений акушерства и перинатологии.

Цель исследования: оптимизация прогнозирования и ранней диагностики патологии плода, обусловленной хронической плацентарной недостаточностью, для выбора адекватной акушерской тактики и улучшения перинатальных исходов.

Задачи исследования:

1. На основании анализа клинических и лабораторно-инструментальных данных оценить частоту реализации хронической гипоксии при задержке и нормальном росте плода у женщин с плацентарной недостаточностью.
2. Разработать способ ранней диагностики хронической гипоксии плода на основе особенностей фетального суточного биоритмостаза.
3. Исследовать эндотелиально-гемостазиологические, иммунологические, метаболические, ультразвуковые маркеры в динамике физиологической и осложнённой плацентарной недостаточностью беременности с определением прогностической и диагностической значимости методов оценки состояния плода.
4. Определить содержание в пуповинной крови про- и антиапоптотических факторов при нормальном развитии, задержке роста и хронической гипоксии плодов.
5. Разработать математическую модель оценки уровня фетальной адаптации при плацентарной недостаточности для выработки акушерской тактики.
6. Разработать комплексную программу этапного ведения беременных высокого перинатального риска, ассоциированного с хронической плацентарной недостаточностью.

Научная новизна исследования. Впервые в результате комплексного обследования беременных высокого риска декомпенсации ХПН доказана общность механизмов развития хронической гипоксии и задержки роста плода. Показано, что при ХПН патология плода в виде сочетания ХГП и ЗРП формируется как единый клинико-патогенетический вариант, при этом внутриутробная гипоксия в развитии фетальной патологии играет ведущую патогенетическую роль (Патент РФ на изобретение № 2575789).

Предложен новый способ ранней диагностики хронической гипоксии плода с учётом его суточного биоритмостаза (Патент РФ на изобретение № 2557904).

Впервые, в отношении нарушенного состояния плода при ХПН, проведена оценка прогностической и диагностической значимости методов, характеризующих дезадаптацию эндотелиально-гемостазиологической системы, ангиогенез, индуцированную трофобластом запрограммированную клеточную гибель иммуноцитов, децидуализацию, гестационную иммуномодуляцию, изменения регуляции энергообмена в плаценте, повреждение и повышенную проницаемость плацентарной мембраны, эндокринную функцию ФПК, что позволило разработать оптимальные высокоинформативные прогностические и диагностические комплексы для I, II и III триместров беременности (Патент РФ на изобретение № 2576241, рац. предложение № 325). Доказана высокая прогностическая точность, в отношении реализации ХГП и ЗРП, впервые разработанного предикторного индекса, характеризующегося отношением уровня фетального гемоглобина к уровню фактора роста плаценты и отражающего совокупность процессов альтерации, повышенной проницаемости плацентарной мембраны и плацентарного ангиогенеза (рац. предложение № 326).

Впервые показаны особенности рецепторного аппарата лимфоцитов пуповинной крови при патологии плода, обусловленной ХПН. Доказаны дисбаланс анти- и проапоптотических факторов в сторону последних и негативная активация лимфоцитов, что подтверждает нарушенное антенатальное развитие, усугубляющееся в интранатальном периоде при родоразрешении через естественные родовые пути.

Впервые, на основе многомерного анализа с применением логистической регрессии и дискриминантного анализа, разработаны модели оценки вероятности развития ЗРП и/или ХГП в I и II триместрах гестации, оценки уровня адаптационно-компенсаторных возможностей плода в III триместре гестации при ХПН в качестве дополнительного критерия стандартизации результатов обследования при выборе акушерской тактики по методу и сроку родоразрешения (свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2017611478).

Полученные данные позволили уточнить патогенез нарушенного развития плода, ассоциированного с ХПН, и научно обосновать комплексную программу этапного ведения беременных высокого риска по структурно-функциональным нарушениям в эмбрио(фето)плацентарной системе.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложенная научно обоснованная программа ведения и родоразрешения беременных группы высокого риска декомпенсации ПН оптимизирует перинатальные исходы за счёт многокомпонентного подхода к оценке ФПК.

Практический взгляд на состояние «внутриутробного пациента» при ХПН с позиции единого клинико-патогенетического варианта развития хронической гипоксии и задержки роста плода, при ведущей роли нарушенной газообменной функции плаценты, позволяет повысить качество оказания медицинской помощи беременным женщинам и новорождённым. Включение в комплекс обследования беременных с ПН и ЗРП диагностических тестов на выявление внутриутробной гипоксии (тест с апноэ беременной и определением S/D, RI, PI в СМА плода с учётом фетального биоритма) обосновано наличием ХГП различной степени при нарушении трофической функции плаценты.

Предложенные высокоинформативные диагностические комплексы, предикторный индекс и математические модели прогнозирования и ранней диагностики нарушенного состояния «внутриутробного пациента» у беременных группы высокого риска по морфофункциональным нарушениям в ФПК позволяют оценить риск развития ХГП и/или ЗРП и обосновывают своевременное применение превентивных мероприятий.

Разработанная модель оценки уровня адаптационно-компенсаторных возможностей плода при ПН дополняет существующие подходы к выбору акушерской тактики по срокам и методу родоразрешения беременных высокого перинатального риска. Полученные данные по содержанию анти- и проапоптотических, провоспалительных факторов в пуповинной крови свидетельствуют о необходимости тщательного выбора адекватной акушерской тактики при тяжёлых формах ХПН с преобладанием в качестве метода выбора операции кесарева сечения.

Результаты исследования могут быть использованы в процессе обучения студентов медицинских ВУЗов, при профессиональном образовании и повышении квалификационной категории врачей акушеров-гинекологов.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология построена на изучении, обобщении литературных данных отечественных и зарубежных авторов по прогнозированию, диагностике нарушенного состояния плода при ХПН, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, выбран объект исследования (беременные высокого риска декомпенсации ХПН) и подобран комплекс современных методов исследования (клинико-статистический, лабораторные (иммунологический, биохимический), инструментальные (УЗИ, УЗДГ, КТГ) и морфологическое исследование плацент). Статистическая обработка данных проводилась с использованием специализированного лицензированного программного обеспечения SPSS Statistics версия 21 (лицензия № 20130626-3).

Основные положения, выносимые на защиту:

➤ Общность механизмов развития хронической гипоксии и задержки роста плода, их сильная клиническая ассоциативная связь при ХПН определяют формирование фетальной патологии как единого клинико-патогенетического варианта с ведущей ролью внутриутробной гипоксии, что обосновывает необходимость включения в комплекс обследования беременных с ЗРП способа ранней диагностики хронической гипоксии, основанного на фетальном суточном биоритмостазе.

➤ Методы контроля состояния ФПК, характеризующие механизмы развития плацентарной дисфункции, имеют различную прогностическую и диагностическую ценность в отношении нарушенного состояния плода, что обосновывает выделение оптимального диагностического комплекса.

➤ Математические модели прогноза фетальной патологии при ХПН в I и II триместрах гестации и оценки уровня адаптационно-компенсаторных возможностей плода в III триместре позволяют определить риск развития нарушенного состояния плода, стандартизировать результаты обследования для выработки акушерской тактики.

➤ Нарушение баланса анти- и проапоптотических факторов в пуповинной крови ассоциировано со степенью тяжести ПН и патологии плода.

➤ Комплексная программа этапного ведения беременных высокого перинатального риска, обусловленного ХПН, оптимизирует антенатальную диагностику, акушерскую тактику и перинатальные исходы.

Апробация научных результатов. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на совещаниях биоэтического комитета, научно-образовательного центра доказательной медицины при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (2014); Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные технологии в современной медицине» (Самара, 2014); II Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» (Новосибирск, 2015); VII Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2015); VII Всероссийской научной конференции «Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты» (Ростов-на-Дону, 2015); научно-практической конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина (Самара, 2015); Всероссийских конференциях молодых ученых «Аспирантские чтения» (Самара, 2015, 2016); XVI, XVII Всероссийских научных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2015, 2016); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы перспективных научных исследований» (Смоленск, 2016); II, III Поволжских межрегиональных форумах по вопросам охраны здоровья семьи «Мы и наши дети» (Самара, 2016, 2017); научно-практической конференции, посвященной открытию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина (2016). Апробация работы состоялась «20» декабря 2016 г. (протокол № 16) на совместном заседании сотрудников кафедр акушерства и гинекологии № 1, № 2, ИПО, детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, коллективов ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, ГБУЗ СО СГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, женских консультаций г.о. Самара.

Личный вклад автора. Личное участие автора состоит в организации и проведении научного исследования: отборе беременных женщин группы высокого риска тяжёлых форм ХПН; проведении клинических, лабораторных, инструментальных и хрономедицинских исследований; осуществлении динамического наблюдения за беременными и их плодами. В ходе исследования самостоятельно осуществлялись статистическая и математическая обработка полученного материала, его анализ, оформление заявок на изобретения и рационализаторские предложения, программу для ЭВМ, подготовка научных статей к публикации, внедрение результатов в практическую работу лечебных учреждений и учебный процесс. Участие автора в сборе первичного

материала и его обработке – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты получены автором лично.

Соответствие заявленной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология: «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины» и «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов». Работа выполнена согласно плану комплексной НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Клинические аспекты и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного здоровья семьи» (номер гос. регистрации: 01201053583).

Внедрение результатов исследования. Результаты работы включены в программу практических занятий, лекционного курса кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; используются в лечебно-диагностической работе ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, ГБУЗ СО СГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, ГБУЗ СО СГП № 1, ГБУЗ СО СГП № 13, ГБУЗ СО СГП № 15.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность научных результатов проведенного исследования определяется использованием достаточного объема клинического материала, наличием репрезентативной выборки обследованных, адекватного цели и задачам дизайна исследования, корректностью современных методов исследования, основанных на доказательной медицине, использованием широкого диапазона математических методов обработки полученных данных. Диссертационная работа прошла экспертизу корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских исследований в НОЦ доказательной медицины СамГМУ. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертации достоверны, получены лично автором. Текст диссертации написан аспирантом лично.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 20 научных работ, из них 11 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получены 3 Патента РФ на изобретения, 1 свидетельство на программу для ЭВМ, удостоверения на 2 рационализаторских предложения.

Структура и объем диссертационного исследования. Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста, состоит из введения, основной части, заключения, списка сокращений, списка литературы, который содержит 200 литературных источников, в том числе 131 отечественных и 69 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 27 рисунками, 1 клиническим примером.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в период с сентября 2012 г. по май 2016 г. на кафедре акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, на базах ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, ГБУЗ СО СГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, женских консультаций ГБУЗ СО СГП № 1, № 13, № 15. Согласно разработанному протоколу, все этапы исследования одобрены Комитетом по биоэтике и Научно-образовательным центром доказательной медицины при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В I (основную) группу были включены 150 беременных высокого риска декомпенсированных форм ХПН, отобранных с применением прогностической оценочной шкалы риска тяжёлых форм ХПН [Стрижаков А.Н. и соавт., 2012]. II группу (сравнения) составили 30 практически здоровых беременных с неосложнённым акушерско-гинекологическим, соматическим анамнезом, физиологической гестацией и благоприятным перинатальным исходом.

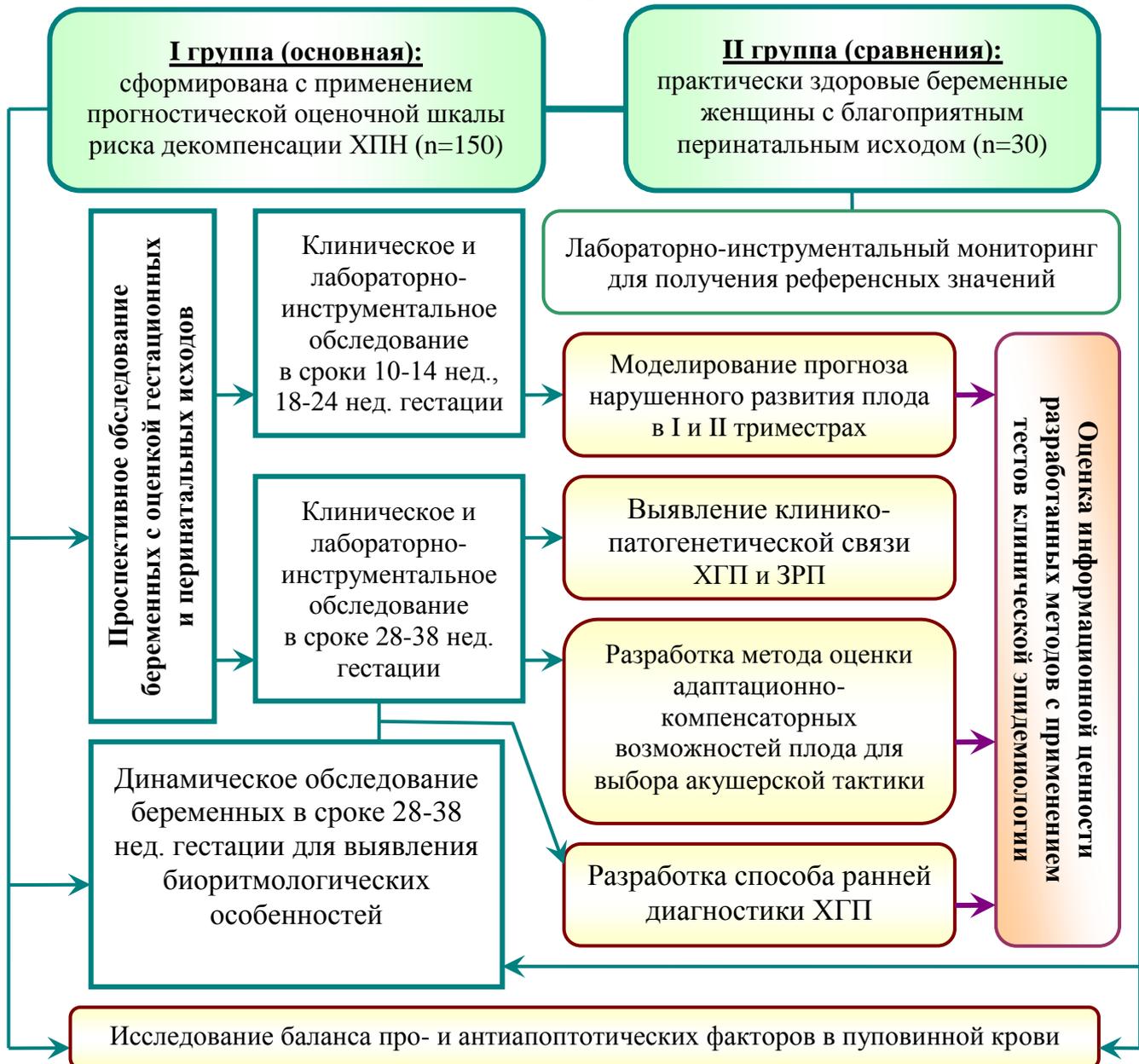


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Критерии включения в исследование: одноплодная беременность; наличие полного перечня данных в медицинской документации; информированное добровольное согласие на исследование; значение диагностического коэффициента 7 и более согласно прогностической шкале факторов риска. Критерии исключения: беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий; тяжёлая экстрагенитальная и гинекологическая патология; генитальная инфекция; наследственные заболевания матери; врождённая патология плода. Беременные с ПОНРП и женщины, чья беременность завершилась преждевременно (самопроизвольный аборт, очень ранние и ранние преждевременные роды), также были исключены из исследования.

Беременные групп сравнения обследованы в сроки 10-14 нед., 18-24 нед., 28-38 нед. гестации. Особое внимание отводилось данным первого пренатального скрининга – определению уровня PAPP-A, рассматриваемого как маркер гестационной иммуномодуляции и регулятор биологической активности инсулиноподобных факторов роста. Кроме того, определялись маркеры: эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и плацентарного ангиогенеза (СЭФР – фактор сосудистой проницаемости, индуктор ангиогенеза; ФРП – гликопротеин подсемейства СЭФР, контролирующий рост

плаценты; общий IgE – фактор регуляции сосудисто-эндотелиальной проницаемости и универсальный эффектор иммунного ответа; ФН – универсальный маркер гемостаза, функционального состояния эндотелия); запрограммированной клеточной гибели и воспалительного ответа (Л CD95+ - мембранный рецептор Fas/APO-1/CD95 индукции апоптоза; ФНО α - стимулятор Fas-экспрессии, «лиганд смерти», многофункциональный провоспалительный регулятор-цитокин); децидуализации стромальных клеток (ПАМГ - секреторный белок децидуальной части плаценты, модулятор биологической активности инсулиноподобных факторов роста); плацентарного энергообеспечения (ПЩФ – плацентарная щелочная фосфатаза, маркер энергообеспечения клетки по типу «фосфорилирование–дефосфорилирование»); маркер альтерации, проницаемости плацентарной мембраны (HbF – фетальный гемоглобин) и маркер фетального стресса (адаптации), эндокринной функции ФПК (НЭ – неконъюгированный эстриол). Проводились УЗИ, УЗДГ и КТГ, в том числе с учётом биоритмологических особенностей плода. Хронобиологические исследования проводились согласно рекомендациям Международного общества хронобиологов [Рапопорт С.И., 2012; Rivkees S.A., 2010].

Согласно методикам производителя применялись иммуноферментный, биохимический анализ и метод флуоресцирующих антител с использованием тест-систем: НВО Иммунотех (РФ), Beckmen Coulter (США), EIA-1612, Free Estriol ELISA (Германия), Диатех-ЭМ (РФ), R&D systems (Великобритания), Коhe (Финляндия), Thermo Fisher Scientific (Германия), МедБиоСпектр (РФ), Протеиновый контур (РФ); анализаторов: Access 2 (США), Ultra (Финляндия), Kryptor (Германия), ABL 800 FLEX (Дания).

Диагностика ХПН и степени её тяжести осуществлялась с применением клинической классификации, в основу которой положена комплексная балльная шкала оценки степени тяжести ХПН с расчётом итогового показателя [Стрижаков А.Н. и соавт., 2012]. Учитывались: I ст. – дисфункция плаценты (патология плода отсутствует); II ст. – декомпенсированная ПН (ДПН – IА ст. (нарушение трофической функции), IБ ст. (нарушение газообменной функции), IВ ст. (сочетание ЗРП и ХГП)); III ст. – прогрессирующая ДПН; IV ст. – критическая ПН. К тяжёлым формам мы относили степени тяжести ХПН (ДПН, прогрессирующая ДПН, критическая ПН), которые проявляются выраженными нарушениями функции плаценты в отношении состояния плода, не обеспечивают его нормальное развитие и реализуются в ЗРП и/или ХГП.

Для диагностики ЗРП во время беременности применялись данные наружного акушерского обследования, УЗ-фетометрии во II, III триместрах, с учётом гемодинамических вариантов развития [Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Ярыгина Т.В. и соавт., 2014]. Оценочная диагностическая шкала степени тяжести ХПН включала УЗ-оценку ФПК по семи параметрам: размеры, сердечная деятельность, дыхательные движения, двигательная активность и тонус плода, состояние плаценты, объём околоплодных вод. Каждому параметру присваивался наименьший балл по пятибалльной шкале, с расчётом среднеарифметического значения [Кузнецов М.И. и соавт., 2000; Стрижаков А.Н. и соавт., 2012]. Регистрацию ИПСП и РСССП осуществляли антенатально при анализе непрямой КТГ [Сидорова И.С., Макаров И.О., 2009]. Антенатальная гипоксия диагностировалась при наличии двух критериев из трёх: 1) РСССП – 3 и менее балла, ИПСП – 2 и более; 2) оценка по диагностической шкале степени тяжести ХПН – менее 3,5 балла; 3) степень нарушения МППК – IБ степень и более [Стрижаков А.Н. и соавт., 2012; Мочалова М.Н. и соавт., 2015]. Для оценки ФПК и МППК применялись фетальный монитор «Corometrics-259» GE Healthcare (Индия), кардиотокограф АУСП «УНИКОС-02» (Россия), ультразвуковая система «Voluson E6» GE Healthcare (Австрия) по трансабдоминальной методике. Ретроспективно ХПН подтверждалась морфологическим исследованием плацент с учётом рекомендаций А.П. Милованова (2009).

После рождения плода, определяли содержание в пуповинной крови про- и

антиапоптотических факторов (Л CD95+, ФНО α ; Л CD25+) при различных клинических проявлениях ПН. ХГП подтверждали при рождении на основании клинической оценки по шкале Апгар, определения кислотно-основного состояния и газового статуса пуповинной крови (рН, рO $_2$, рCO $_2$) при помощи газового анализатора ABL 800 FLEX «Radiometer Medical» (Дания). Параметры физического развития новорождённых оценивали по нормативным перцентильным таблицам [Дементьева Г.М., 2000], массо-ростовым соотношениям [Володин Н.Н., 2013; Мочалова М.Н. и соавт., 2015].

Обработка результатов исследования осуществлялась на персональном компьютере AMD Athlon II в среде Windows XP с использованием программы SPSS Statistics версия 21 (лицензия № 20130626-3). В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа, логистической регрессии, ROC-анализа, дискриминации [Петри А., Сэбин К., 2015]. При гауссовском распределении вычислялась средняя арифметическая величина (М), среднее квадратическое отклонение (σ). При отклонении от нормального закона распределения вычислялась медиана (Me) – квартиль 50%, нижний (25%) и верхний (75%) квартили [Q1-Q3]. Для выявления характера ритмов при проведении хрономедицинских исследований применяли теорему Котельникова–Шенона с последующим использованием метода быстрого преобразования Фурье. Анализ хронограмм осуществлялся путём оценки: мезор (Мз), амплитуды (Ам), акрофазы (Ак) и батифазы (Бт). Критическое значение уровня статистической значимости, независимо от способа анализа данных, принимали менее 0,05. Прогностическая и диагностическая значимость рассчитывалась в соответствии с рекомендациями Г.П. Котельникова и А.С. Шпигеля (2012).

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе беременных, согласно прогностической шкале оценки риска декомпенсации ПН, выявлены следующие факторы риска: отягощённый акушерский анамнез - у 66% женщин, экстрагенитальные и гинекологические заболевания - у 71% и 55% соответственно, возраст старше 35 лет – у 62%, вредные привычки – у 37%, неблагоприятные условия труда - у 60%.

Ретроспективное сопоставление частоты реализации патологии плода при ХПН, диагностированной постнатально и антенатально, позволило выявить некоторые различия. Результаты обследования женщин I (основной) группы во время беременности показали, что реализация ХПН различной степени имела место в 100% (150/150), при этом дисфункция плаценты – в 27,3% (41/150), ДПН – в 66,7% (100/150), прогрессирующая ДПН – в 6,0% (9/150). Все наблюдения ХПН верифицированы гистологическим исследованием плацент (ХПН I ст. выявлена в 21,8%, II ст. – в 69,6%, III ст. – в 8,6%). Отставание данных фетометрии в антенатальном периоде выявлено у 57,3% (86/150): из них ЗРП I ст. тяжести - в 43,0% (37/86), ЗРП II ст. – в 47,7% (41/86), ЗРП III ст. – в 9,3% (8/86). Данные обследования с применением оценочной диагностической шкалы степени тяжести ПН показали, что у 23,3% (35/150) беременных основной группы выявлены изменения лабораторно-инструментальных данных, свойственные компенсаторным реакциям (4,5-3,6 балла); у остальных 76,7% (115/150) структурно-функциональные изменения в ФПК имели значительные отклонения (3,5 балла и менее), что соответствовало ДПН и прогрессирующей ДПН. Реализация гемодинамических нарушений в МППК наблюдалась у 62,0% (93/150) беременных: IA ст. - у 8,7% (13); IB ст. – у 12,6% (19); II ст. – у 24,0% (36); III ст.– у 16,7% (25). Нарушения кровотоков имели место у 91,9% (79/86) женщин с ЗРП. Гемодинамические изменения диагностированы у 83,8% (31/37) беременных с ЗРП I ст. и у 97,9% (48/49) беременных с ЗРП II - III степени. У 68,7% (103/150) беременных ИПСП>1,0, а оценка РСССП соответствовала «3 баллам и

менее», что свидетельствовало о «нарушенном состоянии плода» и соответствовало умеренному и выраженному нарушению реактивности. Следовательно, на антенатальном этапе, согласно выбранным критериям, ХГП диагностирована в 68,7% (103/150), ЗРП - в 57,3% (86/150), сочетание ХГП и ЗРП – в 53,3% (80/150).

При оценке состояния новорождённых (шкала Апгар, рН, рО₂, рСО₂ пуповинной крови) асфиксия диагностирована у 83,3% (125/150). Клинические данные, результаты морфологического исследования последов исключили патологию, приводящую к острой асфиксии, что позволило связать все наблюдения асфиксии новорождённых с нарушением газообменной функции плаценты, обусловленным ХПН. Частота постнатальной гипотрофии совпала с данными по частоте ЗРП, диагностированной антенатально, но имелись различия по степеням тяжести. По итогам сопоставления результатов постнатальной и антенатальной диагностики степени тяжести ХПН, тесты клинической эпидемиологии для комплексной балльной шкалы с расчётом итогового показателя в отношении тяжёлых форм составили – Se=89,9%, Sp=79,4%. Реализация нарушений трофической и газообменной функций плаценты у беременных I (основной) группы представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Частота клинической реализации нарушений трофической и газообменной функций плаценты у беременных основной группы

Патология плода	I (основная) группа (n=150)	
	Абс. число	%
Задержка роста плода	86	57,3
I степени	34	22,7
II степени	45	30,0
III степени	7	4,7
Задержка роста плода без хронической гипоксии	6	4,0
Хроническая гипоксия плода	125	83,3
Хроническая гипоксия плода без задержки роста	45	30,0
Сочетание задержки роста и хронической гипоксии плода	80	53,3
ЗРП I степени и ХГП	28	18,7
ЗРП II степени и ХГП	45	30,0
ЗРП III степени и ХГП	7	4,7
ВСЕГО	131	87,3

Анализ результатов обследования в постнатальном периоде внёс коррективы в антенатальную оценку состояния плода в основной группе. В целом, частота патологии плода, ассоциированной с ХПН, имела место в 87,3% (131/150): частота ХГП составила 83,3% (125/150); частота ЗРП - 57,3% (86/150), из них ЗРП (гипотрофия) I ст. - 39,5% (34/86), ЗРП II ст. – в 52,3% (45/86), ЗРП III ст. – в 8,2% (7/86); частота сочетания - ЗРП и ХГП – 53,3% (80/150). Анализ сочетания ЗРП и ХГП показал, что хроническая гипоксия в 100% выявлена при ЗРП II, III степени (52/52) и в 82,4% при ЗРП I степени (28/34). Общая частота ХГП при ЗРП составила 93,1% (80/86). Полученные данные доказывают сильную ассоциативную связь ХГП и ЗРП ($r=0,91$, $p<0,05$). Анализ состояния 16,7% (25/150) новорождённых без ХГП показал: в 12,7% (19/150) патология плода отсутствовала; в 4,0% (6/150) имело место изолированное нарушение трофической функции плаценты в виде ЗРП I ст., что составило 7,0% (6/86) от общего количества наблюдений ЗРП. Однако мы считаем, что в наблюдениях изолированной ЗРП I ст. гипоксия имеет место в субклинической форме, как регуляторный и повреждающий фактор ФПК.

Все наблюдения ХГП, выявленные антенатально (n=103), подтвердились после рождения. Однако эти наблюдения составили лишь 82,4% (103/125) от общего числа ХГП (n=125), то есть основные операционные характеристики клинической эпидемиологии

антенатальных критериев ХГП составили: Se=82,4%, Sp=80,0%. Полученные данные актуализируют необходимость поиска информативного способа своевременной диагностики ХГП в антенатальном периоде, что позволит оптимизировать акушерскую тактику и улучшить перинатальный исход.

Результаты динамического комплексного лабораторного обследования беременных показали, что количественные значения исследованных показателей изменяются однонаправленно в динамике гестации и статистически значимо не различаются при изолированной патологии (ХГП, ЗРП) и при её сочетании (рисунок 2). Выявленная закономерность характерна как для стадии клинической реализации, так и для доклинической (адаптивной) стадии развития изучаемой патологии. Кроме того, указанные показатели наиболее выражено изменялись при ХГП, а также при сочетании ХГП и ЗРП, что укладывается в концепцию ведущей патогенетической роли внутриутробной гипоксии в развитии фетальной патологии, ассоциированной с ХПН.

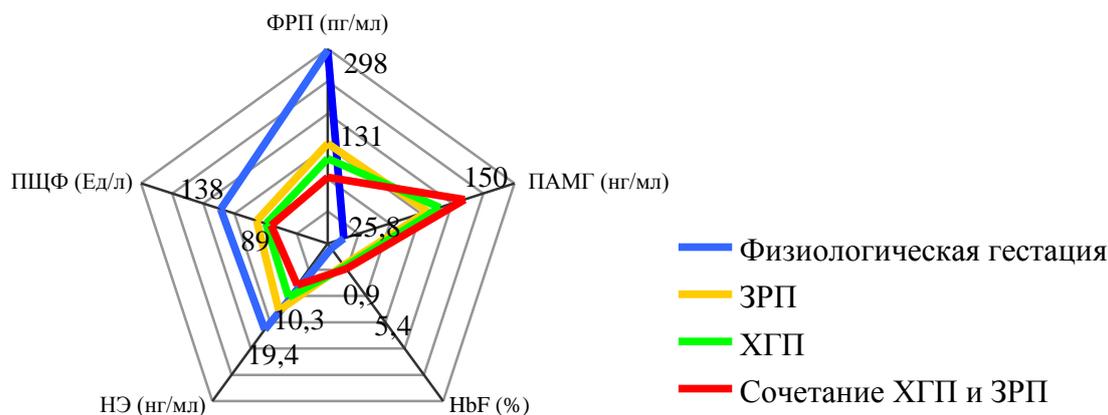


Рисунок 2 - Направленность изменений показателей, характеризующих механизмы формирования патологии плода при ХПН в III триместре.

Данные лабораторно-инструментального мониторинга, наряду с подтверждённой высокой клинической частотой сочетания ХГП и ЗРП (93,1% наблюдений среди беременных с ЗРП) и высокой частотой гемодинамических нарушений при ЗРП (91,6%), связанных с действием гипоксии на ФПК, - подтверждают выдвинутое научное заключение о том, что при ХПН патология плода в виде ХГП и ЗРП формируется как единый клиничко-патогенетический вариант развития нарушенного состояния «внутриутробного пациента». Данный концептуальный подход к оценке онтогенетического развития в антенатальном периоде при ХПН с ведущей патогенетической ролью гипоксического фактора, при реализации ЗРП или её отсутствии, определяет приоритетное направление врачебной тактики по снижению перинатальной заболеваемости и смертности, обосновывает необходимость поиска новых способов диагностики, направленных на своевременное выявление ХГП.

Исходами беременности с тяжелыми формами ХПН для новорождённых, кроме пренатальной гипотрофии и асфиксии (87,3% - 131/150), явились перинатальные поражения ЦНС гипоксически-ишемического характера (14,7% - 22/150, поражения средней и тяжёлой степени составили 5,3% (8/150)), неонатальная желтуха, респираторные нарушения, патологическая убыль массы тела, геморрагический синдром (75,3% - 113/150). Течение раннего неонатального периода у 31,3% (47/150) новорождённых характеризовалось переводом на второй этап лечения в отделение патологии, при этом в 21,3% (10/47) была оказана помощь в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Одной из задач, решаемых в исследовании, стала разработка способа диагностики ХГП, как ведущего фактора альтерации ФПК и патологии ЦНС новорождённого, на

основе особенностей суточного биоритмостаза плода. При проведении ритмометрического мониторинга показателей КТГ у женщин с физиологической гестацией отмечалось их нарастание к 20:00 час (Ак). При беременности, осложненной ХПН и ХГП, наблюдалась обратная закономерность – пик изменений всех показателей приходился на 12:00 час (Ак). Наибольшие значения Мз базального ритма и наименьшие значения Мз акцелераций и их длительности, а также Мз двигательной активности плодов выявлены у беременных с ХПН и ХГП. Анализ суточных колебаний S/D маточного и фетального сосудистых регионов в III триместре выявил, что при физиологической гестации Ак хронограмм МППК приходятся на 20:00 – «вечерний» тип суточного ритма. При анализе циркадианных ритмов показателей гемодинамики у беременных с ХПН и ХГП Ак хронограмм МППК регистрировались в 12:00 – «дневной» тип суточного ритма; при этом хроноструктура биоритма обнаружила повышение Мз и Ам суточного ритма в материнских и фетальных бассейнах против аналогичных показателей при физиологической беременности. Выявленная закономерность является свидетельством нарастающего вазоспазма в МППК при ХПН и ХГП, и вазодилатации при физиологически протекающей беременности.

Следовательно, при физиологической беременности, и при ХПН с ХГП, проведение КТГ и УЗДГ наиболее информативно в дневное время (12:00) и вечернее время (20:00), когда регистрируются максимальные (Ак) и минимальные (Бт) значения диагностически значимых показателей, что позволяет зафиксировать наибольшие отклонения в состоянии плода. Данные биоритмологических исследований легли в основу разработки нового способа ранней диагностики ХГП. Повышенная точность диагностики ХГП (по сравнению с применением однократных, без учёта временных колебаний, замеров показателей) достигается тем, что «внутриутробного пациента» обследуют путём проведения УЗДГ кровотока в СМА плода с определением S/D, RI, PI до и после максимального апноэ беременной на глубоком вдохе [Уракова Н.А., Гаускнехт М.Ю., 2012; Кулакова В.А., Орлов А.В., Некрасова М.Г., 2013] в 12:00 и 20:00. При повышении индексов сосудистого сопротивления в СМА плода после апноэ беременной по сравнению с исходными, до апноэ, - диагностируют ХГП (рисунок 3).

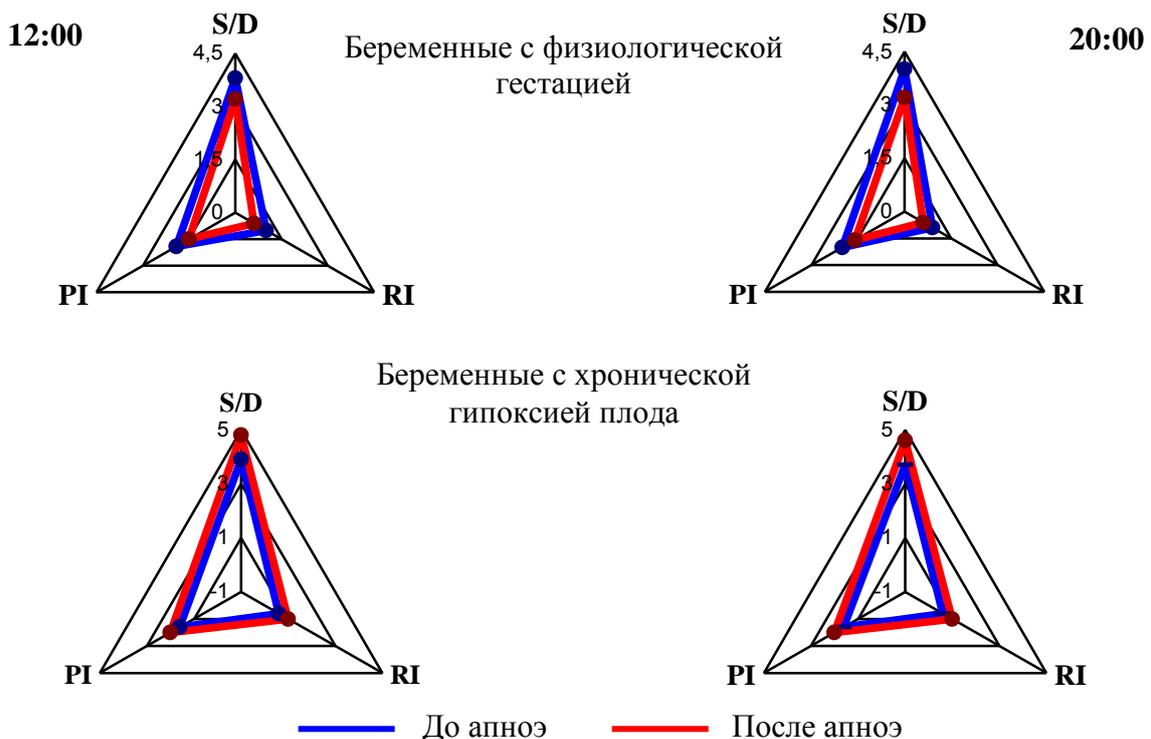


Рисунок 3 - Индексы сосудистого сопротивления в СМА плода в 12:00 и 20:00 часов до и после апноэ беременных групп сравнения.

У женщин с физиологическим течением гестации и нормальным состоянием плода в Ак и Бг значения S/D, RI, PI после максимального апноэ беременной снижаются, по сравнению с исходными значениями, определяемыми до задержки дыхания (12:00: S/D до апноэ = $3,65 \pm 0,34$, S/D после апноэ = $3,39 \pm 0,35$; RI до апноэ = $0,72 \pm 0,22$, RI после апноэ = $0,61 \pm 0,18$; PI до апноэ = $1,76 \pm 0,28$, PI после апноэ = $1,61 \pm 0,25$; 20:00: S/D до апноэ = $3,86 \pm 0,36$, S/D после апноэ = $3,45 \pm 0,37$; RI до апноэ = $0,77 \pm 0,22$, RI после апноэ = $0,63 \pm 0,15$; PI до апноэ = $1,82 \pm 0,23$, PI после апноэ = $1,73 \pm 0,24$) - адекватная адаптационно-компенсаторная реакция плода. У беременных с ХГП наблюдается обратная закономерность изменений значений индексов резистентности в СМА плода (12:00: S/D до апноэ = $3,92 \pm 0,32$, S/D после апноэ = $4,74 \pm 0,39$; RI до апноэ = $0,80 \pm 0,19$, RI после апноэ = $0,91 \pm 0,24$; PI до апноэ = $1,84 \pm 0,25$, PI после апноэ = $1,97 \pm 0,28$; 20:00: S/D до апноэ = $3,71 \pm 0,35$, S/D после апноэ = $4,56 \pm 0,38$; RI до апноэ = $0,69 \pm 0,16$, RI после апноэ = $0,87 \pm 0,24$; PI до апноэ = $1,78 \pm 0,24$, PI после апноэ = $1,92 \pm 0,29$) - парадоксальная реакция. Важнейшие операционные характеристики доказательной медицины для разработанного способа составили: Se=94,9%, Sp=93,3%; вспомогательные критерии информативности: +PV=96,5%, -PV=90,3%, P=94,4%.

Для разработки критериев прогнозирования и ранней диагностики нарушенного состояния «внутриутробного пациента» проведен ретроспективный анализ данных комплексного лабораторно-инструментального обследования беременных в динамике гестации (таблица 2).

Разделение беременных I группы (основной) на подгруппы обусловлено исключением влияния на анализируемые показатели преэклампсии: 1 подгруппу составили 19 женщин с ПН без нарушенного состояния плода; 2А подгруппу - 78 беременных с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП; 2Б подгруппу - 53 беременные с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП в сочетании с умеренной или тяжёлой преэклампсией.

По результатам лабораторно-инструментального мониторинга, с применением ROC-анализа, рассчитаны пороговые значения статистически значимых предикторов для 10-14 нед. гестации: HbF > 1,55%, PAPP-A < 8,74 мг/л, ФРП < 122,6 пг/мл, PI в МА $\geq 1,56$, которые указывают на высокую вероятность развития ХГП и/или ЗРП. Корреляционный анализ между показателями PI в МА_р в сроке 10-14 нед. гестации, частотой нарушения МППК во II, III триместрах и частотой гипотрофии и асфиксии новорождённых выявил наличие умеренной корреляционной связи ($r=0,41-0,51$, $p<0,05$). Для 18-24 нед. гестации зафиксированы пороговые значения для следующих статистически значимых предикторов: ФРП < 177 пг/мл, HbF > 1,75%, Л CD95+ > 25,9%, ФН > 347 мкг/мл, ПАМГ > 45,8 нг/мл, которые указывают на высокую вероятность развития ХГП и/или ЗРП у беременной.

С применением одномерного анализа рассчитана прогностическая ценность выделенных предикторов. При прогнозировании патологии плода в I триместре у беременных высокого риска декомпенсации ХПН наибольшая информативность отмечена при определении HbF и ФРП (AUC=0,789, ОШ=4,63 (95% ДИ: 2,02-10,61), $p<0,001$; AUC=0,714, ОШ=0,87 (95% ДИ: 0,80-0,94), $p<0,001$ - соответственно), а также PAPP-A и PI в МА_р (AUC=0,703, ОШ=0,82 (95% ДИ: 0,72-0,94), $p=0,004$; AUC=0,707, ОШ=1,36 (95% ДИ: 1,09-1,69), $p=0,007$ - соответственно); во II триместре - при определении HbF и ФРП (AUC=0,813, ОШ=2,35 (95% ДИ: 1,50-3,69), $p<0,001$; AUC=0,693, ОШ=0,89 (95% ДИ: 0,84-0,95), $p<0,001$ - соответственно), а также ПАМГ и Л CD95+ (AUC=0,729, ОШ=1,05 (95% ДИ: 1,02-1,08), $p=0,001$; AUC=0,763, ОШ=1,09 (95% ДИ: 1,04-1,15), $p=0,001$ - соответственно).

Таблица 2 – Результаты мониторинга лабораторных маркеров у беременных групп сравнения (Me[Q₁-Q₃])

Срок гестации	I (основная) группа (n=150)			II группа (сравнения) (n=30)
	1 подгруппа (n=19)	2А подгруппа (n=78)	2Б подгруппа (n=53)	
ФРП (нг/мл)				
10-14 нед.	224 [210-242]	96 ^{*,**} [72-101]	88 ^{*,**} [67-98]	246 [227-266]
18-24 нед.	298 [254-331]	113 ^{*,**} [78-147]	106 ^{*,**} [62-121]	329 [292-358]
28-38 нед.	234 [*] [229-262]	131 ^{*,**} [102-154]	121 ^{*,**} [98-139]	298 [268-318]
СЭФР (нг/мл)				
10-14 нед.	60 [57-66]	97 ^{*,**} [87-109]	99 ^{*,**} [82-112]	54 [49-58]
18-24 нед.	108 [*] [94-112]	168 ^{*,**} [144-182]	138 ^{*,**,*} [122-142]	74 [62-80]
28-38 нед.	246 [*] [227-264]	196 ^{*,**} [180-202]	152 ^{*,**,*} [144-172]	118 [102-124]
Общий IgE (нг/мл)				
10-14 нед.	229 [202-251]	237 [210-262]	240 [218-267]	219 [195-238]
18-24 нед.	264 [228-292]	305 [*] [278-322]	332 ^{*,**} [317-344]	247 [213-276]
28-38 нед.	354 [337-364]	368 [*] [345-377]	404 ^{*,**} [368-416]	321 [287-342]
ФН (мкг/мл)				
10-14 нед.	312 [289-323]	334 [*] [319-346]	358 ^{*,**} [337-376]	289 [262-307]
18-24 нед.	324 [302-342]	373 ^{*,**} [354-382]	387 ^{*,**} [362-403]	312 [284-332]
28-38 нед.	356 [336-362]	417 ^{*,**} [394-431]	502 ^{*,**,*} [481-519]	348 [327-358]
Л CD95+ (%)				
10-14 нед.	29,8 [27-31,7]	37,8 ^{*,**} [36-39]	38,2 ^{*,**} [36,2-41,0]	23,7 [18,1-26,6]
18-24 нед.	20,4 [18,2-22,4]	47,7 ^{*,**} [45,4-50]	49,2 ^{*,**} [47,3-51,4]	18,4 [16,8-19,2]
28-38 нед.	33 [30,2-34,5]	58 ^{*,**} [55,9-59,8]	68,4 ^{*,**,*} [65-71]	21,3 [18,7-23,5]
ФНОα (нг/мл)				
10-14 нед.	19 [11-27]	33 [24-38]	35 [28-41]	21 [16-25]
18-24 нед.	84 [*] [72-93]	133 ^{*,**} [121-148]	168 ^{*,**,*} [154-182]	38 [25-44]
28-38 нед.	217 [*] [205-227]	414 ^{*,**} [388-436]	520 ^{*,**,*} [481-552]	74 [66-81]
ПАМГ (нг/мл)				
10-14 нед.	10,9 [8,4-13,2]	17,2 [*] [14,3-20,2]	18,4 [*] [14,7-22,0]	7,2 [5,2-9,3]
18-24 нед.	38 [*] [33,7-42,2]	65 ^{*,**} [57,7-73,4]	74,1 ^{*,**} [62,7-83,6]	15,3 [11,2-18,2]
28-38 нед.	70 [*] [60,8-72,9]	150 ^{*,**} [129-168]	161 ^{*,**} [140-179,4]	25,8 [23,5-29,7]
ПЦФ (Ед/л)				
10-14 нед.	68 [59-78]	54 [42-65]	57 [42-68]	42 [31-57]
18-24 нед.	127 [*] [116-139]	136 [*] [123-147]	142 [*] [122-162]	82 [62-94]
28-38 нед.	217 [*] [205-233]	89 ^{*,**} [71-104]	72 ^{*,**} [56-86]	138 [123-147]
НбF (%)				
10-14 нед.	0,9 [0,6-1,1]	2,2 ^{*,**} [1,9-2,6]	2,4 ^{*,**} [2,2-2,8]	1,2 [0,8-1,4]
18-24 нед.	1,3 [1,2-1,6]	4,5 ^{*,**} [4,1-4,8]	4,8 ^{*,**} [4,5-4,9]	0,8 [0,6-1,1]
28-38 нед.	1,1 [0,8-1,5]	5,4 ^{*,**} [5,1-5,8]	5,2 ^{*,**} [4,9-5,4]	0,9 [0,7-1,2]
РАРР-А (мг/л)				
10-14 нед.	13,9 [11,4-16,1]	7,4 ^{*,**} [5,7-8,6]	6,5 ^{*,**} [4,8-8,0]	19,2 [17,4-21,2]
18-24 нед.	31,2 [28,2-34,1]	26,4 [*] [23,6-28,9]	26,2 [*] [23,2-29,0]	36,4 [32,2-40,6]
28-38 нед.	46,8 [43,2-50,2]	42,2 [38,2-46,1]	44,9 [40,6-48,7]	48,2 [44,7-52,2]
НЭ (нг/мл)				
18-24 нед.	6,7 [5,6-7,7]	10,3 [*] [8,5-12,2]	10,2 [*] [7,1-13,2]	5,2 [4,4-6,8]
28-38 нед.	18,4 [15,2-20,3]	10,6 ^{*,**} [7,3-12,4]	10,4 ^{*,**} [7,8-14,4]	19,4 [17,6-21,7]

* - разница статистически значима по сравнению со II группой в соответствующий срок гестации (p<0,05); ** - разница статистически значима по сравнению с 1 подгруппой (p<0,05); *** - разница статистически значима по сравнению со 2А подгруппой (p<0,05).

Для прогнозирования фетальной патологии, расчёта вероятности её развития у беременных высокого риска декомпенсации ХПН разработаны модели логистической регрессии с помощью многомерного анализа данных в I и II триместрах, включающие показатели функционирования эмбрио(фето)плацентарного комплекса и характеризующие различные патогенетические звенья ХПН. Результаты моделирования в I триместре позволили выделить модель, включающую HbF, PAPP-A, ФРП, PI в МАр (AUC=0,846, Se=89%, Sp=84%):

$$Z = 1,10 \times \text{HbF} - 0,16 \times \text{PAPP-A} + 2,81 \times \text{PI в МА} - 0,01 \times \text{ФРП} - 2,01$$

Результаты моделирования во II триместре позволяют дополнять существующие инструментальные методы - УЗИ и УЗДГ (AUC=0,690, Se=63%, Sp=71%) комплексом лабораторных тестов, вошедших в модель - HbF, ФРП, ПАМГ и Л CD95+ (AUC=0,923, Se=93,5%, Sp=86%):

$$Z = 0,96 \times \text{HbF} + 0,05 \times \text{ПАМГ} + 0,10 \times \text{Л CD95+} - 0,01 \times \text{ФРП} - 4,46$$

Исходя из значения *интегративной результирующей (Z)*, осуществляется расчёт вероятности развития патологии плода ($p = 1/1+e^{-Z}$): значение $p < 0,70$ свидетельствует о том, что патология плода в виде ХГП и/или ЗРП не реализуется; при значении $p \geq 0,70$ (CutOff) - патология плода реализуется с высокой вероятностью. Информативность отдельных предикторов и моделей для I и II триместров представлена на рисунке 4.

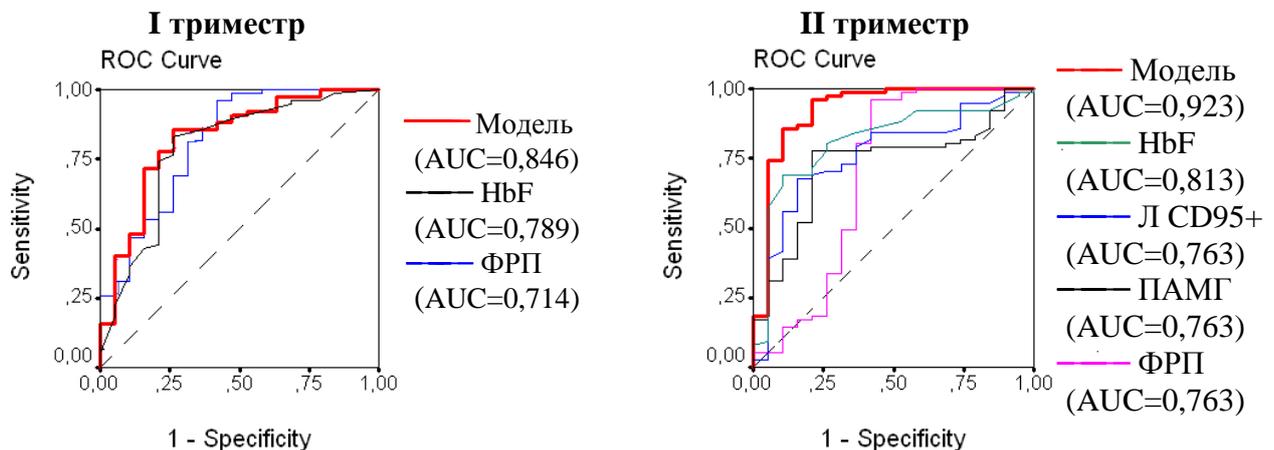


Рисунок 4 - ROC-кривые предикторов патологии плода у беременных высокого риска декомпенсации ХПН в I и II триместрах гестации.

В сроке 28-38 нед. гестации статистически значимые изменения показали уровни ФРП, ПЩФ, НЭ, HbF и ПАМГ. Значения $\text{ФРП} \leq 184$ пг/мл, $\text{ПЩФ} < 109$ Ед/л, $\text{НЭ} < 14,6$ нг/мл, $\text{HbF} > 3,1$ %, $\text{ПАМГ} > 97$ нг/мл - указывают на высокую вероятность наличия ХГП и/или ЗРП у беременной. Именно комплекс этих дополнительных диагностических маркеров (AUC=0,947, Se=94%, Sp=89,5%), при параллельном применении инструментальных методов обследования ФПК (КТГ, УЗИ, УЗДГ), учёте данных ритмометрической оценки церебральной гемодинамики плода при проведении УЗДГ с подсчётом индексов сосудистого сопротивления в СМА до и после апноэ беременной, позволяет своевременно диагностировать ХГП и/или ЗРП с высокой точностью.

За счёт систематизации результатов динамической оценки ведущих патогенетических механизмов нарушенного состояния плода при ПН, был разработан ПИ, как коэффициент отношения $\text{HbF}/\text{ФРП} \times 100$, отражающий совокупность процессов альтерации, повышенной проницаемости плацентарной мембраны и ангиогенеза в материнской и плодовой частях плаценты. Для прогноза и ранней диагностики нарушенного состояния плода следует учитывать значения $\text{ПИ} \geq 1,78$ в I триместре (Se=80,2%, Sp=77,6%), $\text{ПИ} \geq 3,02$ во II триместре (Se=83,2%, Sp=79,6%), $\text{ПИ} \geq 3,42$ в III

триместре гестации ($Se=85,5\%$, $Sp=87,8\%$). Полученные данные обосновывают необходимость включения разработанного ПИ в программу прогнозирования ХГП и/или ЗРП в I и II триместрах и ранней диагностики в III триместре гестации.

Анализ лабораторно-инструментальных параметров в III триместре гестации при помощи теории дискриминации позволил разработать способ оценки уровня адапционно-компенсаторных возможностей плода для стандартизации результатов комплексного обследования беременной с ХПН и выработки рациональной акушерской тактики по методу и сроку родоразрешения. С позиции системогенеза конкретных клинических наблюдений выделены три группы с различными уровнями фетальных адапционно-компенсаторных возможностей: 1 группа – уровень адаптационных возможностей «сохранён»; 2 группа - уровень адаптационных возможностей «снижен»; 3 группа – уровень адаптационных возможностей «резко снижен». На рисунке 5 представлен график разброса наблюдений в координатах канонических осей.

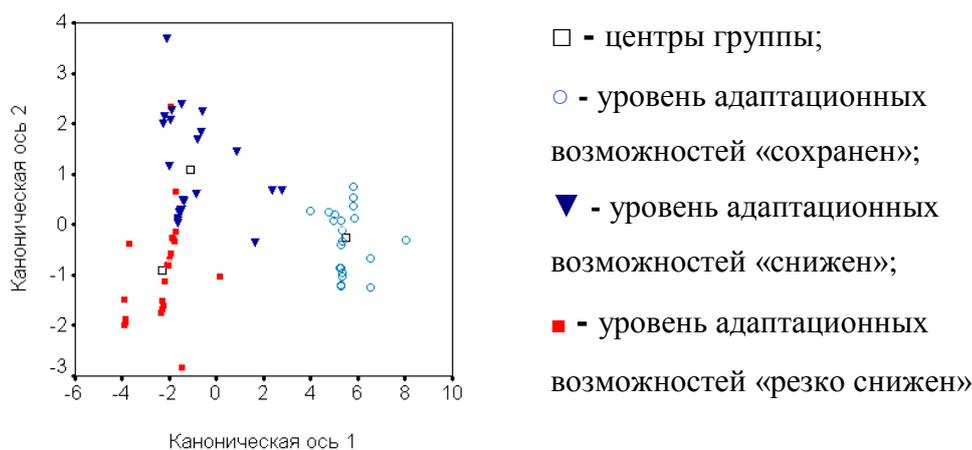


Рисунок 5 - Положение объектов групп в координатах канонических осей.

Каноническая ось 1 отделяет плоды с сохранёнными адапционно-компенсаторными возможностями, каноническая ось 2 позволяет дифференцировать группы со сниженными и резко сниженными фетальными адапционно-компенсаторными возможностями. Центры групп в координатах канонических осей различаются статистически значимо ($p<0,001$). С учётом значения интегративной результирующей (D), комплексно характеризующей данные клинико-лабораторного обследования беременной высокого перинатального риска в III триместре и рассчитываемой с помощью классификационной функции Фишера для каждой из трёх групп, осуществлена оценка уровня адапционно-компенсаторных возможностей плода в качестве дополнительного критерия стандартизации результатов обследования при выборе акушерской тактики. Для какой группы получено наибольшее значение интегративной результирующей к той и относили наблюдение:

$$D_1=0,72 \times \text{ПАМГ}^* + 3,76 \times \text{НЭ}^* + 0,25 \times \text{ПЩФ}^* + 12,61 \times \text{УЗИ}^\blacksquare + 36,35 \times \text{КТГ}^\blacksquare + 17,83 \times \text{ЗРП}^\diamond + 7,37 \times \text{ХГП}^\diamond - 8,17 \times \text{УЗДГ}^\diamond - 206,99;$$

$$D_2=0,72 \times \text{ПАМГ}^* + 3,93 \times \text{НЭ}^* + 0,14 \times \text{ПЩФ}^* + 12,37 \times \text{УЗИ}^\blacksquare + 27,03 \times \text{КТГ}^\blacksquare + 9,72 \times \text{ЗРП}^\diamond - 2,67 \times \text{ХГП}^\diamond + 25,96 \times \text{УЗДГ}^\diamond - 160,72;$$

$$D_3=0,71 \times \text{ПАМГ}^* + 3,54 \times \text{НЭ}^* + 0,13 \times \text{ПЩФ}^* + 9,18 \times \text{УЗИ}^\blacksquare + 26,83 \times \text{КТГ}^\blacksquare + 12,34 \times \text{ЗРП}^\diamond - 0,65 \times \text{ХГП}^\diamond + 23,76 \times \text{УЗДГ}^\diamond - 145,36,$$

где: * - абсолютные значения показателей; \diamond - показатели, оцененные в дихотомической шкале (ЗРП: 0 - нет, 1 - да; ХГП: 0 - нет, 1 - да; УЗДГ (нарушение МППК): 0 - нет, 1 - да); \blacksquare - балльная оценка показателей.

Вошедшие в дискриминационную функцию показатели характеризуют механизмы гестационной устойчивости и адапционно-компенсаторные возможности ФПК. Данный

дополнительный критерий для выбора акушерской тактики следует трактовать следующим образом: при «сохранённом» уровне фетальных адаптационных возможностей (значение D_1 наибольшее) родоразрешение целесообразно проводить «per vias naturales»; при «сниженном» уровне (значение D_2 наибольшее) и «резко сниженном» уровне (значение D_3 наибольшее) фетальных адаптационных возможностей – выбор акушерской тактики осуществляется в пользу бережного родоразрешения (операция кесарева сечения в плановом и экстренном порядке соответственно). Высокая результативность предложенного подхода обусловлена комплексностью обработки результатов клинического, лабораторно-инструментального обследования, взаимосвязанностью, разнонаправленностью и потенцированным влиянием друг на друга вошедших в интегративную результирующую параметров; при этом предлагаемый нами подход является дополнительным инструментом для принятия решения в каждой конкретной клинической ситуации.

Оценка содержания проапоптотических, провоспалительных (Л CD95+, ФНО α) и антиапоптотических (Л CD25+) факторов в пуповинной крови сразу после рождении плода не выявила статистически значимой разницы в изучаемых показателях при различных вариантах патологии (ХГП, ЗРП и их сочетания), что дополнительно подтверждает клинко-патогенетическое единство формирования ХГП и ЗРП в антенатальном периоде жизни (рисунок 6). Указанные показатели наиболее выражено изменялись при ХГП, а также при её сочетании с ЗРП, что укладывается в концепцию ведущей патогенетической роли внутриутробной гипоксии в развитии фетальной патологии, ассоциированной с ПН.

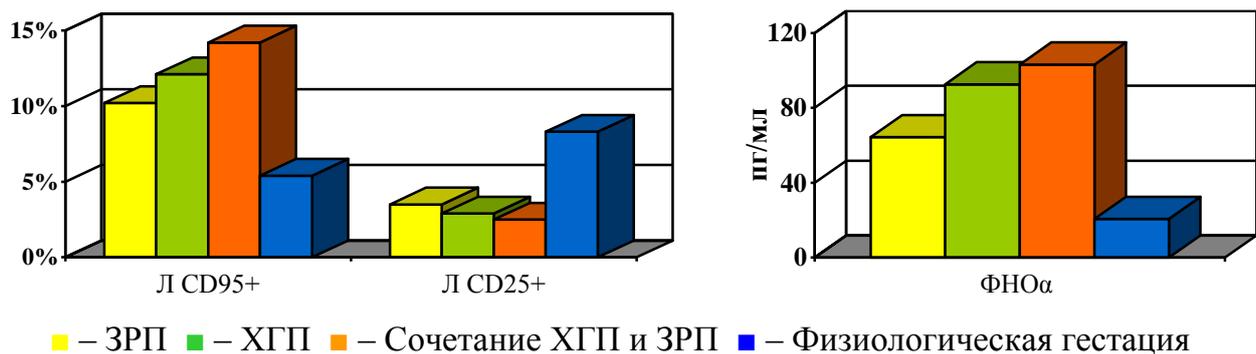


Рисунок 6 - Содержание проапоптотических, антиапоптотических и провоспалительных факторов в пуповинной крови при различных вариантах патологии плода при ПН.

Кроме того, показано, что роды «per vias naturales» при ХГП и/или ЗРП значительно усиливают проапоптотическую и провоспалительную направленность изменений показателей, уменьшают экспрессию антиапоптотического фактора на иммунocyтах пуповинной крови, что, безусловно, дестабилизирует адаптационно-компенсаторные механизмы новорождённого и снижает его защитные функции в постнатальном периоде в результате нарушенной иммунорегуляции. Уровни про- и антиапоптотических факторов в пуповинной крови коррелировали с частотой нарушенного течения адаптации у новорождённых в раннем неонатальном периоде (для Л CD95+ $r=0,53-0,79$, для Л CD25+ $r=0,56-0,81$, для ФНО α $r=0,63-0,94$ при $p<0,05$). Полученные данные коррелируют с нарушенным антенатальным состоянием, усугубляющимся в интранатальном периоде при родоразрешении через естественные родовые пути, что свидетельствует в пользу более бережного родоразрешения беременных с патологией плода, обусловленной тяжёлыми формами ХПН.

По итогам исследования сформирована «Комплексная программа этапного ведения беременных высокого перинатального риска, ассоциированного с ХПН» (рисунок 7).

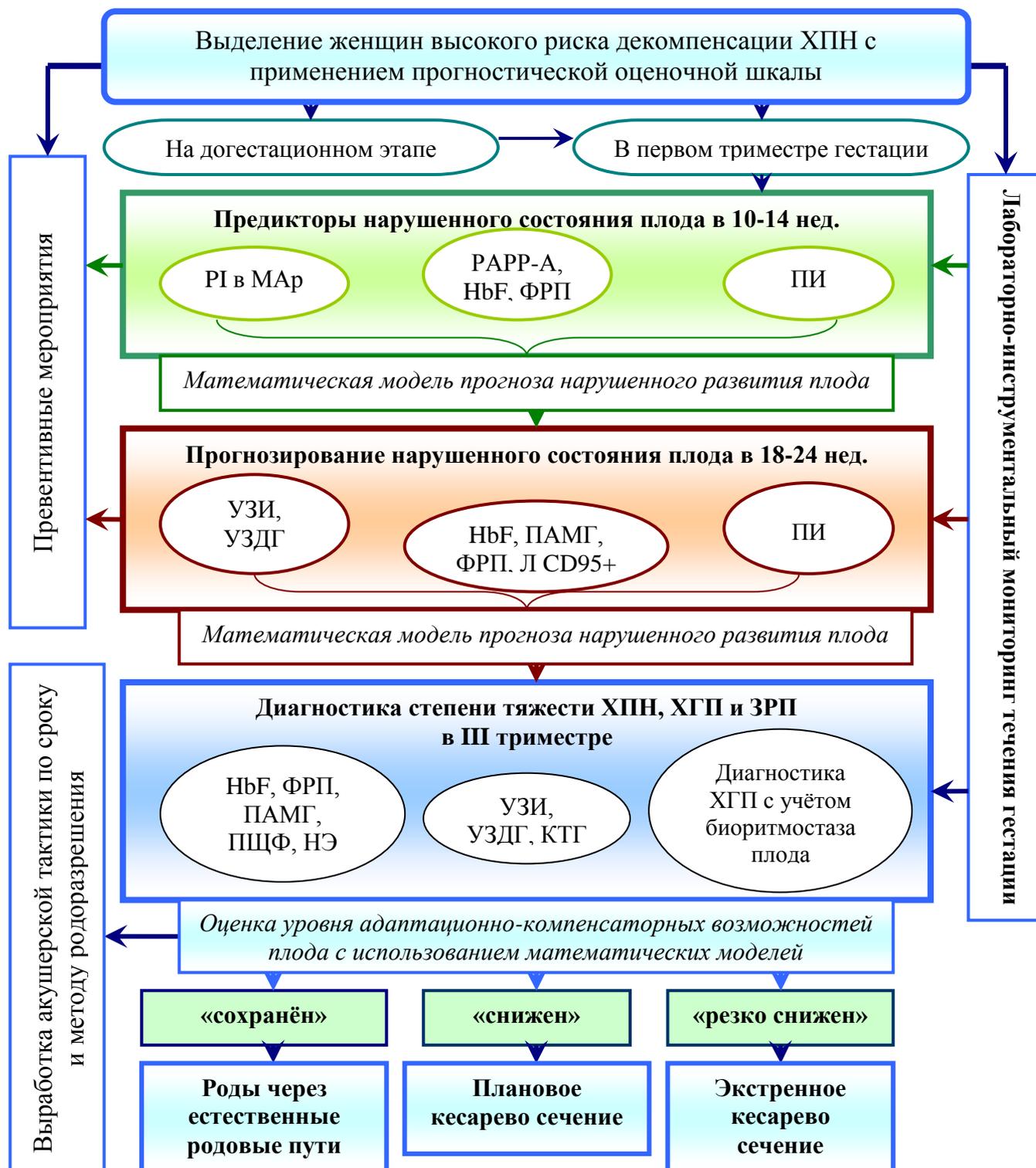


Рисунок 7 - Комплексная программа этапного ведения беременных высокого перинатального риска, ассоциированного с ХПН.

Таким образом, формирование патологии плода при ХПН, как единого клинко-патогенетического варианта с ведущей ролью внутриутробной гипоксии, объясняет высокую частоту клинической реализации сочетания задержки роста и хронической гипоксии плода. Повышения точности прогноза и ранней диагностики нарушенного состояния «внутриутробного пациента» можно добиться путём этапного комплексного лабораторно-инструментального обследования беременных высокого перинатального риска, что обусловлено разнонаправленностью изменений диагностических параметров, возможностью преобладания одного из патогенетических звеньев развития нарушенного

состояния плода или их сочетанным действием. Полученные результаты, в зависимости от триместра беременности, определяют дифференцированный подход к выбору патогенетически обоснованного прогностического и диагностического комплекса для оценки состояния плода, что, безусловно, позволяет стратифицировать беременных высокого перинатального риска с ранних сроков, совершенствует алгоритм ведения таких женщин и оптимизирует акушерскую тактику, что, несомненно, предопределяет благоприятный перинатальный исход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования (выводы):

1. Клинические проявления ХПН в виде задержки роста и хронической гипоксии плода сочетаются в 93,1% наблюдений (при ЗРП II-III ст. – в 100%; при ЗРП I ст. – в 82,4%), характеризуются сильной ассоциативной связью и имеют общие механизмы развития, выражающиеся в изменении маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и плацентарного ангиогенеза (ФРП, СЭФР, IgE, ФН), апоптоза и провоспалительного статуса (Л CD95+, ФНО α), децидуализации (ПАМГ), плацентарного энергообеспечения и эндокринной функции (ПЩФ, НЭ), гестационной иммуномодуляции и проницаемости плацентарной мембраны (РАРР-А, HbF), что определяет формирование фетальной патологии как единого клинико-патогенетического варианта с ведущей ролью внутриутробной гипоксии в качестве фактора альтерации ФПК.
2. При антенатальной диагностике хронической гипоксии с учётом суточного биоритмостаза плода диагностически значимыми являются показатели индексов сосудистого сопротивления S/D, RI, PI в СМА плода в Ак (12:00) и Бт (20:00) при проведении пробы с апноэ беременной: повышение индексов после максимального апноэ беременной, по сравнению с исходными значениями до апноэ, свидетельствует о парадоксальной реакции СМА в виде спазма на индуцированную гипоксемию и с высокой точностью указывает на наличие внутриутробной гипоксии (Se=94,9%, Sp=93,3%).
3. При прогнозировании патологии плода, ассоциированной с ХПН, высокую прогностическую значимость в 10-14 нед. гестации имеет лабораторно-инструментальный комплекс, состоящий из HbF, РАРР-А, ФРП, PI маточных артерий, стандартизация которого реализована в прогностической модели расчёта вероятности развития фетальной патологии (AUC=0,846, Se=89%, Sp=84%); в 18-24 нед. гестации - ультразвуковые методы обследования (УЗИ, УЗДГ) необходимо дополнять лабораторными показателями HbF, ФРП, ПАМГ, Л CD95+ с комплексной оценкой в прогностической модели расчёта вероятности развития фетальной патологии (AUC=0,923, Se=93,5%, Sp=86,4%). Прогнозирование патологии плода возможно с применением предикторного индекса (HbF/ФРП \times 100), отражающего совокупность процессов альтерации, повышенной проницаемости плацентарной мембраны, ангиогенеза в материнской и плодовой частях плаценты (для I триместра - Se=80,2%, Sp=77,6%; для II триместра - Se=83,2%, Sp=79,6%). Разработанные модели логистической регрессии и ПИ статистически значимо повышают прогностическую ценность, по сравнению с применением отдельных параметров, что позволяет осуществлять стратификацию беременных, начиная с I триместра гестации.
4. Дисбаланс про- и антиапоптотических факторов, повышенный уровень провоспалительных цитокинов в пуповинной крови закономерно отражают патофизиологические изменения при нарушенном антенатальном развитии плода, усугубляющиеся в интранатальном периоде при родоразрешении через естественные родовые пути, и ассоциируются с неблагоприятным течением периода ранней адаптации новорождённых (для Л CD95+ $r=0,53-0,79$, для Л CD25+ $r=0,56-0,81$, для ФНО α $r=0,63-0,94$ при $p<0,05$).

5. Уровень адаптационно-компенсаторных возможностей плода определяет выбор рациональной акушерской тактики у беременных высокого перинатального риска. Оценка фетальной адаптации путём определения интегративной результирующей дискриминационной модели, комплексно характеризующей результаты обследования беременных с ХПН в III триместре гестации (УЗИ, УЗДГ, КТГ, ПАМГ, ПЩФ, НЭ), является дополнительным критерием при выборе акушерской тактики по методу и сроку родоразрешения, оптимизирует перинатальные исходы.

6. Разработанная комплексная программа включает в себя этапное ведение беременных группы высокого перинатального риска, ассоциированного с хронической плацентарной недостаточностью, по триместрам гестации и позволяет определять стратегию врачебной тактики путём дифференцированного персонального решения на каждом этапе.

Практические рекомендации:

1. Для диагностики и оценки степени тяжести нарушенного состояния плода следует применять комплексную балльную шкалу степени тяжести ХПН с расчётом итогового показателя и диагностические критерии клинической классификации ХПН, как наиболее информативные, по сравнению с отдельными методами диагностики состояния ФПК. При диагностике патологии плода следует учитывать клинико-патогенетическое единство задержки роста и хронической гипоксии, что обосновывает, в случае выявления ЗРП, особенно II-III ст. тяжести, целенаправленное включение в диагностический комплекс методов выявления внутриутробной гипоксии.

2. Для ранней диагностики хронической гипоксии плода рекомендуется применять способ, основанный на проведении УЗДГ в СМА плода с количественной оценкой S/D, RI, PI до и после максимального апноэ беременной на глубоком вдохе, с учётом суточного фетального биоритмостаза, в 12:00 часов и 20:00 часов. При повышении значений индексов сосудистого сопротивления диагностируют дистресс плода.

3. Для этапного прогнозирования патологии плода у беременных высокого риска декомпенсации ХПН следует учитывать пороговые значения высокоинформативных лабораторно-инструментальных показателей: в I триместре - HbF > 1,55%, ФРП < 122,6 пг/мл, PAPP-A < 8,74 мг/л, PI в MAP \geq 1,56; во II триместре - HbF > 1,75%, ФРП < 177 пг/мл, L CD95+ > 25,9%, ФН > 347 мкг/мл, ПАМГ > 45,8 нг/мл, оценка по ультразвуковой диагностической шкале 4 балла и менее, указывающие на высокую вероятность развития хронической гипоксии и/или задержки роста плода.

4. Прогнозирование патологии плода у беременных высокого риска тяжёлых форм ХПН можно осуществлять с применением предикторного индекса, как коэффициента отношения HbF/ФРП \times 100. Критическими следует считать значения предикторного индекса в I триместре - ПИ \geq 1,78, во II триместре - ПИ \geq 3,02, в III триместре - ПИ \geq 3,42.

5. Для оценки адаптационно-компенсаторных возможностей плода в III триместре гестации при ХПН необходимо учитывать значение интегративной результирующей по разработанной модели: при «сохранённом» уровне адаптационных возможностей плода родоразрешение целесообразно проводить «per vias naturales»; при «сниженном» уровне адаптационно-компенсаторных процессов выбор акушерской тактики следует осуществлять в пользу бережного родоразрешения путём операции кесарева сечения в плановом порядке; при «резко сниженном» уровне – родоразрешение следует проводить путём экстренной операции кесарева сечения. Разработанная оценка уровня фетальной адаптации при ХПН стандартизирует результаты обследования беременной и рекомендуется в качестве дополнительного критерия при выборе акушерской тактики.

6. Систематизацию результатов обследования согласно комплексной программе этапного ведения беременных высокого перинатального риска, ассоциированного с ХПН, следует осуществлять с применением разработанной программы для ЭВМ, позволяющей

определять приоритетное направление врачебной тактики.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В качестве дальнейших перспектив разработки темы, на наш взгляд, актуализированным является продолжение изучения и выявление ведущих патогенетических механизмов формирования патологии плода при ХПН, поиск молекулярно-генетических предикторов ЗРП и ХГП, разработка мероприятий профилактической программы у беременных высокого перинатального риска, начиная с предгравидарного этапа. Проблема разработки лечебных мероприятий при ЗРП и ХГП, также до конца не решена, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Рябова, С.А. Сравнительная оценка методов диагностики хронической гипоксии плода с применением тестов клинической эпидемиологии / С.А. Рябова // Аспирантский вестник Поволжья. - 2014. - № 5–6. – С. 49-53.
2. Тезиков, Ю.В. Перинатальная хрономедицина: биоритмостаз плода при неосложненной беременности и плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, С.А. Рябова, Т.А. Тезикова, Л.В. Ефимова, В.Н. Ракитина // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. - Т. 16, № 5(4). – С.1467-1470.
3. Рябова, С.А. Иммунологические, проангиогенные и метаболические плацентарные предикторы нарушенного состояния плода при плацентарной недостаточности / С.А. Рябова, Т.В. Табельская, Н.А. Фролова, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Российский иммунологический журнал.- 2015. - Т.9(18), №1(1). – С. 165-167.
4. Фролова, Н.А. Прогнозирование преэклампсии путем мониторинга сывороточных уровней антиэндотелиальных антител / Н.А. Фролова, Т.В. Табельская, С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Российский иммунологический журнал.- 2015. - Т.9(18), № 1(1). – С. 194-196.
5. Рябова, С.А. Клиническая реализация нарушений трофической и газообменной функций плаценты при плацентарной недостаточности / С.А. Рябова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. - № 1–2. – С. 34-43.
6. Рябова, С.А. Результаты клинической апробации комплексной балльной шкалы оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. - Т.17, № 2(2). – С. 371-375.
7. Тезиков, Ю.В. Информативность предикторов больших акушерских синдромов у беременных с эмбриоплацентарной недостаточностью / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, О.А. Кутузова, А.В.Приходько, С.А. Рябова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. - № 5–6. – С. 48-55.
8. Рябова, С.А. Прогностическое и диагностическое значение запрограммированной клеточной гибели иммуноцитов при задержке роста плода / С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Т.В. Табельская, Н.А. Фролова // Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. № 2. – Новосибирск, 2015. - С. 22-24.
9. Липатов, И.С. Оценка церебральной гемодинамики плода при плацентарной недостаточности с учетом его суточного биоритмостаза / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, С.А. Рябова, Н.А. Фролова, Т.В. Табельская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т.15, № 4. – С. 42-48.
10. Тезиков, Ю.В. Перинатальный подход к диагностике степени тяжести хронической

плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, С.А. Рябова, Н.А. Фролова, Л.С. Семушкина, Л.Ю. Гогель // Международный научно-исследовательский журнал. - 2015. - № 3-4 (34). - С. 105-107.

11. Рябова, С.А. Прогностическая значимость плацентарных предикторов в развитии плацентарной недостаточности и патологии плода / С.А. Рябова, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, О.А. Кутузова // Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2015. – С. 183-184.

12. Рябова, С.А. Клинико-патогенетическая связь хронической гипоксии и задержки роста плода / С.А. Рябова // Аспирантские чтения – 2015: Материалы научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые XXI века – от идеи к практике», посвященной 85-летию Клиник СамГМУ. – Самара, 2015. - С. 125.

13. Рябова, С.А. Частота сочетания задержки роста и хронической гипоксии плода при плацентарной недостаточности / С.А. Рябова, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Н.А. Краснова, Т.С. Белоконева, Е.В. Жернакова, Н.В. Мартынова // «Достижения сегодня - залог будущего развития»: сборник научных работ научно-практической конференции. - Самара, 2016. – С. 266-268.

14. Рябова, С.А. Возможности прогнозирования патологии плода при плацентарной недостаточности с первого триместра беременности [Электронный ресурс] / С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Е.В. Жернакова, Т.В. Табельская // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 5. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25176>. - Загл. с экрана. - (дата обращения: 25.11.2016).

15. Рябова, С.А. Мониторинг уровня фетального гемоглобина у беременных высокого риска по тяжёлым формам плацентарной недостаточности / С.А. Рябова, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Т.В. Табельская // Актуальные вопросы перспективных научных исследований. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. Часть 1. – Смоленск, 2016. - С. 60-61.

16. Рябова, С.А. Клиническая реализация ассоциированной с плацентарной недостаточностью патологии плода у беременных группы высокого риска / С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. - №5-6 – С.79-83.

17. Рябова, С.А. Клеточный состав пуповинной крови как отражение процессов гестации / С.А. Рябова, М.А. Овчинникова, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Е.М. Михеева, Н.В. Мартынова, А.А. Букреева // Здоровье женщины – основа здоровья будущих поколений: материалы научно-практической конференции, посвященной открытию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина: сборник статей под ред. Ю.В. Тезикова, И.С. Липатова. – Самара, 2016. - С. 164-166.

18. Рябова, С.А. Значимость биоритмологического подхода для диагностики нарушенного состояния плода при плацентарной недостаточности / С.А. Рябова // Аспирантские чтения – 2016: Материалы научно-практической конференции с международным участием «Молодые учёные – от технологии XXI века к практическому здравоохранению» – Самара, 2016. - С. 139-140.

19. Рябова, С.А. Функциональное состояние иммунокомпетентных клеток пуповинной крови при плацентарной недостаточности / С.А. Рябова // Материалы XVII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя-2016». - М., 2016 – С. 93-94.

20. Мартынова, Н.В. Осложнения беременности и родов у женщин с генитальным эндометриозом [Электронный ресурс] / Н.В. Мартынова, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, М.А. Овчинникова, С.А. Рябова // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 1. - URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26063>. - Загл. с экрана. - (дата обращения: 25.01.2017).

Патенты РФ на изобретения, программа для ЭВМ и рационализаторские предложения:

- 1. Патент РФ на изобретение № 2557904.** Способ диагностики хронической гипоксии плода / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, С.А. Рябова, Т.В. Табельская. – Заяв. № 2014143041, заявл. 24.10.2014, зарег. в гос. реестре 30.06.2015 г.
- 2. Патент РФ на изобретение № 2575789.** Способ профилактики синдрома патологической беременности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, О.А. Кутузова, С.А. Рябова, А.В. Приходько, И.О. Ковязина, Т.В. Табельская. – Заяв. № 2015102004, заявл. 22.01.2015, зарег. в гос. реестре 28.01.2016 г.
- 3. Патент РФ на изобретение № 2576241.** Способ прогнозирования раннего токсикоза тяжелой степени / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.А. Кутузова, Н.А. Фролова, С.А. Рябова, Т.В. Табельская. – Заяв. № 2015101977, заявл. 22.01.2015, зарег. в гос. реестре 02.02.2016 г.
- 4. Рационализаторское предложение № 326.** Способ прогнозирования нарушенного состояния плода при плацентарной недостаточности / С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, О.А. Кутузова // ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ, от 14.10.2015 г.
- 5. Рационализаторское предложение № 325.** Способ превентивного лечения раннего токсикоза тяжелой степени / С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.А. Кутузова, А.В. Приходько // ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ, от 14.10.2015 г.
- 6. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2017611478.** Комплексная программа поэтапного прогнозирования патологии плода и оценки фетальной адаптации при хронической плацентарной недостаточности / С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, М.А. Овчинникова, Н.В. Приходько, Н.В. Мартынова, Е.В. Жернакова. – Заяв. № 2016663284, поступ. 5.12.2016, рег. програм. 3.02.2017 г.

Список сокращений

- Ак** – акрофаза (время наступления максимального значения показателя)
- Ам** – амплитуда (отклонение значения параметра от среднего)
- Бт** – батифаза (время наступления минимального значения показателя)
- ИПСР** – интегральный показатель состояния плода
- Л CD25+** - лимфоциты с фенотипом CD25+
- Л CD95+** - лимфоциты с фенотипом CD95+
- МАр** – маточная артерия
- Мз** – мезор (среднее значение параметра за цикл)
- МППК** – маточно-плацентарно-плодовый кровоток
- НЭ** – неконъюгированный эстриол
- ПАМГ** – плацентарный альфа-1-микроглобулин
- ПИ** – предикторный индекс
- ПОНРП** – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- РСССР** – реакция сердечно-сосудистой системы плода
- СМА** – средняя мозговая артерия
- СЭФР** – сосудисто-эндотелиальный фактор роста
- ФРП** - фактор роста плаценты
- НвF** – фетальный гемоглобин
- Р** - диагностическая точность
- PI** - пульсационный индекс
- RI** – индекс резистентности
- S/D** - систоло-диастолическое отношение
- Se** - чувствительность
- Sp** – специфичность