

УДК 618.2-07:616-021.2-0 03.96

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ СИНДРОМА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

UNIVERSAL APPROACH TO THE PREVENTION OF THE SYNDROME OF PATHOLOGICAL PREGNANCY

Липатов И.С.
Тезиков Ю.В.
Мартынова Н.В.
Мингалиева Л.К.
Гогель Л.Ю.
Белоконева Т.С.
Калинкина О.Б.
Жернакова Е.В.
Юсупова Р.Р.

Lipatov IS
Tezikov YuV
Martynova NV
Mingalieva LK
Gogel LYu
Belokoneva TS
Kalinkina OB
Zhernakova EV
Yusupova RR

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ

Samara State
Medical University

Цель исследования — разработка метода профилактики синдрома патологической беременности с позиции единого генеза, детерминированного морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе, с оценкой эффективности методологическими стандартами доказательной медицины.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 435 женщин с высоким риском декомпенсации плацентарной недостаточности. В зависимости от метода профилактики гестационных осложнений сформировано 4 группы: I группу составили 145 беременных, которым с 6 по 20 нед. гестации назначался гидрогестерон, а с 21 недели — ангиопротектор высокоочищенный диосмин 600 мг; II — 118 женщин, получавших курсовое превентивное лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты; III — 102 человека, которым курсовая превентивная монотерапия проводилась препаратом магния; IV — 70 беременных, отказавшихся от профилактики. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных женщин. Динамическое обследование включало определение маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, сосудисто-тромбоцитарного звена, апоптоза, воспалительного ответа, общего реактивного потенциала организма, концентраций магния и углекислого газа, проводилось гистостереометрическое исследование плацент. Для объективизации эффективности разработанного метода применялись стандарты доказательной медицины.

Результаты. Метод профилактики больших акушерских синдромов путем последовательного назначения с ранних сроков беременности прогестагена гидрогестерона с по-

Aim — the purpose of the study is the development of a method for prevention of pathological pregnancy syndrome from the perspective of integral genesis, determined by morphological and functional abnormalities in the fetoplacental system, assessing the effectiveness of methodological standards of evidence-based medicine.

Materials and methods. Prospective study of 435 women with high risk of decompensation of placental insufficiency was conducted. Depending on the method of prevention of gestational complications 4 groups were formed: 1st group included 145 pregnant women, who were prescribed dydrogesterone on the 6-20 weeks of gestation, and starting with the 21st week - highly-purified diosmin 600 mg as vasoprotective; in the 2nd group 118 women received a course of preventive treatment with low doses of acetylsalicylic acid; 3rd group included 102 patients who underwent a course of preventive monotherapy with magnesium; 4th group comprised 70 pregnant women who refused preventive treatment. A control group encompassed 30 healthy pregnant women. Dynamic survey included definition of markers of endothelial and hemostasiological dysfunction, vascular-platelet dysfunction elements, apoptosis, inflammatory response, total reactive capacity of the organism, magnesium and carbon dioxide concentrations; a hystostereometric study of placenta was conducted. Standards of evidence-based medicine were applied for the objectification of the effectiveness of the developed method.

следующей во 2 половине беременности заменой на ангиопротектор диосмин 600 мг показал высокую эффективность (ЧБНЛ 1,4 (95% ДИ 1,1-1,7); ОШ 5,3 (95% ДИ 4,7-5,8), заключающаяся в снижении преэклампсии на 93%, плацентарной недостаточности с задержкой роста плода и/или хронической гипоксии плода — на 95%, преждевременных родов — на 86% и отсутствии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, тяжелых форм преэклампсии и плацентарной недостаточности. Более высокую клиническую результативность предлагаемого метода профилактики синдрома патологической беременности по сравнению с использованием низких доз ацетилсалициловой кислоты и препарата магния можно объяснить выраженным нормализующим действием дидрогестерона и высокоочищенного диосмина 600 мг на иммунный и биохимический гомеостаз, процессы апоптоза и ангиогенеза, активацию эндотелиально-гемостазиологической системы, компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте.

Заключение. Методом выбора для профилактики синдрома патологической беременности при высоком риске декомпенсации эмбрио(фето)плацентарной системы является применение прогестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина по разработанному способу. Исследование показало перспективность целенаправленного выбора метода профилактики в зависимости от индивидуальных особенностей беременных женщин.

Ключевые слова: профилактика больших акушерских синдромов, ангиогенез, апоптоз, ацетилсалициловая кислота, дидрогестерон, высокоочищенный диосмин 600 мг, препарат магния, эндотелиальная дисфункция.

Results. Method of preventing great obstetric syndromes by successive appointment of progestogen dydrogesterone on the early stage of pregnancy followed by vasoprotective diosmin 600 mg in the 2nd half of pregnancy showed high efficiency (NNT 1.4 (95% CI 1.1 - 1.7); OSH 5.3 (95% CI 4.7 - 5.8), namely reducing pre-eclampsia by 93%, placental insufficiency with intrauterine growth restriction and/or chronic fetal hypoxia - 95%, preterm birth - 86%, and no premature abruption of normally situated placenta, severe forms of pre-eclampsia and placental insufficiency. Higher clinical effectiveness of the proposed method of prophylaxis of pathological pregnancy syndrome, compared to the use of low-dose acetylsalicylic acid and preparation of magnesium, can be explained by the normalizing effect of dydrogesterone and highly-purified diosmin 600 mg on the immune and biochemical homeostasis, apoptosis and angiogenesis, activation of endothelial and hemostasiological system, adaptive compensatory reactions in the placenta.

Conclusion. The method of choice for the prevention of pathological pregnancy syndrome at high risk of fetoplacental system decompensation is the application of progestogen dydrogesterone and vasoprotective diosmin according to the developed method. The study revealed the potential of targeted selection of preventive methods depending on special needs of pregnant women.

Keywords: prevention of great obstetric syndromes, angiogenesis, apoptosis, acetylsalicylic acid, dydrogesterone, highly-purified diosmin 600 mg, magnesium, endothelial dysfunction.

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы, несмотря на снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, отмечена постоянная тенденция к увеличению числа осложнений, детерминированных морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе [1, 2]. В патогенезе подавляющего большинства осложнений беременности (невынашивание беременности ранних сроков, ранний токсикоз, плацентарная недостаточность (ПН) с развитием задержки роста плода (ЗРП) и/или хронической гипоксии плода (ХГП), преэклампсия (ПЭ), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преждевременные роды) функциональное состояние плаценты играет ключевую роль [3, 4]. Нарушение формирования и развития фетоплацентарного комплекса (ФПК) является ранним этапом формирования указанных осложнений гестации [5, 6].

В акушерстве давно отмечена схожесть изменений, общие закономерности отклонений от физиологического течения беременности (дисбаланс Th1/Th2 путей иммунного ответа с преобладанием провоспалительных или противовоспалительных 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/децидуальной оболочки; 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.), которые предопределяют последующее патологическое течение гестации — синдром патологической беременности, клинические проявления которого в виде «больших акушерских синдромов» (ранний токсикоз, ПН, ЗРП, ХГП, ПЭ, преждевременные роды, ПОНРП) обусловлены различной иммуногенетической, метаболической предрасположенностью организма беременной и его реакцией на плод как аллотрансплантат [7, 8]. Связь синдрома патологической беременности с развитием эмбрио(фето)-плацентарного комплекса с ранних сроков беременности не вызывает сомнения [9, 10].

На различных этапах развития акушерской науки исследователями на ранних стадиях формирования гестационных осложнений выделялись единые закономерности их генеза. Так, S.Cianci с соавт. (1980), Е.М. Вихляевой с соавт. (1986) был выделен синдром общей циркуляторной адаптации организма беременной к гестационному процессу, связанный с формированием маточно-плацентарного круга кровообращения. В работах И.С. Липатова (1996), В.А. Мельникова (2000), Ю.В. Тезикова (2013) — учеников научно-педагогической школы академика РАН А.Н. Стрижак — для объяснения патогенеза «больших акушерских синдромов» выделяется сосудистый синдром, в

основе которого лежит эндотелиальная дисфункция как следствие формирования гемохориального типа плацентации и функционирования фетоплацентарной системы [11, 12].

Учитывая тесную связь нарушений морфофункционального становления фетоплацентарной системы с развитием указанных выше осложнений гестации, объединенных в синдром патологической беременности [9], очевидной является необходимость поиска эффективного и безопасного для матери и плода метода его профилактики. При этом следует учитывать ведущую роль иммунных и гормональных влияний на эмбрио(фето)плацентарный комплекс в первой половине беременности и определяющее значение маточно-плацентарно-плодового кровотока во второй половине беременности [13].

Перспективным направлением в профилактике нарушений становления ФПК является применение препаратов, способных оказывать как иммуномодулирующий, так и гормонозаместительный эффекты. Таким препаратом является дидрогестерон (Дюфастон, Solvey Pharmaceuticals B.V., Нидерланды), который представляет собой прогестаген, эффективный при приеме внутрь, оказывающий разнообразные эффекты подобно эндогенному прогестерону и 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. Дидрогестерон усиливает пролиферацию и секреторную активность желез эндометрия, вызывая увеличение в секрете концентрации липидов и гликогена, необходимых для развития эмбриона [14].

В период беременности материнский прогестерон играет крайне важную роль в угнетении опосредованной через Т-лимфоциты реакции отторжения плода. В исследованиях *in vitro* показано, что дидрогестерон обладает иммуномодулирующим эффектом — способностью переключения продукции цитокинов с Th1 на Th2 тип, который способствует нормальному функционированию ФПК. Доказано, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки синтезируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF). Данный фактор увеличивает продукцию регуляторных цитокинов и, напротив, блокирует 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 [5, 14]. Согласно заключению Правления Российского общества акушеров-гинекологов (Серов В.Н., Сухих Г.Т., Радзинский В.Е., Москва, 18 января 2010), по гестагенной активности дидрогестерон в 10–30 раз превышает пероральный микронизированный прогестерон, пространственные структурные отличия обуславливают повышение его биодоступности по сравнению с проге-

стероном при приеме внутрь и отсутствие метаболитов с андрогенной или эстрогенной активностью.

Для беременных крайне важно отсутствие эффектов дидрогестерона на метаболизм матери. Он не повышает уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности, не влияет на электролитный баланс и не обладает прокоагуляционными свойствами. Эффективность дидрогестерона при патологическом течении гестации подтверждена результатами систематических обзоров Кохрановской библиотеки. Препарат безопасен как для матери, так и для плода. Случаев тератогенного действия, связанных с применением дидрогестерона, не зарегистрировано.

Следует учитывать, что повреждение фетоплацентарного комплекса может иметь место при любом сроке беременности, в связи с этим профилактика синдрома патологической беременности должна осуществляться перманентно вплоть до ее завершения, что является залогом благоприятного исхода беременности. После окончания формирования ФПК, во второй половине беременности, для коррекции гемодинамических нарушений возможно применение ангиопротектора диосмина (Флебодиа 600, лаборатория Инотера, Франция). Доказано, что диосмин эффективно влияет на маточно-плацентарный кровоток, состояние плаценты и рост плода. Ангиопротекторное средство диосмин относится к числу лекарственных средств, оказывающих воздействие на сосудистый компонент. Флебодиа 600 обладает противовоспалительным действием — усиливает сосудосуживающее действие адреналина, норадреналина, блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбоксана, 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. Помимо этого он улучшает дренажную функцию межворсинчатого пространства, венозных сосудов матки, малого таза и нижних конечностей. Препарат успешно применяется для лечения ПН, исследований по применению диосмина в профилактических целях у беременных группы высокого риска не проводилось. Любой срок беременности не является противопоказанием для применения диосмина [1, 9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка метода профилактики синдрома патологической беременности с позиции единого генеза, детерминированного морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе, с оценкой эффективности методологическими стандартами доказательной медицины.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное исследование 435 женщин группы высокого риска по декомпенсации ПН, отобранных по прогностической шкале факторов риска тяжелых форм ПН. Формирование данной группы обосновано тем, что при высоком риске структурно-функциональных нарушений в эмбрио(фето)плацентарном комплексе реализация осложненного течения беременности значительно выше, чем в популяции [2, 10]. Учитывая наличие доказательств эффективности применения низких доз аспирина, препаратов магния для профилактики тяжелых форм ПН, ПЭ, преждевременных родов [4, 6], нами для реализации поставленной цели были сформированы следующие группы наблюдения: I группу составили 145 беременных, которым профилактические мероприятия проводились с ранних сроков гестации прогестагеном дидрогестероном с последующим назначением ангиопротектора диосмина; II группу — 118 беременных, которым профилактику осложненного течения гестации осуществляли низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (аспирин, Ай Си Эн Марбиофарм, Россия): по 75 мг, *per os*, 1 раз в день во время еды, тремя курсами по пять недель — в сроки 12–16 нед, 22–26 нед, 32–36 нед; III группу — 102 беременные, которые получали превентивную монотерапию, состоящую из приема препарата магния (Магне-В6, Sanofi Winthrop Industrie, Франция) тремя курсами по шесть недель: первый курс — в 8–13 нед (первые две недели в насыщающей дозировке по 6 таб/сут, в последующем — в поддерживающей дозировке по 2 таб/сут, *per os*, во время еды), второй и третий курс — в 18–23 и в 28–33 нед (аналогично первому); IV группу — 70 беременных, отказавшихся от каких-либо профилактических мероприятий. Для получения референсных значений показателей иммунного, метаболического, гемостазиологического гомеостаза была сформирована контрольная группа, в которую вошли 30 здоровых беременных женщин.

Метод профилактики с применением дидрогестерона и диосмина осуществлялся следующим образом: беременным с 6 нед. по 20 нед. превентивное лечение проводилось прогестагеном дидрогестероном (Дюфастон, Solvey Pharmaceuticals B.V., Нидерланды, регистрационный номер: П№011987/01 от 13.05.2005) по схеме 10 мг 2 раза в день, *per os*, ежедневно; с 21 по 26 нед. и с 31 по 36 нед. превентивное лечение проводилось ангиопротектором диосмином (Флебодиа 600, Инотера, Франция, регистрационный номер: П№016081/01 от 16.12.2004) по схеме 600 мг 1 раз в день, *per os*, ежедневно.

Степень тяжести ПН определялась по оценочной шкале с расчетом итогового показателя, при этом выделялись дисфункция плаценты, декомпенсированная ПН (ДПН), прогрессирующая ДПН, критическая ПН [1, 11]. При диагностике ПЭ учитывались критерии ВОЗ [4].

Для оценки эффективности превентивной терапии проводилось динамическое обследование беременных групп сравнения, их плодов и новорожденных. В крови женщин в сроки 6–12, 18–24, 28–34 нед. беременности

методами иммуноферментного, иммунофлюоресцентного, биохимического анализов определяли содержание маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции — общий IgE, циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), количество тромбоцитов и их максимальная амплитуда агрегации (МААТ), фибронектин (ФН); апоптоза и воспалительного ответа — лимфоциты с фенотипом CD95+ (LCD 95+) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО α); децидуализации стромальных клеток — плацентарный α -1 микроглобулина (ПАМГ); клеточной пролиферации (ангиогенеза) и плацентарного энергообеспечения — фактор роста плаценты (ФРП) и плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ); модуляции иммунного ответа — плацентарный белок RAPP-A. Производился общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарных индексов для оценки общего реактивного потенциала организма (ИСЛК — индекс сдвига лейкоцитов крови, ИА — индекс алергизации). Концентрация магния в сыворотке крови определялась колориметрическим способом (реактивы Magnesium XB, «Bioscom», Германия), внутриэритроцитарного магния — по методу Holtmeiera H.J. Концентрацию углекислого газа в крови определяли с помощью газового анализатора «ABL-700» (Radiometer, Дания). Для оценки ФПК применялись ультразвуковая система GE Voluson S6 (GE Healthcare, США), фетальный монитор «Corometrics-259» (Индия). Морфологическое исследование плацент проводилось с учетом критериев А.П. Милованова (2005). В работе использован бинокулярный световой микроскоп Микромед MC-2-ZOOM var. 2CR с визуальной насадкой, позволяющей выводить изображения в режиме реального времени на экран персонального компьютера с помощью видеоокуляра.

При проведении статистической обработки использовались персональный компьютер и программное обеспечение «Microsoft Excel XP» и «Statistica 10.0» for Windows, методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа. При гауссовском распределении для каждого изучаемого количественного параметра проведено вычисление средней арифметической величины (M), среднего квадратического отклонения (σ). Достоверность различий между показателями оценивалась по критерию Стьюдента-Фишера (t). Уровень значимости между сравниваемыми величинами считался достоверными при $p < 0,05$. Для оценки эффективности профилактических мероприятий использованы методологические стандарты доказательной медицины: ЧИЛ — частота исходов в группе превентивного лечения; ЧИК — частота исходов в группе сравнения; СОР — снижение относительного риска (ЧИЛ—ЧИК/ЧИК); САР — снижение абсолютного риска (ЧИЛ—ЧИК); ЧБНЛ — число беременных, которым необходимо проводить профилактику, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одной пациентки ($1/\text{САР}$); ОШ — отношение шансов [15].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал анализ, на 1 беременную женщину группы высокого риска по декомпенсации ПН ($n=435$) приходится 4,95 фактора риска, характеризующих осо-

бенности отягощенного акушерского анамнеза, перенесенные гинекологические, экстрагенитальные и инфекционные заболевания, течение беременности, социальные факторы и условия труда. В группах сравнения данный показатель соответствовал: в I – 5,1, во II – 5,0, в III – 4,8, в IV – 4,9 фактора риска, что с клинических позиций свидетельствует о сопоставимости групп.

Оценка исходного состояния беременных групп сравнения, до начала проведения профилактических мероприятий, объективизирована результатами лабораторного тестирования в I триместре (таблица 1).

Следует отметить, что из исследованных маркеров у беременных групп высокого риска по эмбрио(фето)плацентарной недостаточности достоверные различия ($p < 0,05$) с группой контроля имеют такие эндотелиально-гемостазиологические показатели, как общий IgE, количество и агрегационная активность тромбоцитов (МААТ), ФН; из параметров, характеризующих ангиогенез и иммуномодуляцию – ФРП и RAPP-A; из интегральных показателей, свидетельствующих об общем реактивном потенциале организма, – ИСЛК, ИА. Из обследованных беременных групп высокого риска ($n=435$) 86,6% (374) имели исходное магнийдефицитное состояние; 84% (366) беременных женщин на ранних сроках гестации имели факторы риска, предрасполагающие к снижению чувствительности дыхательного центра к эндогенному углекислому газу (универсальный регулятор гомеостаза, сосудистого тонуса, проницаемости сосудистой стенки, рН, кислотно-основного состояния крови, процесса деоксигенации гемоглобина и др.). Результаты лабораторного обследования до начала превентивных мероприятий подтвердили клиническую сопоставимость I, II, III и IV групп сравнения.

Анализ клинического течения и исходов беременности у женщин групп высокого риска (таблица 2) показал, что ПН в IV группе реализовалась в 100%, в том числе тяжелые формы (с развитием ЗРП и ХГП) составили 85,7% (60); частота данного осложнения в I, II, III

Лабораторные показатели	I группа (n=145)	II группа (n=118)	III группа (n=102)	IV группа (n=70)	Контрольная группа (n=30)
IgE, нг/мл	248±19*	237±14*	241±17*	233±12*	209±11
ЦЭК, х 105 кл/л	1,8±0,3	1,9±0,5	7,1±0,4	1,8±0,5	1,7±0,2
Л CD95+, %	32,7±2,6	35,1±2,9	34,6±2,8	33,2±2,7	29,5±3,9
ФНОα, пкг/мл	22±6	21±5	19±6	20±5	15±4
ПАМГ, нг/мл	7,5±1,4	8,1±2,2	7,4±1,5	7,9±1,6	7,2±1,8
ФРП, пкг/мл	79±17*	81±14*	80±15*	76±16*	120±21
ПЩФ, Ед/л	46±5	49±6	44±7	50±8	41±6
ФН, мкг/мл	347±15*	343±14*	339±18*	336±17*	295±13
RAPP-A, мг/л	6,9±1,8*	8,8±1,9*	9,2±2,1*	7,5±1,6*	15,7±2,5
ИСЛК	2,6±0,4*	2,5±0,3*	2,4±0,2*	2,5±0,3*	1,9±0,2
ИА	1,3±0,09*	1,2±0,08*	1,3±0,07*	1,2±0,06*	0,9±0,06
Конц-я CO ₂ , %	5,4±0,04*	5,5±0,03*	5,6±0,04*	5,5±0,03*	6,7±0,02
Mg++, ммоль/л	0,78±0,06*	0,79±0,05*	0,76±0,04*	0,79±0,06*	1,04±0,05
МААТ, %	28,9±1,8*	29,7±1,5*	27,8±1,6*	28,4±1,7*	24,2±1,6
кол-во тромбоцитов, х109/л	209±8*	201±7*	211±8*	206±8*	238±12

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

Таблица 1. Результаты лабораторного тестирования женщин групп сравнения в сроке 6–12 недель беременности ($M \pm \delta$)

группах составила 13,1%, 72%, 75,5%, тяжелые формы – 4,1%, 31,3%, 42,2% соответственно. При отсутствии профилактических мероприятий (IV группа) ПЭ

Осложнения	I группа (n=145)	II группа (n=118)	III группа (n=102)	IV группа (n=70)
ПЭ: умеренная тяжелая	3,4* (5) 3,4* (5) - (-)	22,9*,** (27) 16,9*,** (20) 6*,** (7)	27,5*,** (28) 19,7*,** (20) 7,8*,** (8)	51,4** (36) 31,4** (22) 20** (14)
ПН: дисф. плаценты ДПН прогрессир. ДПН критическая ПН	13,1* (19) 9* (13) 4,1* (6) - (-) - (-)	72*,** (85) 40,7*,** (48) 17,8*,** (21) 13,5*,** (16) - (-)	75,5*,** (77) 33,3*,** (34) 23,5*,** (24) 16,7*,** (17) 2*,** (2)	100 (70) 14,3** (10) 20** (14) 57,1** (40) 8,6** (6)
ЗРП: I степени II степени III степени	4,1* (6) 3,4* (5) 0,7 (1) - (-)	27,1*,** (32) 18,6*,** (22) 8,5*,** (10) - (-)	35,3*,** (36) 23,5*,** (24) 11,8*,** (12) - (-)	57,1** (40) 21,4** (15) 31,4* (22) 4,3** (3)
ХГП	2,8* (4)	11,9*,** (14)	13,7*,** (14)	42,9** (30)
Преждевременные роды	2,0* (3)	7,6*,** (9)	9,8*,** (10)	14,3** (10)
ПОНРП	- (-)	- (-)	- (-)	5,7** (4)
Плодово-плацентарный показатель	5,9±0,6*	5,5±0,5*	5,3±0,5*	4,8±0,4**
Масса-ростовой показатель	64,3±3,3*	60,2±3,8*	59,2±3,2*,**	55,7±3,4**
Частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС	0,7 (1)	2,5*,** (3)	2,9*,** (3)	10** (7)
Нарушение адаптации	19,3* (28)	50,8*,** (60)	52,9*,** (54)	88,6** (62)
Перевод детей	- (-)	5,9*,** (7)	9,8*,** (10)	22,9** (16)
Реализация больших акушерских синдромов – всего	9,7* (14)	61,9*,** (73)	79,4** (81)	85,7** (60)
– тяжелых форм	3,4* (5)	24,6*,** (29)	32,4*,** (33)	85,7** (60)

* - различия достоверны по сравнению с IV группой ($p < 0,05$);

** - различия достоверны по сравнению с I группой ($p < 0,05$).

Таблица 2. Частота реализации осложнений беременности и состояние новорожденных в группах сравнения ($M \pm \delta$, %; абс. ч.).

различной степени тяжести развилась у 51,4% (36) беременных, тяжелая (ранняя — до 34 нед. гестации) ПЭ — у 20% (14). В данной группе частота ПОНРП составила 5,7% (4 наблюдения), преждевременных родов — 14,3% (10), включая ранние преждевременные роды — 8,6% (6). В группах с превентивным лечением реализация ПЭ составила соответственно I, II, III группам — 3,4% (5), 22,9% (27), 27,5% (28), при этом тяжелая (ранняя) ПЭ — 0%, 6% (7), 7,8% (8); ПОНРП в указанных группах отсутствовала; преждевременные роды имели место в 2% (все 3 наблюдения — поздние), 7,6% (1 — ранние, 8 — поздние), 9,8% (2 — ранние, 8 — поздние).

ЗРП при рождении подтвердилась в I группе у 4,1% (6) новорожденных, причем I ст. у 83,3% (5); во II и III группах соответственно 27,1% (32) и 35,3% (36), причем ЗРП I ст. — 68,8% (22) и 66,6% (24), ЗРП II ст. — 31,2% (10) и 33,4% (12). Асфиксия при рождении в I клинической группе встретилась реже в 4,3 раза по сравнению со II группой и в 4,9 раза по сравнению с III группой. Частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных I группы была достоверно ниже, чем во II, III, IV (0,7% против 2,5%, 2,9%, 10%).

Нарушение адаптации у новорожденных от матерей, получавших во время беременности дидрогестерон и диосмин, имело место в 2,6 раза, в 2,7 раза, в 4,6 раза реже по сравнению с новорожденными II, III, IV групп. Перевод на второй этап лечения не потребовался ни одному ребенку I группы, соответственно II, III, IV группам — в 5,9%, в 9,8%, в 22,9%. В целом реализация больших акушерских синдромов (ПЭ, ПН с ЗРП и/или ХГП, ПОНРП, преждевременные роды) в I группе составила 9,7%, в том числе тяжелые формы — 3,4%; во II группе — 61,9% (тяжелые формы 24,6%); в III группе — 79,4% (32,4%); в IV группе 85,7% (все наблюдения по клинико-лабораторным данным соответствовали тяжелому течению).

Проанализировав полученные результаты мониторинга лабораторных показателей в IV группе женщин (n=70), отказавшихся от каких-либо профилактических мероприятий, нужно отметить, что маркеры эндотелиальной дисфункции, такие как общий IgE, МААТ, ЦЭК, показали единый тренд в течении гестации как у женщин с ПН, так и у женщин при сочетании ПН с другими осложнениями беременности (ПЭ, преждевременные роды, ПОНРП).

Относительно группы контроля у женщин IV группы средние значения содержание общего IgE, ЦЭК и МААТ к началу III триместра выросли в 1,5, 2,6 и 1,3 раза; при этом у женщин с ПН — в 1,2, 1,6 и 1,2 раза; у женщин с сочетанием больших акушерских синдромов изменения данных маркеров более выражены и выросли в 1,7, 3 и 1,5 раза. Для оценки гемостаза был выбран ФН, содержание которого при физиологической беременности равномерно увеличивалось. У женщин IV группы с ПН уровень ФН увеличился на 17%, а у женщин с сочетанием ПН с другими осложнениями беременности данное повышение было более выраженным и составляло от 28% (преждевременные роды) до 72% (ПЭ, ПОНРП). Эти данные подтверждают значимость эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и

сосудисто-тромбоцитарного звена в формировании синдрома патологической беременности. У женщин с тяжелыми формами ПЭ, ПН, при ПОНРП изменения более выражены уже с I—II триместров.

Изучение в данной группе индуцированного трофобластом апоптоза иммунцитов и воспалительного ответа, выражающихся в изменении содержания в крови ЛСД95+ и ФНО α , показало, что при сочетании ПН с ПЭ, при развитии на фоне ПН ПОНРП и преждевременных родов происходит более выраженная активация защитных свойств плаценты от иммунопатологических реакций, чем при формировании изолированной ПН: во II триместре — в 1,2 и 1,6 раза; в III триместре — в 1,3 и 2,3 раза соответственно показателям. Однонаправленность изменений маркеров запрограммированной клеточной гибели и системной воспалительной реакции подтверждает единство нарушений в ФПК как при ПН, так и при формировании на ее фоне ПЭ, ПОНРП, преждевременных родов.

Концентрация ПАМГ, характеризующего децидуализацию стромальных клеток, во II и III триместрах меняется однопланово как при ПН, так и при сочетании с ПЭ и другими осложнениями. При ПН уровень ПАМГ превышает значения контрольной группы во II триместре в 3,6 раза, в III — в 5,6 раза. У беременных с сочетанной патологией увеличение значений относительно группы контроля более выражено — в 5,2 и 9,4 раза во II и III триместрах соответственно.

Содержание у женщин IV группы ФРП, характеризующего плацентарный ангиогенез, достоверно снижено как при ПН с ЗРП и/или ХГП, так и при ее сочетании с другими осложнениями гестации относительно среднего показателя по группе женщин с физиологической беременностью с I триместра. В I, II и III триместрах концентрация ФРП у женщин с ПН ниже в 1,3, 1,5 и 1,7 раза, а у женщин при развитии ПЭ — в 1,9, 2,2 и 2,5 раза, при преждевременных родах — в 1,7, 1,9 и в 2,1 раза соответственно.

Изменение содержания ПЩФ в сыворотке крови у беременных с ПН, а также при сочетании акушерской патологии заключается в увеличении концентрации во II триместре в 1,7 и 1,8 раза относительно группы контроля; в III триместре происходит ее снижение в 1,2 и 1,7 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.

Концентрация плацентарного белка RAPP-A, рассматриваемого в настоящее время как маркера модуляции иммунного ответа и маркера ПЭ (прогностическая точность — 64,4% (ВОЗ, 2012)), была снижена в динамике гестации, причем уже с ранних сроков ($p<0,05$), как у женщин с ПН, так и у женщин с ПЭ, ПОНРП, преждевременными родами на фоне ПН относительно группы контроля. При сочетанной акушерской патологии у женщин IV группы снижение содержания RAPP-A от-

носителем группы контроля было более существенным. Отсутствие достоверных значений параметра в III триместре свидетельствует о том, что он более информативен в I половине беременности в качестве предиктора осложненного течения гестации.

Анализ динамики общего реактивного потенциала организма (лейкоцитарные индексы — ИСЛК, ИА) у женщин высокого риска без профилактического лечения показал односторонность изменений при ПН и при сочетанной акушерской патологии относительно группы контроля. Следует отметить, что отклонения показателей у женщин при сочетании ПЭ и ПН в сравнении с женщинами с физиологической гестацией были наиболее выражены.

Результаты исследования в динамике беременности содержания эндогенного углекислого газа, нормализующего маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки, и магния, рассматриваемого в качестве эссенциального микроэлемента, регулирующего более 300 ферментативных реакций и участвующего в клеточном энергообмене, в крови беременных IV группы показали, что у женщин с ПН, а еще более заметно — у женщин с ПН в сочетании с другой акушерской патологией с ранних сроков отмечено нарастание дефицита концентрации углекислого газа ($p < 0,05$) и магния ($p < 0,05$). Данные сведения позволяют судить о вероятной причине возникновения как ПН, так и ПЭ, ПОНРП, преждевременных родов у определенного контингента беременных женщин, что делает возможным проведение единых персонализированных превентивных мероприятий уже с ранних сроков гестации — как в отношении ПН, так и других осложнений гестации.

Внутригрупповой анализ результатов лабораторного тестирования беременных IV группы выявил более ранние и более выраженные изменения при ранней ПЭ (14 наблюдений), ПОНРП (4 наблюдения) и ранних преждевременных родах (6 наблюдений). При поздней ПЭ (22 наблюдения) и поздних преждевременных родах (4 наблюдения) эти изменения были менее выражены, приближаясь к значениям по беременным с ПН, проявлялись к III триместру. Сделано заключение, что реализация ранней, более тяжелой, патологии (ранние ПЭ и преждевременные роды, ПОНРП) тесно патогенетически связана со структурно-функциональными нарушениями в ФПК с ранних сроков гестации, в то время как поздняя манифестация акушерской патологии (поздние ПЭ и преждевременные роды) больше связана с альтерацией ФПК на последующих этапах беременности, обострением экстрагенитальной патологии, синергическим действием других акушерских осложнений.

Лабораторные показатели	I группа (n=145)	II группа (n=118)	III группа (n=102)	IV группа (n= 70)	Контрольная группа (n=30)
IgE, нг/мл	321±21**	332±26**	364±19*,**	486±28*	315±23
ЦЭК, x105 кл/л	2,3±0,2**	2,4±0,2**	2,9±0,3*,**	5,7±0,2*	2,2±0,2
Л CD95+, %	24,1±2,6**	28,5±2,5*,**	31,3±3,5*,**	59,7±4,8*	21±2,3
ФНОα, пкг/мл	78±11**	82±13**	102±14*,**	337±29*	70±9
ПАМГ, нг/мл	25,2±3,8**	26,4±4,2**	39,5±5,1*,**	177±18*	23,9±3,9
ФРП, пкг/мл	387±19**	349±21**	285±27*,**	178±20*	361±19
ПЩФ, Ед/л	132±10**	157±16*,**	164±15*,**	90±7*	123±11
ФН, мкг/мл	355±12**	361±13**	368±16**	521±17*	363±15
РАРР-А, мг/л	41,2±6,8	37,9±7,4	43,4±6,9	37,6±7,3	44,8±5,2
ИСЛК	1,8±0,2**	1,9±0,3**	1,9±0,3**	2,9±0,3*	1,8±0,2
ИА	0,7±0,04**	0,8±0,08**	0,8±0,06**	1,4±0,09*	0,7±0,05
Концентрация CO ₂ %	5,1±0,06*	5,2±0,06*	5,2±0,05*	5,0±0,05*	6,1±0,03
Mg++, ммоль/л	0,72±0,05*,**	0,69±0,06*,**	0,82±0,04**	0,61±0,03*	0,87±0,06
МААТ, %	43,9±1,7**	40,5±1,6**	45,6±1,8**	56,1±1,9*	44,1±1,9
кол-во тромбоцитов x109/л	259±16**	265±21**	247±19**	182±8*	255±14

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

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

Таблица 3. Результаты лабораторного тестирования женщин групп сравнения в сроке 28-34 недель беременности (M±s).

Динамическое лабораторное тестирование беременных I, II, III групп сравнения, получавших превентивное лечение, показало общую направленность в течении гестации независимо от используемых профилактических агентов (таблица 3). Однако при применении для профилактики дидрогестерона и диосмина (I группа), а также низких доз ацетилсалициловой кислоты (II группа) маркеры гестационной дезадаптации к III триместру достоверно не отличаются от данных контрольной группы. При применении препарата магния (III группа) различия с IV группой также имеют место по большинству показателей, при этом значительная часть маркеров отличается от результатов обследования I группы, сохраняя более негативные уровни. Исключение составляет содержание магния, которое достоверно ($p < 0,05$) превышает данные по I и II группам и доказывает возможности эффективной коррекции магнидефицитных состояний во время беременности у женщин группы высокого риска. Следует отметить, что при применении низких доз ацетилсалициловой кислоты более оптимистичны результаты лабораторного обследования по тромбоцитарному звену, что ожидаемо, исходя из эффектов фармакодинамического действия препарата.

В целом более положительные результаты обследования отмечены в I группе, где средние значения подавляющей части маркеров, характеризующих состояние ФПК и системные изменения в организме, к III триместру практически не отличалась от контроля. Данное обстоятельство объясняет более результативные клинические исходы профилактического применения с ранних сроков гестации прогестагена дидрогестерона и во второй половине беременности ангиопротектора диосмина.

Сравниваемые группы	Стандарты доказательной медицины					
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР (95% ДИ)	САР (95% ДИ)	ЧБНЛ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
I и IV	90,3	14,3	530 (426-609)	76 (62-89)	1,4 (1,1-1,7)	5,3 (4,7-5,8)
II и IV	37,3	14,3	160 (118-196)	23 (16-29)	4,3 (3,8-4,9)	2,2 (1,8-2,6)
III и IV	20,6	14,3	40 (28-534)	6,3 (5,2-7,3)	15,9 (14,1-17,3)	1,5 (1,1-1,9)

Таблица 4. Эффективность методов профилактики осложненного течения беременности в группах сравнения.

Анализ обзорно-гистологического и гистостеро-метрического исследования плацент подтвердил более благоприятные исходы при проведении превентивной терапии дидрогестероном и диосмином. В группах I, II, III компенсаторные реакции в плацентах были выражены сильнее, чем в IV группе: $75,4 \pm 4,4\%$, $52,1 \pm 6,2\%$, $43,4 \pm 5,3\%$, $20,8 \pm 5,8\%$ соответственно. Более позитивные реакции в плацентах I группы подтвердил показатель сосудистого индекса в терминальных ворсинках: $0,43 \pm 0,016$ против $0,38 \pm 0,019$ во II группе, $0,34 \pm 0,015$ в III группе, $0,25 \pm 0,017$ в IV группе.

Основными показателями результативности метода профилактики является наличие или отсутствие реализации во время гестации больших акушерских синдромов (ПЭ, ПН с ЗРП и/или ХГП, ПОНРП, преждевременные роды). Оценка эффективности результатов превентивной терапии синдрома патологической беременности в сравниваемых группах представлена в **таблице 4**.

Применение методологических стандартов доказательной медицины показало высокую профилактическую эффективность разработанного метода, основанного на применении при высоком риске структурно-функциональных нарушений становления эмбрио(фето)плацентарной системы с ранних сроков прогестагена дидрогестерона с последующим назначением ангиопротектора диосмина, что отразилось в объективных количественных показателях: ЧБНЛ 1,4 (95% ДИ 1,1-1,7); ОШ 5,3 (95% ДИ 4,7-5,8). Полученное значение стандарта ЧБНЛ, равное 1,4, свидетельствует, что для предотвращения неблагоприятного гестационного и перинатального исхода у двух беременных группы высокого риска необходимо данный метод превентивного лечения назначить трем беременным группы высокого риска (при применении низких доз ацетилсалициловой кислоты для получения профилактического эффекта у одной беременной группы высокого риска необходимо назначить превентивное лечение минимум четырем женщинам (ЧБНЛ 4,3), а при назначении препарата магния — 16 беременным (ЧБНЛ 15,9)). Полученное значение стандарта ОШ свидетельствует, что при назначении разработанного метода вероятность неблагоприятного исхода беременности снижается в 5,3 раза, в то время как при назначении низких доз ацетилсалициловой кислоты — в 2,2 раза, а препарата магния — лишь в 1,5 раза.

Стандарты доказательной медицины подтвердили эффективность всех апробированных методов профилактики осложненного течения беременности в груп-

пах высокого риска по нарушению формирования ФПК и позволили распределить их в порядке от более эффективных к менее эффективным: на первом месте (при учете персонализированного и предикторного назначения) оказался метод с последовательным назначением дидрогестерона и диосмина; на втором — применение низких доз ацетилсалициловой кислоты; на третьем — использо-

вание препарата магния.

Исследование показало, что динамическая количественная объективизация ведущих механизмов развития нарушений в ФПК при ПН и ее сочетании с ПЭ, ПОНРП, преждевременными родами позволяет за 6-8 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 назначение превентивных мероприятий и, следовательно, предиктивный и превентивный подход к ведению беременных группы высокого риска. С учетом анамнеза, экстрагенитальной патологии, 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 синдрома патологической беременности можно применять низкие дозы ацетилсалициловой кислоты; у женщин с исходным магнидефицитным состоянием — препараты магния; при наличии у женщин факторов, предрасполагающих к снижению чувствительности дыхательного центра к углекислому газу, или сниженной концентрации в крови углекислого газа — регулируемые дыхательные тренировки (карбогенопрофилактика) [5]; у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором [9], при наличии сосудистой патологии, хронических воспалительных заболеваний органов малого таза методом выбора может быть применение с ранних сроков гестации прогестагена дидрогестерона с последующим назначением ангиопротектора диосмина.

Следовательно, сравнительный анализ клинических исходов показал более благоприятные у женщин I группы, которым профилактические мероприятия проводились по разработанному методу. Преимуществом метода является то, что все используемые для профилактики синдрома патологической беременности у беременных группы высокого риска лекарственные средства отвечают требованиям перинатальной фармакологии. Препараты дидрогестерона и диосмина хорошо переносятся беременными женщинами, так как имеют натуральное происхождение. Ни у одной из беременных женщин при приеме данных препаратов не было отмечено аллергических и побочных реакций. Медико-экономический эффект предлагаемого способа профилактики синдрома патологической бере-

менности составил 636 725,9 рублей в расчете на 100 пациенток. Способ безопасен для здоровья беременной и новорожденного, широко доступен для современных учреждений родовспоможения.

■ ВЫВОДЫ

1. Анализ данных по состоянию общего реактивного потенциала организма, а также по содержанию маркеров эндотелиально-геостазиологической дисфункции, апоптоза, воспалительного ответа, энергообмена в плаценте, децидуализации, клеточной пролиферации, модуляции иммунного ответа в крови у женщин группы высокого риска по развитию тяжелых форм ПН показал одностороннюю направленность изменений как при развитии ПН, так и при реализации ПЭ, ПОНРП, преждевременных родов. Это свидетельствует в пользу патогенетической связи нарушения формирования эмбрио(фето)плацентарного комплекса с указанными осложнениями.

2. Сроки реализации и степень тяжести больших акушерских синдромов обусловлены началом и степенью дезадаптации эндотелиально-гемостазиологической системы и сосудисто-тромбоцитарного звена, активацией иммунопатологических реакций в плаценте, активацией индуцированной трофобластом запрограммированной клеточной гибели лимфоцитов, изменениями регуляции клеточной трансформации, децидуализации и энергообмена в плаценте, появлением и выраженностью системного воспалительного ответа. При характерных изменениях в ранней плаценте в виде эмбриоплацентарной дисфункции в последующем реализуется ранняя ПЭ, ранние преждевременные роды, ПОНРП. При изменениях на более поздних этапах функционирования ФПК формируется поздняя ПЭ, менее тяжелые формы ЗРП и/или ХГП, поздние преждевременные роды.

3. В группе высокого риска по декомпенсации эмбрио(фето)плацентарной системы большие акушерские синдромы реализуются: ПЭ в 51,4%, в том числе тяжелые формы (ранняя ПЭ) в 20%, ПН с ЗРП и/или ХГП в 85,7%, ПОНРП в 5,7%, преждевременные роды в 14,3%, в целом синдром патологической беременности реализуется в 85,7% наблюдений. В 100% наблюдений

реализация тяжелой акушерской патологии имеет место на фоне ПН различной степени тяжести, что свидетельствует в пользу патогенетической связи нарушения формирования ФПК и развития других осложнений беременности.

4. При использовании в качестве профилактического агента прогестерона дидрогестерона и ангиопротектора диосмина, низких доз ацетилсалициловой кислоты, препарата магния клинические результаты, объективизированные методологическими стандартами доказательной медицины, показали достоверное снижение неблагоприятных гестационных и перинатальных исходов, особенно тяжелых форм ПЭ, ПН, ПОНРП, что объясняется патогенетической направленностью превентивного лечения в группах высокого риска. Исследование показало перспективность целенаправленного выбора метода профилактики в зависимости от индивидуальных особенностей беременных женщин, так как персонализированное профилактическое лечение позволяет снизить фармакологическую нагрузку на мать и плод, а также уменьшить материальные затраты.

5. Перспективным направлением профилактики патологического течения беременности в группе высокого риска по эмбрио(фето)плацентарной недостаточности является последовательное с ранних сроков гестации назначение прогестерона дидрогестерона и ангиопротектора диосмина по разработанному методу, показавшему наибольшую эффективность, заключающуюся в снижении ПЭ на 93%, ПН с ЗРП и/или ХГП на 95%, преждевременных родов на 86%, отсутствии ПОНРП, тяжелых форм ПЭ и ПН, оптимистичных стандартах доказательной медицины: ЧБНЛ 1,4 (95% ДИ 1,1-1,7); ОШ 5,3 (95% ДИ 4,7-5,8). Клиническую эффективность превентивного лечения путем курсового назначения дидрогестерона и диосмина можно объяснить нормализующим действием данного профилактического метода на иммунный и биохимический гомеостаз, процессы апоптоза и ангиогенеза, активацию эндотелиально-гемостазиологической системы, компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. Самара: ОФОРТ. 2014.

Strizhakov AN, Lipatov IS, Tezikov YuV. Placentarnaya nedostatochnost': Patogenez. Prognozirovanie. Diagnostika. Profilaktika. Akusherskaya taktika. Samara: OFORT 2014. (In Russ).

2. Савельева Г.М., Панина О.Б., Курцер М.А., Гнетецкая В.А., Бугеренко Е.Ю., Коновалова О.В. Пренатальный период: физиология и патология. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010 (2): 61-65.

Savel'eva GM, Panina OB, Kurcer MA, Gnetetskaya VA, Bugerenco EYu, Konvalova OV. Prenatal period: physiology and pathology. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2010; (2): 61-65. (In Russ).

3. Mor G, Gardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011; 1221(1): 80-87. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x

4. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014; 14(5): 44-49.

Sidorova IS, Nikitina NA. Predictive, preventive approach to the management of pregnancies at risk of pre-eclampsia. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2014; 14(5): 44-49. (In Russ).

5. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Протасов А.Д., Мартынова Н.В., Жернакова Е.В., Букреева А.А. Профилактика потерь беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология*. 2017 (1): 24-33.

Lipatov IS, Tezikov YuV, Tyutyunnik VL, Kan NE, Protasov AD, Martynova NV, ZHernakova EV, Bukreeva AA. Prevention of

losses of early-stage pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017(1): 24-33. (In Russ).

6. Сухих Г.Т., Красный А.М., Кан Н.Е., Майорова Т.Д., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А. и др. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015(3): 11-15.

Suhik GT, Krasnyy AM, Kan NE, Majorova TD, Tyutyunnik VL, Hovhaeva PA. et al. Placental apoptosis and antioxidant defense enzyme gene expression in preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015(3): 11-15. (In Russ).

7. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet. Gynec.* 2011; 204(3): 193-201.

8. Kwak-Kim J, Park JC, Ahn HK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010; 63(6): 611-623. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00847.x

9. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Фролова Н.А., Кутузова О.А., Рябова С.А., Приходько А.В., Ковязина И.О., Табельская Т.В. Способ профилактики синдрома патологической беременности: патент РФ на изобретение №2575789, приоритет от 22.01.2015. Бюл. Изобретения. Полезные модели. Archive4/PAT/2016FULL/2016/02/20/DOC/RUNWC1/000/000/002/575/789/DOCUMENT.PDF (дата обращения: 20.04.2017).

Tezikov YuV, Lipatov IS, Frolova NA, Kutuzova OA, Ryabova SA, Prihod'ko AV, Kovyazina IO, Tabel'skaya TV. Sposob profilaktiki sindroma patologicheskoy beremennosti: patent RF na izobretenie №2575789, prioritet ot 22.01.2015. Byul. Izobreteniya. Poleznye modeli. 5. Archive4/PAT/2016FULL/2016/02/20/DOC/RUNWC1/000/000/002/575/789/DOCUMENT.PDF (available at: 20.04.2017).

10. Walsh J.M., McGowan C.A., Byrne J.A., Rath A. et al., The association between TNF-α and insulin resistance in englycemic women. *Cytokine*. 2013; 64(1): 208-212. DOI: 10.1016/j.cyt. 2013.07.001.

11. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Шарыпова М.А. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности.

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(3): 5-12.

Strizhakov AN, Lipatov IS, Tezikov YuV, Sharypova MA. Standardization of diagnosis and clinical classification of chronic placental insufficiency. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 13(3): 5-12. (In Russ).

12. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности. *Казанский медицинский журнал*. 2011; XCII(3): 372-376.

Tezikov YuV, Lipatov IS, Agarkova IA. Risk factors of decompensation of placental insufficiency. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2011; XCII(3): 372-376. (In Russ).

13. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011; 11(5): 71-78.

Tezikov YuV, Lipatov IS. Results of using carbogen therapy to prevent placental insufficiency. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2011; 11(5): 71-78. (In Russ).

14. Игнатко И.В., Гониянц Г.Г. Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с ранним токсикозом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008; 7 (6): 25-32.

Ignatko IV, Gonijanc GG. Prevention of reproductive losses and placental insufficiency in pregnant women with early toxemia. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008; 7 (6): 25-32. (In Russ).

15. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно- обоснованная медицинская практика. М: ГЭОТАР-Медиа 2012: 210-222.

Kotel'nikov G.P., Shpigel' A.S. Dokazatel'naya medicina. Nauchno-obosnovannaya medicinskaya praktika. M: GEOTAR-Media. 2012: 210-222. (in Russ.).

Участие авторов:

Концепция и дизайн: Липатов И.С.

Сбор и обработка материала: Мартынова Н.В., Жернакова Е.В., Юсупова Р.Р., Мингалиева Л.К.,

Статистическая обработка: Гогель Л.Ю., Белоконова Т.С.

Написание текста: Липатов И.С.

Редактирование: Тезиков Ю.В.

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Липатов И.С. — д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Тезиков Ю.В. — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: yra.75@inbox.ru

Мартынова Н.В. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: nadya-martynova@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Lipatov IS — PhD, Professor, professor of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Tezikov YuV — PhD, associate professor, head of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University. E-mail: yra.75@inbox.ru

Martynova NV — clinical resident of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University. E-mail: nadya-martynova@yandex.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мингалиева Л.К. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.

Гогель Л.Ю. — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: golliudmila@yandex.ru

Белоконева Т.С. — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: belokonevats@mail.ru

Калинкина О.Б. — д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: maiorof@mail.ru

Жернакова Е.В. — старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: l9276500625@yandex.ru

Юсупова Р.Р. — студентка 6 курса лечебного факультета СамГМУ.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Mingalieva LK — clinical intern of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.

Gogel LYu — PhD, teaching assistant of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.
E-mail: golliudmila@yandex.ru

Belokoneva TS — PhD, teaching assistant of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.
E-mail: belokonevats@mail.ru

Kalinkina OB — PhD, associate professor, professor of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.
E-mail: maiorof@mail.ru

Zhernakova EV — senior research technician of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.
E-mail: l9276500625@yandex.ru

Yusupova RR — 6-year student of the Department of general medicine, Samara State Medical University.

■ Контактная информация

Тезиков Юрий Владимирович
Адрес: 155, ул. Ташкентская,
г. Самара, Россия, 443095.
E-mail: yra.75@inbox.ru
Тел.: + 7 (927) 685 44 85

■ Contact information

Tezikov Yuri Vladimirovich
Address: 155 Tachkentskaya st.,
Samara, Russia, 443095.
E-mail: yra.75@inbox.ru
Phone: +7 (927) 685 44 85