

Методология профилактики больших акушерских синдромов

Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, О.А. Кутузова, А.В. Приходько

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Российская Федерация

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2016, т. 15, №2, с. 20-30

DOI: 10.20953/1726-1678-2016-2-20-30

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

Пациенты и методы. Проведено проспективное исследование 435 женщин с высоким риском декомпенсации плацентарной недостаточности (ПН). В зависимости от метода профилактики гестационных осложнений были сформированы 4 группы: 1-ю составили 145 беременных, которым с 6-й по 20-ю нед гестации назначался ди-дрогестерон, а с 21-й недели – ангиопротектор высокоочищенный диосмин 600 мг; 2-ю – 118 женщин, получавших курсовое превентивное лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты; 3-ю – 102 человека, которым курсовая превентивная монотерапия проводилась препаратом магния; 4-ю – 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, децидуализации, ангиогенеза, плацентарного энергообеспечения, модуляции иммунного 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 ди-дрогестерона с последующей, во 2-й половине беременности, заменой на ангиопротектор высокоочищенный 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 (ПЭ) на 93%, ПН с задержкой роста плода (ЗРП) и/или хронической гипоксии плода (ХГП) – на 95%, преждевременных родов – на 86% и отсутствии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), тяжелых форм ПЭ и ПН. 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 ди-дрогестерона 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 ди-дрогестерона и ангиопротектора диосмина по разработанному способу. Исследование показало перспективность целенаправленного выбора метода профилактики в зависимости от индивидуальных особенностей беременных женщин.

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

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 [3–5]. Нарушение формирования и развития фетоплацентарного комплекса (ФПК) является ранним этапом формирования указанных осложнений гестации [6–8].

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 нидацию, 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 определяют 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 иммуно-генетической, метаболической предрасположенностью организма беременной и его реакцией на плод как аллотрансплантат [9–11]. Связь синдрома патологической беременности с развитием эмбрио(фето)плацентарного комплекса (ФПК) с ранних сроков беременности не вызывает сомнения [12–14].

На различных этапах развития акушерской науки исследователями на ранних стадиях формирования гестационных осложнений выделялись единые закономерности их генеза. В частности, был выделен синдром общей циркуляторной адаптации организма беременной к гестационному процессу,

связанный с формированием маточно-плацентарного круга кровообращения, а также изучен сосудистый синдром, в основе которого лежит эндотелиальная дисфункция как следствие формирования гемохориального типа плацентации и функционирования фетоплацентарной системы [15–18].

Учитывая тесную связь нарушений морфофункционального становления фетоплацентарной системы с развитием указанных выше осложнений гестации, объединенных в синдром патологической беременности, очевидной является необходимость поиска эффективного и безопасного для матери и плода метода его профилактики [19]. 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 [20–22].

Перспективным направлением в профилактике нарушений становления ФПК является применение препаратов, способных оказывать как иммуномодулирующий, так и гормонозаместительный эффекты. Таким препаратом является дидрогестерон (Дюфастон, Solvay 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 [23, 24].

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 [25]. Согласно заключению Правления Российского общества акушеров-гинекологов (2010), по гестагенной активности дидрогестерон в 10–30 раз превышает пероральный микронизированный прогестерон, пространственные отличия обуславливают повышение его биодоступности по сравнению с прогестероном 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 Кокрановской библиотеки. Препарат безопасен как для матери, так и для плода. Случаев терапевтического действия, связанных с применением дидрогестерона, не зарегистрировано [23, 25].

Следует учитывать, что повреждение ФПК 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 ее благоприятного исхода. После окончания формирования ФПК, во второй половине беременности, для коррекции гемодинамических нарушений возможно применение ангиопротектора высокоочищенного диосмина 600 мг (Флебодиа 600, «Лаборатория Иннотера», Франция). Доказано, что Флебодиа 600 эффективно влияет на маточно-плацентарный кровоток, состояние плаценты и рост плода. Ангиопротекторное средство высокоочищенный диосмин 600 мг 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 венозную 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 [1]. Препарат успешно применяется для лечения заболеваний вен и нарушений микроциркуляции во время беременности со 2-го триместра, исследований по применению диосмина в профилактических целях у беременных группы высокого риска не проводилось.

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

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

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/ФПК реализация осложненного течения беременности значительно выше, чем в популяции [1, 9, 17]. Учитывая наличие доказательств эффективности применения низких доз аспирина, препаратов магния для профилактики тяжелых форм ПН, ПЭ, преждевременных родов, нами для реализации поставленной цели были сформированы следующие группы наблюдения: 1-ю группу составили 145 беременных, которым профилактические мероприятия проводились с ранних сроков гестации прогестагеном дидрогестероном с последующим назначением ангиопротектора Флебодиа 600; 2-ю – 118 женщин, которым профилактику осложненного течения гестации осуществляли низкими дозами ацетилсалициловой кислоты: 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; 3-ю – 102 человека, которые получали превентивную монотерапию, состоящую из приема препарата магния в комплексе с витамином В₆ 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 28–33 нед (аналогично первому); 4-ю группу – 70 беременных, отказавшихся от каких-либо профилактических мероприятий [9, 10, 15]. 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 высокоочищенного диосмина 600 мг осуществлялся следующим образом: беременным с 6-й по 20-ю неделю превентивное лечение проводилось дидрогестероном по схеме: 10 мг 2 раза в день *per os* ежедневно; с 21-й по 26-ю неделю и с 31-й по 36-ю неделю превентивное лечение проводилось ангиопротектором диосмином (600 мг 1 таблетка 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, 8]. При диагностике ПЭ учитывались критерии ВОЗ [9].

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) [27], количество тромбоцитов и их максимальная амплитуда агрегации (МААТ), фибронектин (ФН); апоптоза и воспалительного ответа – лимфоциты с фенотипом CD95+LСD 95+ и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α); децелуализации 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 аллергизации) [28]. Концентрация магния в сыворотке крови определялась колориметрическим способом (реактивы Magnesium XB, Biosom, Германия), внутриэритроцитарного магния – по методу H.J. Holtmeiera. 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 МС-2-ZOOM вар. 2СR с визуальной насадкой, позволяющей выводить изображения в режиме реального времени на экран персонального компьютера с помощью видеокамеры.

При проведении статистической обработки использовались персональный компьютер и программное обеспечение Microsoft Excel XP и Statistica 6.0 for Windows, методы описательной статистики, корреляционного анализа. Для каждого изучаемого количественного параметра проведено вычисление средней арифметической величины (М), среднего квадратического отклонения (α). Достоверность различий между показателями оценивалась по критерию Стьюдента–Фишера (t). Уровни значимости между сравниваемыми величинами считались 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; ОР – относительный риск (ЧИЛ/ЧИК); 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/САР); ОШ – отношение шансов [29].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал анализ, на 1 беременную женщину группы высокого риска по декомпенсации ПН ($n=435$) приходится 4,95 фактора риска, характеризующих особенности отягощенного акушерского анамнеза, перенесенные гинекологические, экстрагенитальные и инфекционные заболевания, течение беременности, социальные факторы и условия труда. В группах сравнения данный показатель соответствовал: в 1-й – 5,1, во 2-й – 5,0, в 3-й – 4,8, в 4-й – 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 1-м триместре (табл. 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, pH, кислотно-основного состояния крови, процесса деоксигенации гемоглобина и др.). Результаты лабораторного обследования до начала превентивных мероприятий подтвердили клиническую сопоставимость всех групп сравнения.

Анализ клинического течения и исходов беременности у женщин групп высокого риска (табл. 2) показал, что ПН в группе 4 реализовалась в 100%, в том числе тяжелые формы (с развитием ЗРП и ХГП) составили 85,7% (60); частота данного осложнения в 1–3-й группах составила 13,1, 72 и 75,5%, тяжелые формы – 4,1, 31,3 и 42,2% соответственно. При отсутствии профилактических мероприятий (группа 4) ПЭ 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 в группах 1–3 – 3,4% (5), 22,9% (27), 27,5% (28), при этом тяжелая (ранняя) ПЭ – 0,6% (7) и 7,8% (8); ПОНРП в указанных группах отсутствовала; преждевременные роды имели место в 2% (все 3 наблюдения – поздние), 7,6% (1 – раннее, 8 – поздние), 9,8% (2 – ранние, 8 – поздние).

ЗРП при рождении подтвердилась в группе 1 у 4,1% (6) новорожденных, причем 1-й степени – у 83,3% (5); в группах 2 и 3 соответственно 27,1% (32) и 35,3% (36), причем ЗРП 1-й степени – 68,8% (22) и 66,6% (24), ЗРП 2-й степени – 31,2% (10) и 33,4% (12). Асфиксия при рождении в 1-й клинической

Таблица 1

Результаты лабораторного тестирования женщин групп сравнения в сроке 6–12 нед беременности (М±δ)

Лабораторные показатели	Группы				
	1-я (n=145)	2-я (n=118)	3-я (n=102)	4-я (n=70)	контрольная (n=30)
IgE, нг/мл	248±19*	237±14*	241±17*	233±12*	209±11
ЦЭК, ×10 ⁶ 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
ФНО-α, 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
PAPP-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
Концентрация 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, ×10 ⁹ /л	209±8*	201±7*	211±8*	206±8*	238±12

Примечание. р* – разница достоверна по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Таблица 2

Частота реализации осложнений беременности и состояние новорожденных в группах сравнения, % (абс. число)

Осложнения	Группы			
	1-я (n=145)	2-я (n=118)	3-я (n=102)	4-я (n=70)
ПЭ:	3,4* (5)	22,9*,** (27)	27,5*,** (28)	51,4** (36)
умеренная	3,4* (5)	16,9*,** (20)	19,7*,** (20)	31,4** (22)
тяжелая	- (-)	6*,** (7)	7,8*,** (8)	20** (14)
ПН:	13,1* (19)	72*,** (85)	75,5*,** (77)	100 (70)
дисф. плаценты	9* (13)	40,7*,** (48)	33,3*,** (34)	14,3** (10)
ДПН	4,1* (6)	17,8*,** (21)	23,5*,** (24)	20** (14)
прогрессир. ДПН	-	13,5*,** (16)	16,7*,** (17)	57,1** (40)
критическая	-	-	2*,** (2)	8,6** (6)
ЗРП (степень):	4,1* (6)	27,1*,** (32)	35,3*,** (36)	57,1** (40)
1-я	3,4* (5)	18,6*,** (22)	23,5*,** (24)	21,4** (15)
2-я	0,7 (1)	8,5*,** (10)	11,8*,** (12)	31,4* (22)
3-я		-	-	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**
Массо-ростовой показатель	64,3±3,3*	60,2±3,8*	59,2±3,2*,**	55,7±3,4**
Гипоксически-ишемическое поражение 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 на 2-й этап лечения	-	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)

Примечания. * – различия достоверны по сравнению с группой 4 (p<0,05); ** – различия достоверны по сравнению с группой 1 (p<0,05).

кой группе встречалась реже в 4,3 раза по сравнению с группой 2 и в 4,9 раза по сравнению с группой 3. Частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных группы 1 была достоверно ниже, чем в группах 2–4 (0,7 против 2,5; 2,9 и 10%). Нарушение адаптации у новорожденных от матерей, получавших во время беременности дидрогестерон и высокоочищенный диосмин 600 мг, имело место реже в 2,6 раза, 2,7 раза и в 4,6 раза по сравнению с новорожденными групп 2–4. Перевод на второй этап лечения не потребовался ни одному ребенку группы 1, соответственно в группах 2–4 – 5,9; 9,8 и 22,9%. В целом реализация больших акушерских синдромов (ПЭ, ПН с ЗРП и/или ХГП, ПОНРП, преждевременные роды) в группе 1 составила 9,7%, в том числе тяжелые формы – 3,4%; в группе 2 – 61,9% (тяжелые формы 24,6%); в группе 3 – 79,4% (32,4%); в группе 4 – 85,7% (все наблюдения по клинко-лабораторным данным соответствовали тяжелому течению).

Проанализировав полученные результаты мониторинга лабораторных показателей в группе женщин 4 ($n=70$), 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 группы 4 средние значения содержания общего IgE, ЦЭК и МААТ к началу 3-го 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 группы 4 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-гемостазической дисфункции и сосудисто-тромбоцитарного звена в формировании синдрома патологической беременности. У женщин с тяжелыми формами ПЭ, ПН при ПОНРП изменения более выражены уже в 1–2-м триместрах.

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 2-м триместре – в 1,2 и 1,6 раза; в 3-м 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 2-м и 3-м триместрах меняется однопланово как при ПН, так и при сочетании с ПЭ и другими осложнениями. При ПН уровень ПАМГ превышает значения контрольной группы во 2-м триместре в 3,6 раза, в 3-м – в 5,6 раза. У беременных с сочетанной патологией увеличение значений относительно группы контроля более выражено – в 5,2 и 9,4 раза во 2-м и 3-м триместрах соответственно.

Содержание у женщин группы 4 ФРП, характеризующего плацентарный ангиогенез, достоверно снижено как при ПН с ЗРП и/или ХГП, так и при ее сочетании с другими ос-

ложнениями гестации относительно среднего показателя по группе женщин с физиологической беременностью уже в 1-м триместре. В 1–3-м 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 2-м триместре в 1,7 и 1,8 раза относительно группы контроля; в 3-м 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 2-м 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 РАРР-А, рассматриваемого в настоящее время как маркер модуляции иммунного ответа и 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 группы 4 снижение содержания РАРР-А относительно группы контроля было более существенным. Отсутствие достоверных значений параметра в 3-м триместре свидетельствует о том, что он более информативен в 1-й половине беременности в качестве предиктора осложненного течения гестации.

Анализ динамики общего реактивного потенциала организма (лейкоцитарные индексы – ИСКЛ, ИА) у женщин высокого риска без профилактического лечения показал однонаправленность 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 группы 4 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 группы 4 выявил более ранние и более выраженные изменения при ранней ПЭ (14 наблюдений), ПОНРП (4 наблюдения) и при 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 3-му триместру. Сделано заключение, что реализация ранней, более тяжелой патологии (ранние ПЭ и преждевременные роды, ПОНРП) тесно патогенетически связана со структурно-функциональ-

Таблица 3

Результаты лабораторного тестирования женщин групп сравнения в сроке 28-34 нед беременности (М±δ)

Лабораторные показатели	Группы				
	1-я (n=145)	2-я (n=118)	3-я (n=102)	4-я (n=70)	контрольная (n=30)
IgE, нг/мл	321±21"	332±26"	364±19"	486±28'	315±23
ЦЭК, ×10 ⁵ 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
ФНО-α, 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, ×10 ⁹ /л	259±16"	265±21"	247±19"	182±8'	255±14

Примечания. * – разница достоверна по сравнению с группой контроля (p<0,05); ** – разница достоверна по сравнению с группой беременных 4 (p<0,05).

ми 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.

Динамическое лабораторное тестирование беременных 1–3-й групп сравнения, получавших превентивное лечение, показало общую направленность в течении гестации независимо от используемых профилактических агентов (табл. 3). Однако при применении для профилактики гидрогестерона и высокоочищенного диосмина 600 мг (1-я группа), а также низких доз ацетилсалициловой кислоты (2-я группа) маркеры гестационной дезадаптации к 3-му триместру достоверно не отличаются от данных контрольной группы. При применении препарата магния (3-я группа) различия с группой 4 также имеют место по большинству показателей, при этом значительная часть маркеров отличается от результатов обследования группы 1, сохраняя более негативные уровни. Исключение составляет содержание магния, которое достоверно (p<0,05) превышает данные по группам 1 и 2 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 группе 1, где средние значения подавляющей части маркеров, характеризующих состояние ФПК и системные изменения в организме, к 3-му триместру практически не отличались от контроля. Данное обстоятельство объясняет более результативные клинические исходы профилактического применения с ранних сроков гестации прогестерона гидрогестерона и во второй половине беременности ангиопротектора высокоочищенного диосмина 600 мг.

Анализ обзорно-гистологического и гистостереометрического исследования плацент подтвердил более благоприятные исходы при проведении превентивной терапии гидрогестероном и высокоочищенным диосмином 600 мг. В группах 1–3 компенсаторные реакции в плацентах были выражены сильнее, чем в группе 4: 75,4±4,4, 52,1±6,2, 43,4±5,3 и 20,8±5,8% соответственно. Более позитивные реакции в плацентах группы 1 подтвердил показатель сосудистого индекса в терминальных ворсинках: 0,43±0,016 против 0,38±0,019 во 2-й группе, 0,34±0,015 – в 3-й группе, 0,25±0,017 – в 4-й.

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 табл. 4.

Применение методологических стандартов доказательной медицины показало высокую профилактическую эф-

Таблица 4

Эффективность методов профилактики осложненного течения беременности в группах сравнения

Сравниваемые группы	Стандарты доказательной медицины						
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	ОР	СОР (95% ДИ)	САР (95% ДИ)	ЧБНЛ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
1 и 4	90,3	14,3	6,3	530 (426-609)	76 (62-89)	1,4 (1,1-1,7)	5,3 (4,75,8)
2 и 4	37,3	14,3	2,6	160 (118-196)	23 (16-29)	4,3 (3,8-4,9)	2,2 (1,8-2,6)
3 и 4	20,6	14,3	1,4	40 (28-534)	6,3 (5,2-7,3)	15,9 (14,1-17,3)	1,5 (1,1-1,9)

фективность разработанного метода, основанного на применении при высоком риске структурно-функциональных нарушений становления эмбрио/ФПК с ранних сроков прогестерона с последующим назначением ангиопротектора высокоочищенного диосмина 600 мг, 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 о том, что для предотвращения неблагоприятного гестационного и перинатального исхода у 2 беременных группы высокого риска необходимо данный метод превентивного лечения назначить 3 беременным группы высокого риска (при применении низких доз ацетилсалициловой кислоты для получения профилактического эффекта у 1 беременной группы высокого риска необходимо назначить превентивное лечение минимум 4 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 (табл. 4).

Стандарты доказательной медицины подтвердили эффективность всех апробированных методов профилактики осложненного течения беременности в группах высокого риска по нарушению формирования ФПК и позволили распределить их в порядке от более эффективных к менее: на первом месте при учете персонализированного и предикторного назначения оказался метод с последовательным назначением диногестерона и высокоочищенного диосмина 600 мг (Флебодиа 600); на втором – применение низких доз ацетилсалициловой кислоты; на третьем – использование 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 нед до клинической манифестации данных осложнений выявлять их предикторы (РАРР-А, МААТ, ИСЛК, ИА, ФН, ЦЭК, Л CD95+, ФРП, концентрация CO₂, 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); у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором, при наличии сосудистой патологии, хронических воспалительных заболеваний органов малого таза методом выбора может быть применение с ранних сроков гестации прогестерона с последующим назначением ангиопротектора высокоочищенного диосмина 600 мг [5, 9].

Следовательно, сравнительный анализ клинических исходов показал более благоприятные у женщин группы 1, которым профилактические мероприятия проводились по разработанному методу. Преимуществом метода является то, что все используемые для профилактики синдрома патоло-

гической беременности у беременных группы высокого риска лекарственные средства отвечают требованиям перинатальной фармакологии. Препараты диногестерона и ангиопротектор высокоочищенный диосмин 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 беременности составил 636 725,9 рублей в расчете на 100 пациенток. Способ безопасен для здоровья беременной и новорожденного, широко доступен для современных учреждений родовспоможения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных по состоянию общего реактивного потенциала организма, а также по содержанию маркеров эндотелиально-гемостазиологической 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 однонаправленность изменений как при развитии ПН, так и при реализации ПЭ, ПОНРП, преждевременных родов, что свидетельствует в пользу патогенетической связи нарушения формирования эмбрио/ФПК с указанными осложнениями.

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.

В группе высокого риска по декомпенсации эмбрио/ФПК 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.

При использовании в качестве профилактического агента прогестерона с последующим ангиопротектором высокоочищенного диосмина 600 мг, 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.

Перспективным направлением профилактики патологического течения беременности в группе высокого риска по эмбрио(фето)плацентарной недостаточности является последовательное с ранних сроков гестации назначение прогестатена дидрогестерона и ангиопротектора высокоочищенного диосмина 600 мг по разработанному методу, показавшему наибольшую эффективность, заключающуюся в снижении ПЭ на 93%, ПН с ЗРП и/или ХГП на 95%, преждевременных родов на 86% при отсутствии ПОНРП, тяжелых форм ПЭ и ПН

Methodology of preventing major obstetrical syndromes

Yu.V. Tezikov, I.S. Lipatov, N.A. Frolova, O.A. Kutuzova, A.V. Prikhod'ko

The objective. Development of a method for prevention of pathological pregnancy syndrome from the positions of single genesis determined by morphofunctional disorders in the fetoplacental system, with assessment of the effectiveness by methodological standards of evidence-based medicine.

Patients and methods. A prospective study was conducted among 435 women with a high risk for decompensation of placental insufficiency. Depending on the method of prevention of gestational complications, 4 groups were formed: group 1 comprised 145 pregnant women, who received dydrogesterone from the 6th to 20th wk of gestation, and from the 21st week – the angio-protector diosmin; group 2 – 118 women, who received a course of preventive treatment with low doses of acetylsalicylic acid; group 3 – 102 women, who received a preventive course of monotherapy with a magnesium preparation; group 4 – 70 pregnant women, who refused prophylaxis. The control group consisted of 30 healthy pregnant women. The dynamic examination included detection of markers of endothelial-haemostasiological dysfunction, vascular-thrombotic link, apoptosis, inflammatory response, decidualization, angiogenesis, placental energy supply, modulation of the immune response, general reactive potential of the body, concentrations of magnesium and carbonic acid, also placental histology and stereometry was performed. For objectification of the

и 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 высокоочищенного диосмина в дозе 600 мг 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.

effectiveness of the developed method we used standards of evidence-based medicine.

Results. The method of prevention of major obstetric syndromes by consecutive administration of the progestagen dydrogesterone from early terms of gestation with subsequent, in the 2nd half of gestation, substitution with the angio-protector diosmin has shown its high efficacy (NNT 1,4 (95% CI 1,1–1,7); OR 5,3 (95% CI 4,7–5,8), manifested by a decrease of preeclampsia by 93%, PI with IUGR and/or chronic fetal hypoxia – by 95%, preterm labour – by 86%, and by the absence of placental abruption, of severe forms of PE and PI. A higher clinical effectiveness of the proposed method of preventing pathological pregnancy syndrome, as compared with the use of low doses of acetylsalicylic acid and magnesium preparation can be explained by a marked normalizing effect of dydrogesterone and diosmin on immune and biochemical homeostasis, processes of apoptosis and angiogenesis, activation of endothelial-haemostasiological system, compensatory-adaptive responses in the placenta.

Conclusion. The method of choice for prevention of pathological pregnancy syndrome in a high risk for decompensation of the embryo(feto)placental system is the use of the progestagen dydrogesterone and the angio-protector diosmin according to the developed method. The study has shown the potential of a targeted choice of a preventive method depending on individual specificities of pregnant women.

Key words: angiogenesis, apoptosis, acetylsalicylic acid, dydrogesterone, diosmin, magnesium preparation, prevention of major obstetrical syndromes, endothelial dysfunction.

Сведения об авторах

Тезиков Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159; тел.: (846) 958-24-18

Липатов Игорь Станиславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, 443067, г. Самара, ул. Дыбенко, 165; тел.: (846) 262-30-75

Фролова Наталья Алексеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, 443067, г. Самара, ул. Дыбенко, 165; тел.: (846) 262-3075

Кутузова Ольга Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159; тел.: (846) 958-24-18

Приходько Анастасия Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159; тел.: (846) 958-24-18

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стрижаков АН, Липатов ИС, Тезиков ЮВ. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. Самара: ОФОРТ, 2014.
2. Кравченко ЮЛ, Липатов ИС, Данилова НН, Топорова ИБ, Тезиков ЮВ, Крылова ОЛ. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города. Человек и Вселенная. 2006; 56(3):119–32.
3. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Быков АВ, Насихуллина РН, Ергунова ГА, Потапова ИА и др. Апоптоз и его роль в формировании фетоплацентарной недостаточности. Вестник Самарского государственного университета. 2006; 44(4-4):220–6.
4. Potapova IA, Purygin PP, Belousova ZP, Selezneva ES, Lipatov IS, Tezikov YV. Syntesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonol acid azolides. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001; 35(11): 588–90.
5. Тезиков ЮВ, Липатов ИС. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 11(5): 71–7.
6. Стрижаков АН, Липатов ИС, Тезиков ЮВ. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2012; 3:20–5.
7. Савельева ГМ, Панина ОБ, Курцер МА, Гнетецкая ВА, Бугеренко ЕЮ, Коновалова ОВ. Пренатальный период: физиология и патология. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 10(2):61–5.
8. Стрижаков АН, Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Шарыпова МА, Анпилогова ИВ, Азизов КУ и др. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(3):5–12.
9. Сидорова ИС, Никитина НА. Превентивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14(5): 44–9.
10. 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.
11. Липатов ИС. Клиническая оценка иммунных проявлений повреждения сосудистой стенки при физиологической и осложненной гестозом беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 1993.
12. Стрижаков АН, Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Агаркова ИА, Иванова ИВ.

- Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011;10(6):26–31.
13. Липатов ИС, Тезиков ЮВ. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;7(1):52–9.
14. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Есартя МА. Прогнозирование и коррекция нарушений лактационной функции с использованием видимого инфракрасного поляризованного света на этапе лактогенеза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 8(2): 30–6.
15. Липатов ИС. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996.
16. Мельников ВА, Кулаев ИА, Липатов ИС. Противосудистые антитела у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью. Акушерство и гинекология. 1992;3-7:19–21.
17. Тезиков ЮВ. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Самара, 2013.
18. Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Мельников ВА, Салов ВВ, Минеева ЕЛ, Анпилогова ИВ и др. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода. Уральский медицинский журнал. 2009;3:33–40.
19. Сухих ГТ, Красный АМ, Кан НЕ, Майорова ТД, Тютюнник ВЛ, Ховхаева ПА и др. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015; 3: 11–5.
20. Тезиков ЮВ, Липатов ИС. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности. Медицинский альманах. 2011; 6:60–3.
21. Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Есартя МА, Салов ВВ. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии. Уральский медицинский журнал. 2010;3:42–8.
22. Тезиков ЮВ, Мельников ВА, Липатов ИС. Новые подходы к ведению беременных женщин с плацентарной недостаточностью. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010;2:64–7.
23. Стрижаков АН, Давыдов АИ, Игнатко ИВ, Белоцерковцева ЛД, Сичинава ЛГ, Тимохина ТФ. Высокотехнологичные методы исследования состояния матери и плода: обеспечение здоровья будущего поколения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;11(4):6–12.
24. Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Санталога ГВ, Валеева ГР, Дремлюга НМ, Козлова ИВ. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать–плод». Уральский медицинский журнал. 2009;64(10):121–8.
25. Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, Al-Azemi M, Azizieh F. Redirection of cytokine production by lymphocytes from women with preterm delivery by dydrogesterone. Am J Reprod Immunol. 2007 Jul;58(1):31–8.
26. Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Агаркова ИА. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности. Казанский медицинский журнал. 2011 ;XCII(3):372–6.
27. Липатов ИС, Кулаев ИА, Бабкин СМ, Якимова НА. Способ диагностики сосудистых нарушений у беременных на раннем этапе развития патологического течения гестации: патент РФ на изобретение №2061960, приоритет от 01.03.1994. Бюл. Изобретения. 16:259.
28. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Санталога ГВ, Овчинникова МА. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;14(4):63–8.
29. Котельников ГП, Шпигель АС. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012;210–22. (In Russian).