

О.А. КУТУЗОВА

Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ
С РАННИМ ТОКСИКОЗОМ ПУТЕМ ВЫДЕЛЕНИЯ
ПРЕДИКТОРОВ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ**

Целью настоящего исследования явилось выделение патогенетически обоснованных информативных предикторов тяжелого течения раннего токсикоза. У 172 беременных с ранним токсикозом различной степени тяжести в ходе проспективного исследования проведена количественная объективизация маркеров эмбрио(фето)плацентарной дисфункции и метаболических нарушений. Клинико-диагностические параллели позволили определить прогностическую ценность диагностических тестов в отношении развития тяжелого токсикоза (уровень в крови лептина, глюкозы натощак, ФРП, L CD95+, общего IgE, СРБ, ФНО α , максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов, фибронектина). Активное внедрение предикторов тяжелого течения раннего токсикоза позволит своевременно проводить профилактику данного осложнения и осложнений второй половины беременности.

Ключевые слова: ранний токсикоз, прогнозирование тяжелого течения, лептин, глюкоза, эндотелиально-гемостазиологическая дисфункции, доказательная медицина

Кутузова Ольга Александровна - врач акушер-гинеколог Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. E-mail: koamed@gmail.com

O.A. KUTUSOVA

Samara regional clinical hospital n.a. V. Seredavin

**OPTIMIZATION OF MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH
EARLY TOXICOSIS BY SELECTION OF PREDICTORS
OF COMPLICATED GESTATION COURSE**

The aim of the present study was selection of pathogenetically substantiated informative predictors of severe early toxicosis. Quantitative objectification of markers of embryo(feto) placental dysfunction and metabolic disorders was conducted in 172 pregnant women with early toxicosis of varying severity in the course of a prospective study. Clinical diagnostic parallels allowed us to determine the predictive value of diagnostic tests in relation to the development of severe toxemia (blood levels of leptin, fasting glucose, FER, L CD95+, total IgE, CRP, and TNF- α , the maximum amplitude of platelet aggregation, fibronectin). Active implementation of predictors of severe early toxicosis will allow timely prevention of this complication and complications of the second half of pregnancy.

Keywords: early toxicosis, forecasting complicated gestation, leptin, glucose, endothelial hemostatic dysfunction, evidence-based medicine

Olga Kutuzova - doctor obstetrician-gynecologist of the Samara regional clinical hospital named after V. D. Seredavina. E-mail: koamed@gmail.com

Тяжелые формы раннего токсикоза (РТ) приводят к нарушению всех видов обмена веществ, катаболической направленности клеточного энергообмена, интоксикации недоокисленными продуктами, дистрофическим процессам в жизненно важных органах, полисистемной и полиорганной недостаточности, исходом которых при пролонгировании беременности являются материнская смертность и/или гибель эмбриона (плода) [1, 2, 3]. В современных условиях, несмотря на тенденцию к улучшению показателей пери-

натальной и материнской смертности, отмечается увеличение числа осложнений беременности, связанных с морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарном комплексе, клинической реализации которых являются такие проявления, как РТ, невынашивание беременности, преэклампсия, ПН, хроническая гипоксия плода, ЗРП [4, 5]. Необходимо отметить, что токсикоз первой половины беременности является наиболее ранним проявлением гестационной дезадаптации, клинические симптомы которо-

го известны [6, 7]. Однако оценка только клинических проявлений РТ не позволяет полноценно диагностировать тяжесть состояния и своевременно назначать адекватный объем терапии, одновременно являющейся и профилактикой его тяжелых форм [8, 9, 10]. В связи с этим определение и верификация предикторов тяжелого течения РТ является важной практической задачей акушерства. Это позволит также планировать и проводить перманентную коррекцию доклинических нарушений возможных поздних гестационных осложнений и профилактику перинатальных исходов [11, 12]. Отсутствие общепризнанных взглядов на механизмы развития РТ в свете современных достижений акушерской науки затрудняет поиск высокоинформативных предикторов тяжелых форм РТ [13, 14, 15]. В связи с этим разработка способов прогнозирования тяжелого течения РТ актуальна.

До настоящего времени отсутствуют оценочные критерии, позволяющие в каждой конкретной клинической ситуации определить, идет ли речь о легкой форме РТ или начальном этап его тяжелого течения, а следовательно, нет ясности в том, надо ли его лечить или требуется превентивная терапия тяжелого токсикоза. На современном этапе в практическом здравоохранении сохраняются представления о РТ как о наличии у беременной рвоты с различными ее проявлениями, транзиторной ацетонурии, вегетативного дисбаланса. Но это лишь самые «безобидные» проявления глубоких и грубых нарушений на этапе формирования эмбрио(фето)плацентарного комплекса, ведущие к патологии беременности на поздних сроках, в родах и постнатальном периоде. Следствиями отсутствия высокоинформативных критериев оценки степени тяжести РТ являются неполноценный объем оказания врачебной помощи, усугубление клинической ситуации и неблагоприятный исход беременности.

Достаточно часто выделяют так называемую «среднетяжелую» степень РТ. Однако возникает вопрос: при постановке диагноза «РТ среднетяжелой степени» какая степень тяжести имеет место – средняя или тяжелая? Ведь принципы ведения в этих случаях различны: если при средней степени тяжести РТ могут применяться общепринятые методы лечения, то тяжелая степень требует расширения алгоритма лечения, коррекции полиорганной недостаточности, а при усугублении клинических проявлений тяжелой формы проводится прерывание беременно-

сти в интересах жизни женщины. Также, учитывая опасность полипрагмазии в ранние сроки (период эмбриогенеза), не всегда можно определить и объем необходимых лечебных мероприятий при РТ средней степени тяжести. В случае его трансформации в тяжелую форму объем лечебных мероприятий следует расширять, в то же время при сохранении средней степени тяжести можно ограничиться симптоматической терапией рвоты беременных. Следовательно, прогнозирование тяжелого течения РТ востребовано [16, 17, 18].

В настоящее время доказана связь патологии I триместра беременности с формированием эмбриоплацентарной дисфункции (ЭПД) [19, 20]. В развитии ЭПД важная роль отводится синдрому воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, функциональной недостаточности эндометрия, метаболических нарушений, вегетативного дисбаланса [21, 22]. Учитывая клиническую гетерогенность беременных, страдающих РТ, наличие в период манифестации РТ гестационных «физиологических повреждений», связанных с формированием гемохориального типа плацентации, и компенсаторной активизации механизмов гестационной адаптации, поиск прогностических маркеров степени тяжести РТ и эффективности его лечения необходимо проводить с учетом взаимосвязи РТ и ЭПД [23, 24, 25].

Цель исследования: выделение патогенетически обоснованных информативных предикторов тяжелого течения раннего токсикоза.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 172 беременные женщины с РТ легкой, средней и тяжелой степени. Основным критерий включения – I триместр беременности. Критерии исключения: наличие ВПР, ИППП, тяжелой экстрагенитальной патологии. Группы наблюдения: I группа – 46 беременных с легким течением РТ (22 женщины в сроке 6-8 нед. и 24 – в сроке 9-12 нед.); II группа – 54 беременные женщины с РТ средней степени тяжести (23 – в сроке 6-8 нед. и 31 – в сроке 9-12 нед.); III группа – 28 беременных с тяжелым течением РТ (12 – в сроке 6-8 нед. и 16 – в сроке 9-12 нед.); IV группа – 44 беременные с РТ легкой и средней степени, в последующем трансформирующимся в тяжелую форму (21 – в сроке 6-8 нед. и 23 – в сроке 9-12 нед.). V группу (контроля) составили 20 женщин с физиологическим течением гестации. Диагностические тесты включали определе-

ние уровня лептина, глюкозы (натощак в плазме венозной крови), фактор роста плаценты (ФРП), содержание лимфоцитов с фенотипом CD95+ (Л CD95+), общий IgE, С-реактивный белок (СРБ), Д-димера, фибронектина (ФН), количества и максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов (МААТ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО α). Степень тяжести РТ оценивалась по шкале И.П. Иванова (1977) с уточняющими рекомендациями В.И. Кулакова (2005).

Диагностическое тестирование проводилось в сроки манифестации РТ – в 6-8 нед. и 9-12 нед. – до начала медикаментозной коррекции РТ (витаминотерапия, противорвотные, инфузионная терапия, седативные препараты), регламентированной приказом МЗ РФ №572 н от 01.11.2012 г.

Данные получены при определении в сыворотке крови концентрации лептина, ФРП, общего IgE, СРБ, ФНО α , ФН методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия; DSL(USA); уровень Д-димеров в плазме крови определялся с помощью протаминсульфатного теста по S. Niewiarowski, V. Gurevich (1968). Идентификацию Л CD95+ осуществляли стандартным методом иммунофлуоресцентного анализа с использованием моноклональных производства НПФ «МедБиоСпектор» (Россия). Подсчет количества тромбоцитов проводился по В.С. Ронину (1983) в модификации В.В. Архипова и Л.В. Марамзиной (1984), МААТ определяли фотометрическим методом по G.V.R. Born (1962). Биохимические исследования проводились на биохимическом анализаторе Stat Fax 4500+.

При обработке результатов применялась статистическая программа Statistica 6.0. В работе использовались методы описательной статистики. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Оценка значимости различий средних арифметических значений ($M \pm \delta$, где δ – среднее квадратическое отклонение от среднего) проводилась с помощью критерия Фишера-Стьюдента. Диагностическая ценность рассчитывалась с помощью тестов клинической эпидемиологии, рекомендованных Г.П. Котельниковым и А.С. Шпигелем (2012).

Результаты и их обсуждение

Средний возраст в I группе составил $26 \pm 1,5$ лет, во II группе $25 \pm 1,8$ лет, в III группе – $27 \pm 1,1$ лет, в IV группе – $25 \pm 1,3$ лет, в V группе – $26 \pm 1,2$ лет. Результаты лабораторного обследования женщин с РТ раз-

личной степени тяжести и физиологическим течением гестации в сроки 6-8 нед. представлены в таблице 1. Следует отметить, что при нарастании степени тяжести РТ происходит изменение уровней маркеров метаболических нарушений. Так, при тяжелом течении РТ достоверно возрастает содержание лептина – в 4 раза, 3,6 раза, 3,4 раза; глюкозы – в 1,11 раза, 1,16 раза, 1,17 раза, по сравнению с беременными как группы контроля, так и с РТ легкой и средней степени тяжести. Это свидетельствует о нарушении энергетического баланса репродуктивной системы, ответной нейроэндокринной реакции на голодание, усвоения глюкозы клетками тканей. Повышение уровня глюкозы при беременности является одним из факторов активации сосудистого эндотелия, что в дальнейшем, при комплексном воздействии антиангиогенных факторов, приводит к развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции. Обусловленные гиперкликемией гипоксические повреждения эмбриональных тканей и патоморфологические нарушения формирующегося эмбрио(фето)плацентарного комплекса способствуют развитию ЭПД, увеличивают риск неблагоприятных исходов. Изменение маркеров сосудисто-эндотелиальных нарушений имеет тенденцию к нарастанию при увеличении степени тяжести РТ. При тяжелом течении РТ по сравнению с V, I и II группами отмечается снижение ФРП в 1,9 раза, в 1,7 раза, в 1,6 раза; увеличение содержания Л CD95+ в 2 раза, в 1,9 раза, в 1,5 раза; повышение общего IgE в 1,9 раза, в 1,8 раза, в 1,4 раза; повышение белка острой фазы воспаления СРБ в 2,7 раза, в 2,5 раза, в 1,7 раза; увеличение концентрации ФНО α в 4 раза, в 3,3 раза, в 2,3 раза – соответственно (таблица 1).

Повышение СРБ, ФНО α является признаком активации первичного иммунного ответа в ранние сроки в виде неспецифической реакции на альтерацию децидуальной оболочки матки в процессе имплантации плодного яйца, инвазии цитотрофобласта, повреждения спиральных артерий матки с формированием гемохориального типа плацентации [26]. Увеличение провоспалительных маркеров сопровождается альтеративными изменениями в эндометрии, что способствует в качестве защитной реакции индукции запрограммированной клеточной гибели иммуноцитов (повышение экспрессии Fas/APO-1/CD95-рецептора). Повышение уровня общего IgE является отражением гиперактивации сосудистого эндотелия и ведет к стимуляции коа-

Таблица 1

Результаты обследования женщин с РТ
и физиологическим течением гестации в 6-8 нед. (М±δ)

Диагностические критерии	I группа (n=22)	II группа (n=23)	III группа (n=12)	Контроль (n=20)
Лептин, нг/мл	8,9±1,1	9,5±1,2	32,6±4,1***	8,1 ±0,9
Глюкоза, ммоль/л	4,65± 0,06	4,41± 0,08**	5,19± 0,1***	4,53±0,07
ФРП, пкг/мл	77±7,3	69±5,1	43±4,5***	82± 8,2
Л CD95+,%	27,4±2,8	34,5±3,2***	53,4±4,3***	26,1±2,6
Общий IgE, пкг/мл	204±10	255±16***	366±28***	194± 13
СРБ, мкг/мл	55±2,6	79±3,5***	138±8,6***	52± 2,4
ФНОα, пкг/мл	22,1±2,7	32,4±3,2***	74,3±5,7***	18,7± 2,4
Д-димер, мкг/мл	0,43±0,12	0,96±0,21***	1,4±0,25***	0,3±0,08
ФН, мкг/мл	269±11	326±14***	393±18***	262±13
МААТ, %	31,3±1,3	36,5±1,2***	52,4±1,7***	30,1± 1,1
Тромбоциты, тыс/мм ³	215±13	201± 9	185±10***	220± 19

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

**разница достоверна по сравнению с РТ легкой степени (p<0,05).

гуляционного потенциала крови [27, 28]. Увеличение МААТ, снижение количества тромбоцитов, повышение Д-димеров свидетельствует о наличии гемостазиологической дисфункции в патогенезе РТ. Корреляция маркеров метаболических и гемостазиологических нарушений подтверждает связь (k от 0,7 до 0,85) изменений лептина в крови с генезом эндотелиально-гемостазиологических нарушений (лептин обладает тропностью к рецепторам тромбоцитов). Снижение ФРП свидетельствует о патологических изменениях эмбриона и параэмбриональных структур, сопровождающихся снижением регуляции пролиферации эндотелиальных клеток, ангиогенеза в плаценте.

При анализе полученных результатов в сроке 9-12 нед., приведенных в таблице 2, выявленная тенденция изменений уровней маркеров становится более выраженной в зависимости от степени тяжести РТ. При увеличении срока гестации при РТ усугубляются патологические из-

менения в морфофункциональной системе «мать – плодное яйцо» и становится более выраженным нарушение равновесия между механизмами «физиологического повреждения» и «гестационной адаптации» в сторону повреждающих факторов. При тяжелом течении РТ по сравнению с физиологической гестацией отмечено увеличение содержания лептина в 4,5 раза, уровня глюкозы – в 1,2 раза; усугубляются гемостазиологические нарушения – уровень МААТ увеличивается в 1,8 раза, снижается количество тромбоцитов, ФН повышается в 1,6 раза, Д-димеры - в 4,7 раза. Тенденция к увеличению маркеров эндотелиальной дисфункции соответствует тяжести РТ: зафиксировано увеличение Л CD95+ в 2 раза, общего IgE в 1,9 раза, СРБ в 2,9 раза, ФНОα в 3,6 раза, снижение ФРП в 2,1 раза. Тренд изменений маркеров метаболических нарушений и эндотелиально-гемостазиологической дисфункции характеризует степень морфофункциональных нарушений (ЭПД) и отражает тяжесть клинических проявлений РТ (таблица 2).

Таблица 2

Результаты обследования женщин с РТ различной степени тяжести
в 9-12 нед. (М±δ)

Диагностические критерии	I группа (n=24)	II группа (n=31)	III группа (n=16)	Контроль (n=20)
Лептин, нг/мл	9,6±1,3	10,4±1,5	39,7±4,8***	8,8± 1,0
Глюкоза, ммоль/л	4,69±0,09	4,3±0,06**	5,25±0,11***	4,55±0,08
ФРП, пкг/мл	129±9,7	115±9,6*	69±5,5***	144± 11,2
Л CD95+,%	33,6±3,1	40,7±3,3***	62,7±5,1***	30,2± 4,3
Общий IgE, пкг/мл	237±12	286±14***	419±33***	226± 15

Диагностические критерии	I группа (n=24)	II группа (n=31)	III группа (n=16)	Контроль (n=20)
СРБ, мкг/мл	61±2,9	92±4,1*,**	163±9,2*,**	57± 2,6
ФНО α , пкг/мл	28,3± 2,9	37,1± 3,2*,**	86,2± 6,3*,**	24,2± 2,7
Д-димер, мкг/мл	0,47±0,14	1,1±0,23*,**	1,7±0,25*,**	0,36± 0,1
ФН, мкг/мл	319± 15	401± 22*,**	508± 26*,**	311± 17
МААТ, %	34,2±1,2	39,4±1,1*,**	59,3±1,6*,**	33,6± 1,3
Тромбоциты, тыс/мм ³	210±13	198±11	174±9*,**	216±15

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

**разница достоверна по сравнению с РТ легкой степени (p<0,05).

Ретроспективно по результатам клинических наблюдений была выделена группа беременных с РТ легкой и средней степенью тяжести, у которых произошла трансформация клинических проявлений в тяжелую форму РТ. Согласно полученным данным, достоверно значимыми в отношении развития РТ тяжелой степени следует считать маркеры – уровень лептина, глюкозы, ФРП, Л CD95+, МААТ, общего IgE, СРБ, ФНО α , ФН.

Изменение содержания Д-димеров и количества тромбоцитов не отнесены к прогностическим критериям реализации РТ тяжелой степени, так как динамика данных показателей неспецифична и достоверно незначима по критерию Фишера-Стьюдента.

Предикторы РТ тяжелой степени при манифестации РТ в 6-8 нед. или в 9-12 нед. гестации соответствуют количественным значениям, представленным в таблице 3.

Таблица 3

Результаты обследования беременных с РТ легкой и средней степени, трансформирующимся в РТ тяжелой степени (M±δ)

Диагностические критерии	Сроки манифестации РТ			
	6-8 нед		9-12 нед	
	IV группа (n=21)	II группа (n=23)	IV группа (n=23)	II группа (n=31)
Лептин, нг/мл	18,9± 2,8*	9,5±1,2	23,4± 3,2*	10,4±1,5
Глюкоза, ммоль/л	4,92±0,05*	4,41±0,08	5,01±0,09*	4,3±0,06
ФРП, пкг/мл	55 ±4,1*	69 ±5,1	91 ±6,2*	115 ±9,6
Л CD95+, %	44,2± 3,5*	34,5± 3,2	49,7± 3,8*	40,7± 3,3
Общий IgE, пкг/мл	295± 19*	255± 16	322± 16**	286± 14
СРБ, мкг/мл	96± 4,2*	79 ±3,5	108± 5,3*	92± 4,1
ФНО α , пкг/мл	42,5 ±4,1*	32,4 ±3,2	49,3 ±4,6*	37,1± 3,2
Д-димер, мкг/мл	0,69±0,15	0,96±0,21	0,78±0,17	1,1±0,23
ФН, мкг/мл	361 ±16*	326 ±14	451 ±20*	401± 22
МААТ, %	42,6± 1,4*	36,5± 1,4	45,1± 1,5*	39,4± 1,1
Тромбоциты, тыс/мм ³	207±12	201±9	204±10	198±11

*разница достоверна по сравнению с РТ средней степени у женщин II группы в соответствующий срок гестации (p<0,05).

Полученные результаты подтверждают работы ряда авторов, свидетельствующие о наличии диссонанса лабораторных показателей и клинических проявлений осложнений беременности. Для

тяжелой акушерской патологии характерна следующая закономерность: первичное значительное изменение лабораторных показателей при относительном клиническом благополучии закан-

чивается резкой декомпенсацией состояния вследствие запуска каскада необратимых изменений, ведущих к гестационной катастрофе. Своевременное проведение превентивной терапии при выявлении лабораторных предикторов тяжелого течения РТ повышает вероятность благоприятного гестационного и перинатального исхода [29, 30].

Таким образом, использование для прогнозирования РТ тяжелой степени маркеров метаболических нарушений, апоптоза иммунокомпетентных клеток, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и иммунопатологической активности, системного воспалительного ответа, плацентарного ангиогенеза значительно расширяет прогностические возможности данного варианта клинического течения РТ, так как они объективизируют патогенетические механизмы РТ и позволяют своевременно фиксировать изменения на ранних стадиях патологического процесса, проводить превентивное лечение.

С позиции доказательной медицины рассчитаны чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов, точность разработанного метода прогнозирования РТ тяжелой степени в I триместре гестации, которые соответственно равны 92%, 85%, 91%, 89%, 93%, что свидетельствует о высокой информативности и достоверности предполагаемого способа прогнозирования.

Выводы

1. Ранний токсикоз – первое клиническое отражение глубоких морфофункциональных нарушений в системе «мать-плод».

2. Выделенные предикторы тяжелого течения РТ патогенетически обоснованы и информативны, что подтверждают тесты клинической эпидемиологии.

3. Изменение показателей, количественно объективизирующих трансформацию легкой и средней степени РТ в тяжелую степень данного осложнения беременности, отражает степень дезадаптации организма беременной к процессу гестации, дает своевременную возможность суждения о повреждении плодного яйца и его сосудистой оболочки, степени полисистемной, полиорганной дисфункции организма беременной, может быть использовано для контроля эффективности лечебно-профилактических мероприятий у беременных женщин группы высокого риска по реализации тяжелых форм РТ.

4. Учет в практической работе предикторов реализации тяжелой формы РТ

позволяет своевременно разработать лечебно-профилактический комплекс, снизить риск развития тяжелых форм РТ и «больших» акушерских осложнений второй половины беременности.

Список литературы

1. Кравченко Ю.Л., Липатов И.С., Данилова Н.Н., Тезиков Ю.В. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города // Человек и Вселенная. - 2006. - Т.56, №3. - С. 119-132.
2. Липатов И.С. Клиническая оценка иммунных проявлений повреждения сосудистой стенки при физиологической и осложненной гестозом беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 1993. - 24 с.
3. Мельников В.А., Купаев И.А., Липатов И.С. Противососудистые антитела у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью // Акушерство и гинекология. - 1992. - №3-7. - С. 19.
4. Липатов И.С., Купаев И.А., Бабкин С.М., Якимова Н.А. 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. - С. 259.
5. Липатов И.С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1996. - 46 с.
6. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2011. - Т. 10, №6. - С. 26-31.
7. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Шарыпова М.А. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012. - Т. 11, № 1. - С. 5-11.
8. Потапова И.А., Пурыгин П.П., Липатов И.С., Белоусова З.П., Якимова Н.А., Тезиков Ю.В. Синтез и биологическая активность алифатических и ароматических сульфокислот // Химико-фармацевтический журнал. - 2001. - Т.35, №11. - С. 5.
9. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Завалко А.Ф. Особенности современного клинического течения гестоза у беременных // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. - 2001. - №1. - С. 35.
10. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В., Валеева Г.Р. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод» // Уральский медицинский журнал. Перинатология. - 2009. - №10 (64). - С. 121-128.
11. Тезиков Ю.В., Мельников В.А., Липатов И.С. Новые подходы к ведению беременных женщин с плацентарной недостаточностью // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2010. - №2. - С. 64-67.

12. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Быкоа А.В., Насихуллиная Р.Н., Ергунова Г.А. Апоптоз и его роль в формировании фетоплацентарной недостаточности // Вестник Самарского государственного университета. – 2006. - №4 (44). – С. 220-226.
13. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прединдикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности // Медицинский альманах. - 2011. - №6. - С. 60-63.
14. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Мельников В.А. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода // Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. - 2009. - №3 (57). - С. 33-41.
15. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности // Казанский медицинский журнал. 2011. Т. XCII, №3. С.372-376.
16. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. - 2012. - №1. - С. 35-43.
17. Potapova I.A., Purygin P.P., Belousova Z.P., Selezneva E.S., Lipatov I.S., Tezikov Y.V. Synthesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonilic acid azolides // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2001. - Vol. 35, №11. - PP. 588-590.
18. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Есартя М.А. Прогнозирование и коррекция нарушений лактационной функции с использованием видимого инфракрасного поляризованного света на этапе лактогенеза // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 7, №2. – С. 30-37.
19. Тезиков Ю.В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Самара, 2013. - 51 с.
20. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11, №5. С. 71.
21. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. - 2012. - №3. С. 20-25.
22. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность. Монография. Самара: ООО «Офорт», 2014. - 239 с.
23. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Есартя М.А. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии // Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. - 2010. - №3. - С. 42-48.
24. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В. Прогнозирование внутриутробного инфицирования плода у беременных женщин с хроническим течением герпетической инфекции // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. – 2009. - №4. – С. 38 – 42.
25. Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, №1. – С. 52-59.
26. Тезиков Ю.В. Клинико-иммунологические аспекты ранней диагностики повреждения эндотелия у беременных с гестозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2001. - 26 с.
27. 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. - Т. 13, № 3. - С. 5-12.
28. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В., Овчинникова М.А. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, №4. – С. 63-68.
29. Агаркова И.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Медико-социальная характеристика женщин с установленным диагнозом неразвивающейся беременности, наблюдавшихся в женской консультации // Справочник врача общей практики. – 2012. - №1. – С. 49-54.
30. Агаркова И.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Оценка, прогнозирование и реабилитация при несостоявшемся аборте // Хирург. – 2012. - №2. – С. 46-53.