

**Ю.В. ТЕЗИКОВ¹, И.С. ЛИПАТОВ¹, Н.А. ФРОЛОВА¹,
О.А. КУТУЗОВА², А.В. ПРИХОДЬКО¹, С.А. РЯБОВА¹**

¹Самарский государственный медицинский университет

²Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПРЕДИКТОРОВ БОЛЬШИХ АКУШЕРСКИХ СИНДРОМОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ЭМБРИОПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Статья посвящена оценке прогностической значимости предикторных индексов, отражающих состояние основных биологических систем, участвующих в формировании эмбрио(фето)плацентарных нарушений и больших акушерских синдромов. В результате проведенного исследования для прогнозирования больших акушерских синдромов (ПН, ПЭ, ПОНРП, ПР) с применением тестов клинической эпидемиологии – чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов, диагностической точности – выделены информативные предикторные индексы (ПИ1= ФРП/ФНО_α x 100; ПИ2= ПАМГ/ФРП x 100; ПИ3= Л CD95+/ПЩФ x 100), отражающие степень нарушений различных компенсаторных и защитно-приспособительных процессов в ФПК и системной дисфункции. Высокая прогностическая значимость предлагаемых предикторных индексов позволяет рекомендовать их для широкого практического применения.

Ключевые слова: *большие акушерские синдромы, предикторные индексы, апоптоз, ангиогенез, плацентарный фактор роста, плацентарная щелочная фосфатаза, плацентарный альфа-1 микроглобулин, фактор некроза опухоли.*

Тезиков Юрий Владимирович - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1. E-mail: yura.75@inbox.ru

Липатов Игорь Станиславович - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Фролова Наталья Алексеевна - очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1. E-mail: natka_kos@mail.ru

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

Приходько Анастасия Владимировна - очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1. E-mail: taura1991@mail.ru

Рябова Светлана Александровна - очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1. E-mail: svetliacbok1988@rambler.ru

**YU.V. TEZIKOV¹, I.S. LIPATOV¹, N.A. FROLOVA¹,
O.A. KUTUZOVA², A.V. PRIKHODKO¹, S.A. RYABOVA¹**

¹Samara State Medical University

²Samara regional clinical hospital named after. V.D. Seredavin

INFORMATIVE PREDICTORS OF MAJOR OBSTETRICAL SYNDROMES IN PREGNANT WOMEN WITH EMBRYOPLACENTAL DYSFUNCTION

The article evaluates the prognostic significance of the predictor indices that reflect the state of the major biological systems involved in the formation of the embryo(feto)placental disorders and major obstetrical syndromes. As a result of the conducted study of predicting major obstetrical syndromes (PN, PE, PERP, ETC) using tests of clinical epidemiology – the sensitivity, specificity, predictive values of positive and negative results, diagnostic accuracy, the informative predictor indices were selected (PI= FER/TNF x 100; PI= PAMG/FER x 100; PI= L CD95+/PSF x 100), reflecting the degree of impairment of various compensatory and protective-adaptive processes in FPC and system dysfunction. High prognostic value of the proposed predictor index can be recommended for widespread practical use.

Keywords: *major obstetrical syndromes, predictor indices, apoptosis, angiogenesis, placental growth factor, placental alkaline phosphatase, placental alpha-1 microglobulin, tumor necrosis factor.*

Yuri Tezikov - Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of obstetrics and gynecology №1. E-mail: yra.75@inbox.ru

Igor Lipatov - Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of obstetrics and gynecology №1. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Natalia Frolova - postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology №1. E-mail: natka_kos@mail.ru

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

Anastasia Prikhodko - postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology №1. E-mail: taura1991@mail.ru

Svetlana Ryabova - postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology №1. E-mail: svetliachok1988@rambler.ru

По данным ВОЗ, преэклампсия (ПЭ), плацентарная недостаточность (ПН) с задержкой роста (ЗРП) и хронической гипоксией плода (ХГП), преждевременные роды (ПР), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), акушерские кровотечения являются ведущими причинами материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [4, 5, 9]. Согласно данным Росстата, в последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа случаев тяжелых форм гестационных осложнений, связанная со снижением общего уровня здоровья беременных в России, активным внедрением вспомогательных репродуктивных технологий для достижения беременности, социальными факторами (планирование беременности женщинами старшей возрастной группы), отсутствием или несвоевременной профилактики, поздней диагностикой, отсутствием эффективных методов терапии [7, 16, 23].

Данные продолжительных многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что многие патофизиологические изменения развиваются с ранних сроков беременности [2, 3, 26]. При этом в настоящее время нет ни одного идеального маркера синдрома патологической беременности (высокочувствительного и специфического, который играл бы центральную роль в патогенезе; появлялся рано, задолго до клинической манифестации; коррелировал со степенью тяжести; не обнаруживался при физиологической беременности) [6, 11, 12].

В последние годы в развитии гестации важная роль отводится оптимальному влиянию факторов роста и запрограммированной клеточной гибели, сбалансированному функциональному состоянию сосудистого эндотелия, стромальных клеток децидуальной оболочки, системы гемостаза и энергообмену в плаценте [8, 10]. Благодаря расширению диагностических возможностей для выявления синдрома патологической беременности, а также в связи с получением

новых данных о механизмах регуляции функций плаценты появилась возможность внести существенные дополнения в вопросы патогенетического обоснования прогнозирования и тактики ведения беременных высокого риска [13, 14, 15].

Учитывая общность большинства патогенетических механизмов формирования основных «классических» осложнений беременности, объединенных вследствие этого в большие акушерские синдромы (ПЭ, ПОНРП, ПН, ЗРП, ХГП, ПР), различная клиническая реализация которых связана с индивидуальным иммуногенетическим и метаболическим статусом, а также влиянием различных экзогенных повреждающих факторов (инфекция, физические и химические агенты, профессиональные, экстрагенитальные заболевания и др.), в настоящее время поиск предикторов (ПИ) идет не по пути выделения отдельных маркеров того или иного патогенетического звена (РААРР-А, РР-13, НбF, ПАМГ, эндоглин, ФРП, СЭФР, растворимый тирозинкиназный рецептор СЭФР, УЗДГ маточных артерий в 12-14 нед), а разработку предикторных индексов, объединяющих интегральные характеристики основных биологических систем [10, 17, 18]. При этом следует отметить, что исследователи часто ограничиваются выделением прогностических критериев без должной оценки их прогностической значимости с применением стандартов доказательной медицины.

Цель исследования: оценить прогностическую значимость предикторных индексов, отражающих состояние основных биологических систем, участвующих в формировании структурно-функциональных нарушений эмбрио(фето)плацентарного комплекса и больших акушерских синдромов, для разработки оптимальных практических рекомендаций.

Материал и методы

С применением прогностической шкалы факторов риска структурно-функциональных нарушений эмбрио(фето)плацентарной системы [25] была сформирована

рована группа для проспективного наблюдения, состоящая из 140 беременных женщин, которым в 6-12, 18-24, 28-34 нед. гестации проведено определение в крови содержания маркера клеточной пролиферации – фактора роста плаценты (ФРП – разновидность сосудисто-эндотелиального фактора роста); децидуализации стромальных клеток – плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ – плацентарный белок, характеризующий состояние материнской части плаценты, регулятор биоактивности инсулиноподобных факторов роста); маркеров апоптоза – лимфоцитов (Л) с фенотипом CD95+ (FasR (CD95) – мембранный рецептор инициации апоптоза системы FasR– FasL) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α – «лиганд смерти» и провоспалительный цитокин семейства фактора некроза опухолей); маркера клеточного энергообеспечения – плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ – фермент регуляции энергетического обмена по принципу «фосфорилирование-дефосфорилирование») [19, 20, 21]. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных женщин с физиологическим течением гестации.

Идентификацию Л CD95+ осуществляли стандартным методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов человека, меченных FITS Fab-фрагментами антимышиных иммуноглобулинов. Уровни ПАМГ, ФНО α и ФРП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург); ПЩФ – на биохимическом анализаторе «Ultra» с использованием реагентов фирмы «Kohe» (Финляндия) [22].

Для оценки ФПК применялись ультразвуковая система GE Voluson S6 (GE Healthcare, США), фетальный монитор «Corometrics-259» (Индия). Степень тяжести ПН оценивали по классификации А.Н. Стрижакова (2000), при этом выделяли компенсированную ПН (КПН), субкомпенсированную ПН (СПН), декомпенсированную ПН (ДПН). Морфологическое исследование плацент проводилось с учетом критериев А.П. Милованова (2005). Ретроспективно уровни исследованных в крови маркеров и основанные на них ПИ сопоставлялись со сроками манифестации и степенью тяжести больших акушерских синдромов.

Математическая обработка полученных данных проводилась на персональ-

ном компьютере AMD Athlon II в среде Windows XP с использованием программы Microsoft Office Excel 2003, статистического пакета Statistica 7.0 фирмы STATSOFT. Весь полученный числовой материал подвергался статистической обработке с заданной надежностью 95% или уровнем значимости (p) 0,05. Оценка значимости различий средних арифметических значений ($M \pm \delta$, где δ – среднеквадратичное отклонение) проводилась с помощью критерия Стьюдента, возможность использования которого определялась критерием Фишера-Снедекора. С применением тестов клинической эпидемиологии проведена оценка прогностической значимости предлагаемых ПИ1, ПИ2, ПИ3. Были рассчитаны чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов, диагностическая точность. Чувствительность (S_n) – вероятность позитивного теста у лиц с наличием заболевания: $S_n = TP / D^+ \cdot 100$, где TP – число истинноположительных ответов, D^+ – число истинноположительных и ложноотрицательных ответов. Специфичность (Pr) – вероятность отрицательного результата у лиц с отсутствием заболевания: $Pr = TN / D^- \cdot 100$, где TN – число истинноотрицательных ответов, D^- – число ложноположительных и истинноотрицательных ответов. Точность (E_x) – пропорция правильных результатов среди всех обследованных лиц: $E_x = (TP + TN) / N \cdot 100$, где N – число всех обследованных лиц. Прогностичность результатов оценивалась исходя из преваленсы частоты признака в исследуемой группе пациентов: $PV^+ = TP / T^+ \cdot 100$; $PV^- = TN / T^- \cdot 100$. Критерий PV^+ напрямую показывает, насколько велика вероятность болезни при положительных результатах обследования, а критерий PV^- показывает, насколько велика вероятность отсутствия болезни при отрицательных результатах [1].

Результаты и обсуждение

Исходное состояние 140 женщин группы высокого риска по структурно-функциональным нарушениям эмбрио(фето)плацентарной системы на периконцепционном этапе характеризовалось высоким уровнем отягощенного акушерского анамнеза, перенесенных гинекологических, экстрагенитальных и инфекционных заболеваний, осложненного течения прошлой беременности, неблагоприятных социальных факторов и условий труда. Данное заключение подтверждается тем, что на 1 беременную женщину, в отношении которой есть угроза по декомпенсации ПН, прихо-

дится 4,95 действующих факторов риска. Оценка клинического течения и исходов беременности у женщин группы высокого риска (таблица 1) показала, что ПН реализовалась в 100%, в том числе тяжелые формы (с развитием ЗРП и ХГП) составили 85,7% (120 наблюдений); ПЭ различ-

ной степени тяжести развилась у 51,4% (72) беременных, тяжелая (ранняя – до 34 нед. гестации) ПЭ – у 20% (28); в данной группе частота ПОНРП составила 5,7% (8), преждевременных родов – 14,3% (20), включая ранние преждевременные роды – 8,6% (12).

Таблица 1

Реализации больших акушерских синдромов и состояние новорожденных в группе беременных женщин с высоким риском структурно-функциональных нарушений эмбрио(фето)плацентарной системы (М±δ, %; абс. ч.)

Осложнения беременности	Группа беременных высокого риска (n=140)
Преэклампсия: умеренная тяжелая	51,4±4,6 (72) 31,4±3,2 (44) 20±2,1 (28)
Плацентарная недостаточность: КПН СПН ДПН	100 (140) 14,3±1,6 (20) 20±2,1 (28) 65,7±4,7 (92)
Задержка роста плода: I степени II степени III степени	57,1±4,7 (80) 21,4±2,1 (30) 31,4±3,2 (44) 4,3±1,1 (6)
Хроническая гипоксия плода:	42,9±3,8 (60)
Преждевременные роды	14,3±1,6 (20)
ПОНРП	5,7±1,3 (8)
Плодово-плацентарный показатель	4,8±0,4
Масса-ростовой показатель	55,7±3,4
Частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС	10±1,5 (14)
Нарушение адаптации	88,6±7,9 (124)
Перевод детей на второй этап лечения	22,9±3,1 (32)
Реализация больших акушерских синдромов - всего - тяжелых форм	85,7±7,8 (120) 85,7±7,8 (120)

Частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных от матерей группы высокого риска составила 10% (14); нарушение адаптации у новорожденных имело место в 88,6% (124); перевод на второй этап лечения потребовался в 22,9% (32 ребенка). В целом реализация больших акушерских синдромов (ПЭ, ПН с ЗРП и/или ХГП, ПОНРП, преждевременные роды) составила 85,7% (120 наблюдений).

Динамика состояния беременных женщин и основных биологических систем, участвующих в формировании осложнений гестации, объективизирована путем мониторинга с применением лабораторных тестов в указанные выше сроки беременности (таблица 2).

Проанализировав полученные результаты обследования, нужно отметить, что маркеры запрограммированной клеточ-

ной гибели, ангиогенеза, эндотелиальной дисфункции, децидуализации и плацентарного энергообмена показали единый тренд в течении гестации как у женщин с ПН, так и у женщин при сочетании ПН с другими осложнениями беременности (ПЭ, ПР, ПОНРП). Системная оценка состояния гомеостаза при патологическом течении беременности с учетом выделенных маркеров позволила разработать три ПИ: ПИ1, ПИ2, ПИ3.

Для оценки ангио- и васкулогенеза и связанного с ними воспалительного ответа предложен коэффициент соотношения ФРП/ФНО α x 100 (ПИ1). Интегральный индекс, характеризующий состояние материнской и плодовой частей плаценты, представлен коэффициентом соотношения ПАМГ/ФРП x 100 (ПИ2). Маркером степени повреждения трофобластического эпителия, индуцирующего готов-

Таблица 2

Содержание маркеров иммунологических, проангиогенных и метаболических нарушений в динамике осложненной и физиологической беременности (М±δ)

Лабораторный показатель	Осложненное течение беременности (n=140)			Физиологическое течение беременности (n=30)		
	6-12 нед	18-24 нед	28-34 нед	6-12 нед	18-24 нед	28-34 нед
ПАМГ, нг/мл	7,9±1,6	76,8±5,1*	177±18*	7,2±1,8	14,6±3,2	23,9±3,9
Л CD95+, %	33,2±2,7	45,2±3,1*	59,7±4,8*	29,5±3,9	19,1±1,8	21±2,3
ФНОα, пкг/мл	20±5	163±14*	337±29*	15±4	36±7	70±9
ФРП, пкг/мл	76±16*	264±17*	178±20*	120±21	322±16	461±19
ПЩФ, Ед/л	50±8	129±11	90±7*	41±6	113±8	123±11

Примечание: * - разница достоверна по сравнению с физиологической беременностью (p<0,05)

ность иммунокомпетентных клеток к запрограммированной клеточной гибели, и степени компенсаторных процессов в трофобласте может служить численное значение соотношения ЛСD95+/ПЩФ х 100 (ПИ3).

Согласно полученным результатам проведенного исследования, для физиологического течения беременности во втором триместре гестации характерно среднее значение ПИ1 (ФРП/ФНОα х 100) равное 1060±41,5, в третьем триместре гестации – 380±16,4 (табл. 3).

Таблица 3

Средние значения предикторных индексов при физиологическом и осложненном течении гестации (М±δ)

ПИ	Физиологич. беременность		КПН		Умеренная ПЭ, СПН		Тяжелая ПЭ, ПОНРП, ДПН		ПР	
	II тр	III тр	II тр	III тр	II тр	III тр	II тр	III тр	II тр	III тр
ПИ1	1060±41,5**	380±16,4**	360±15*	110±6,9*	214±11,7*,**	23±4,2*,**	120±7,1*,**	9,9±2,3*,**	-	-
ПИ2	3,8±0,3**	6,7±0,6**	13,7±0,8*	25,6±1,2*	22,2±1,1*,**	62,9±4,7*,**	31,7±2,9*,**	122±10,6*,**	22,2±1,1***	122±10,6***
ПИ3	-	15,6±0,6	-	17,5±1,7	-	55,3±3,1*,**	-	95,7±8,2*,**	-	95,7±8,2***

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с физиологической гестацией (p<0,05); ** - различия достоверны по сравнению с КПН (p<0,05).

При этом разброс ПИ1 при физиологической беременности составил 1750-930 и 660-290 – соответственно второму и третьему триместрам беременности. Учитывая специфичность параметров (ФРП, ФНОα), определяющих значение ПИ1, для диагностики ПЭ (синдрома системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции и нарушения ангиогенеза), ПН (особенно ее тяжелых форм), ПОНРП значение ПИ1 для второго три-

местра беременности ниже 930 и для третьего триместра беременности ниже 290 расценивается как характерное начало формирования данных осложнений. В зависимости от степени тяжести значения ПИ1 во втором триместре беременности распределились следующим образом: для КПН прогностическое значение имеет 930>ПИ1≥310; для умеренной ПЭ, СПН - 310>ПИ1≥203; для тяжелой ПЭ, ПОНРП, ДПН - ПИ1≤202. В третьем триме-

стре беременности прогностическое значение ПИ1 имеют: для КПН - $290 > \text{ПИ1} \geq 90$; для умеренной ПЭ, СПН - $90 > \text{ПИ1} \geq 21$; для тяжелой ПЭ, ПОНРП, ДПН - $\text{ПИ1} \leq 20$.

Снижение ПИ1, характеризующего состояние сосудисто-эндотелиального звена патогенеза больших акушерских синдромов, по сравнению с физиологической беременностью происходит во втором и третьем триместрах гестации в 2,9 раза и 3,5 раза при КПН, в 4,95 раз и 16,5 раз при умеренной ПЭ и СПН, в 8,8 раз и 38,4 раза при тяжелой ПЭ, ДПН, ПОНРП соответственно. Расчет произведен исходя из средних значений ПИ1 для каждого срока беременности (табл. 3).

Среднее значение ПИ2 (ПАМГ/ФРП $\times 100$) во втором триместре физиологической беременности составило $3,8 \pm 0,3$, а в третьем триместре гестации – $6,7 \pm 0,6$. Разброс ПИ2 соответственно второму и третьему триместрам неосложненной гестации составил 2,3–4,3 и 5,8–7,0. Значение ПИ2 для второго триместра беременности выше 4,3 и для третьего триместра беременности выше 7,0 расценивается как характерное начало формирования больших акушерских синдромов, независимо от степени выраженности изменений в плодовой и/или материнской частях плаценты. В зависимости от степени тяжести гестационных осложнений прогностические значения ПИ2 во втором и третьем триместрах беременности соответственно распределились следующим образом: для КПН – $4,3 < \text{ПИ2} \leq 14,1$ и $7,0 < \text{ПИ2} \leq 27,0$; для умеренной ПЭ, СПН – $14,1 < \text{ПИ2} \leq 22,5$ и $27,0 < \text{ПИ2} \leq 70,0$; для тяжелой ПЭ, ДПН, ПОНРП - $\text{ПИ2} > 22,5$ и $\text{ПИ2} > 70,0$. Что касается ПР, то динамика изменений ПИ2 была следующей: за 4–6 недель до манифестации клиники угрожающих ПР количественное значение показателя составляло $14,1 < \text{ПИ2} \leq 22,5$, при реализации начавшихся ПР - $27,0 < \text{ПИ2} \leq 70,0$. Повышение при больших акушерских синдромах ПИ2, характеризующего состояние как плодовой, так и материнской частей плаценты по сравнению с физиологической беременностью происходит во втором и третьем триместрах беременности в 3,6 раз и 3,8 раза при КПН, в 5,8 раз и 9,4 раз при умеренной ПЭ, СПН, ПР, в 8,3 раз и 18,2 раз при тяжелой ПЭ, ПОНРП, ДПН – соответственно срокам гестации (табл. 3).

ПИ3 как отношение уровня Л CD95+ к содержанию ПЩФ в крови беременных рассчитан только для третьего триместра беременности, учитывая диагностически значимые изменения ПЩФ как индикатора степени выраженности компенсаторных процессов в плаценте: фаза гиперферментемии → фаза

снижения уровня фермента клеточного энергообеспечения → фаза истощения [24]. Поэтому показатель ПИ3 рассчитан как прогностический маркер акушерской патологии, реализующийся в третьем триместре беременности (тяжелых форм ПН (СПН и ДПН), ПЭ, ПОНРП, поздних преждевременных родов).

Согласно полученным результатам, при физиологическом течении беременности среднее значение ПИ3 составило $15,6 \pm 0,6$ ($14,2 < \text{ПИ3} \leq 16,3$). Для КПН среднее значение ПИ3 составило $17,5 \pm 1,7$ ($13,3 < \text{ПИ3} \leq 19,6$). Незначимое отличие средних значений ПИ3 при КПН от значений, характерных для физиологической гестации ($p=0,09$), можно объяснить компенсаторной гиперферментемией при умеренном повышении уровня Л CD95+.

Для умеренной ПЭ, СПН, угрожающих преждевременных родов среднее значение ПИ3 составило $55,3 \pm 3,1$ ($19,6 < \text{ПИ3} \leq 58,8$), что превышает средние значения, характерные для КПН и физиологической гестации, в 3,2 раза и в 3,5 раза соответственно (таблица 3).

Для тяжелой ПЭ, ПОНРП, ДПН, начавшихся ПР среднее значение ПИ3 составило $95,7 \pm 8,2$, что в 5,5 раз превышает среднее значение при КПН (табл. 3). Значение ПИ3 более 58,8 расценивается как прогностически значимый маркер тяжелой ПЭ, ДПН и ассоциированных с ними осложнений.

Повышение при ПЭ, ПОНРП, ПН, ПР показателя ПИ3 характеризует повреждение синцитиотрофобласта, которое ведет к изменению (перестройке) антигенной структуры трофобластического эпителия (HLA и других АГ-систем) и соответственно способствует активации одного из защитных механизмов плаценты к повреждению – индукции готовности иммунокомпетентных клеток к запрограммированной клеточной гибели, что в свою очередь ведет к элиминации иммунопатологических клонов лимфоцитов и тем самым способствует снижению иммунопатологических процессов в фетоплацентарном комплексе [15].

Следовательно, при применении ПИ для прогнозирования тяжелых осложнений гестации (ПЭ, ПН, ПОНРП, ПР) со второго триместра беременности необходимо учитывать следующие их значения: $310 > \text{ПИ1} \geq 203$ (ПЭ, ПН, ПОНРП) и $14,1 < \text{ПИ2} \leq 22,5$ (включая ПР) - у беременных группы высокого риска по структурно-функциональным нарушениям в эмбрио(фето)плацентарной системе. При прогнозировании данных осложнений в третьем триместре беременности следует учитывать следующие значения ПИ: $90 > \text{ПИ1} \geq 21$ (исключая ПР); $27 < \text{ПИ2} \leq 70$

(включая ПР); $19,6 < \text{ПИЗ} \leq 58,8$ (включая ПР). Клиническая реализация осложнений имела место в среднем через 4-6 недель после фиксации параметра ПИ, соответствующего критерию «прогностический».

Ретроспективный анализ количественных характеристик ПИ1, ПИ2, ПИЗ в зависимости от сроков клинической манифестации больших акушерских синдромов и степени их тяжести позволил с применением диагностических стандартов доказательной медицины рассчитать прогностическую значимость ПИ и выделить наиболее информативные для отдельных гестационных осложнений.

Средние значения показателей чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов, диагностической точности метода прогнозирования серьезных осложнений гестации (ПЭ, СПН и ДПН, ПОНРП, ПР) с помощью разработанных ПИ составили соответственно для ПИ1: 91,6%, 89,9%, 88,7%, 86,9%, 87,6%; для ПИ2: 92,7%, 90,8%, 91,3%, 96,4%, 94,3%; для ПИЗ: 89,4%, 87,9%, 86,5%, 87,3%, 88,1%, что свидетельствует о высокой прогностической значимости разработанных критериев.

Таким образом, проведенное исследование позволило систематизировать результаты динамической оценки ведущих патогенетических механизмов развития больших акушерских синдромов [13]. Научное обоснование применения ПИ, отражающих состояние основных биологических систем, участвующих в формировании синдрома патологической беременности, позволяет дифференцированно прогнозировать со второго триместра беременности клинически гетерогенные осложнения гестации, что дает возможность своевременно начать превентивное лечение. Рассчитанные с помощью диагностических тестов клинической эпидемиологии чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов, диагностическая точность изученных критериев прогнозирования показывают их высокую прогностическую значимость, что, несомненно, позволяет рекомендовать ПИ1, ПИ2, ПИЗ для включения в диагностический комплекс обследования беременных группы высокого риска по декомпенсации ФПК и ассоциированных с ней осложнений гестации.

Выводы

1. Анализ данных по содержанию маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, апоптоза, воспалительного ответа, энергообмена в плаценте, децидуализации, клеточной пролиферации в крови у женщин группы высокого риска

по структурно-функциональным нарушениям эмбрио(фето)плацентарной системы показал однонаправленность 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, активацией иммунопатологических реакций в плаценте, 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 ПР, ПОНРП. При изменениях на более поздних этапах функционирования ФПК формируется поздняя ПЭ, менее тяжелые формы ЗРП и/или ХГП, поздние ПР.

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%, ПР 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 с клинических позиций свидетельствует в пользу патогенетической связи нарушения формирования ФПК и развития других осложнений беременности.

4. Предлагаемые для прогнозирования больших акушерских синдромов ПИ, интегрирующие в себе иммунологические, проангиогенные и метаболические маркеры, позволяют своевременно (за 4-6 недель) и дифференцированно выделять беременных, которым угрожают материнская и перинатальная заболеваемость и смертность, реализовывать предиктивный, персонифицированный, превентивный подход по ведению данного контингента беременных женщин.

5. Высокая прогностическая значимость ПИ, характеризующих состояние основных биологических систем, участвующих в формировании тяжелых осложнений гестации, обусловлена возможностью объективизации ведущих патогенетических механизмов формирования синдро-

ма патологической беременности, открывает перспективы своевременной усиленной превентивной терапии с обоснованием контроля ее эффективности.

Список литературы

1. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. М: ГЭОТАР-Медиа 2012; 210-222.
2. Кравченко Ю.Л., Липатов И.С., Данилова Н.Н., Топорова И.Б., Тезиков Ю.В., Крылова О.Л. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города. Человек и Вселенная. 2006; 56: 3: 119-132.
3. Липатов И.С. Клиническая оценка иммунных проявлений повреждения сосудистой стенки при физиологической и осложненной гестозом беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара. 1993; 24.
4. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Быков А.В., Насихуллина Р.Н., Ергунова Г.А. Апоптоз и его роль в формировании фетоплацентарной недостаточности. Вестник Самарского государственного университета. 2006; 44: 4:220-226.
5. 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; 7: 2: 30-37.
6. 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; 4:38-42.
7. Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децелуализации, апоптоза и клеточной пролиферации. Саратовский научный медицинский журнал. 2011; 7: 1: 52-59.
8. Липатов И.С., Санталова Г.В., Тезиков Ю.В., Шарыпова М.А. Применение антигомотоксической терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Вестник новых медицинских технологий. 2014; 8: 1: VNMT: www/medtsu.tula.ru/Bulletin/E2014 – 1/00.html.
9. 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; 14: 4: 63-68.
10. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Никаноров В.Н., Протасов А.Д., Анпилогова И.В., Муталенко И.Г. Инфекция гриппа и беременность: проблема специфической профилактики гриппа у беременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 14: 1: 57-64.
11. Мельников В.А., Купаев И.А., Липатов И.С. Противосудостные антитела у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью. Акушерство и гинекология. 1992; 3-7: 19-21.
12. Санталова Г.В., Валеева Г.Р., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Анализ соматической патологии детей, рожденных от герпесинфициро-

ванных матерей. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина 2009; 4: 210-2142.

11. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., Иванова И.В. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10: 6: 26-31.

12. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 20-25.

13. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. Самара: ОФОРТ 2014; 239.

14. 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.

15. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Завалко А.Ф. Особенности современного клинического течения гестоза у беременных. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001; 1: 35.

16. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности. Медицинский альманах. 2011; 6: 60-63.

17. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Есартя М.А., Салов В.В. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии. Уральский медицинский журнал. 2010; 68:3: 42-48.

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

19. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В., Валеева Г.Р., Дремлюга Н.М., Козлова И.В. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод». Уральский медицинский журнал. 2009; 64: 10: 121-128.

20. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Мельников В.А., Салов В.В., Минеева Е.Л., Анпилогова И.В., Меликбекян А.С., Валеева Г.Р. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода. Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. 2009; 3:57: 33-41.

21. 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: 64-67.

22. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 35-43.

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

24. 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; 35: 11: 588-590.