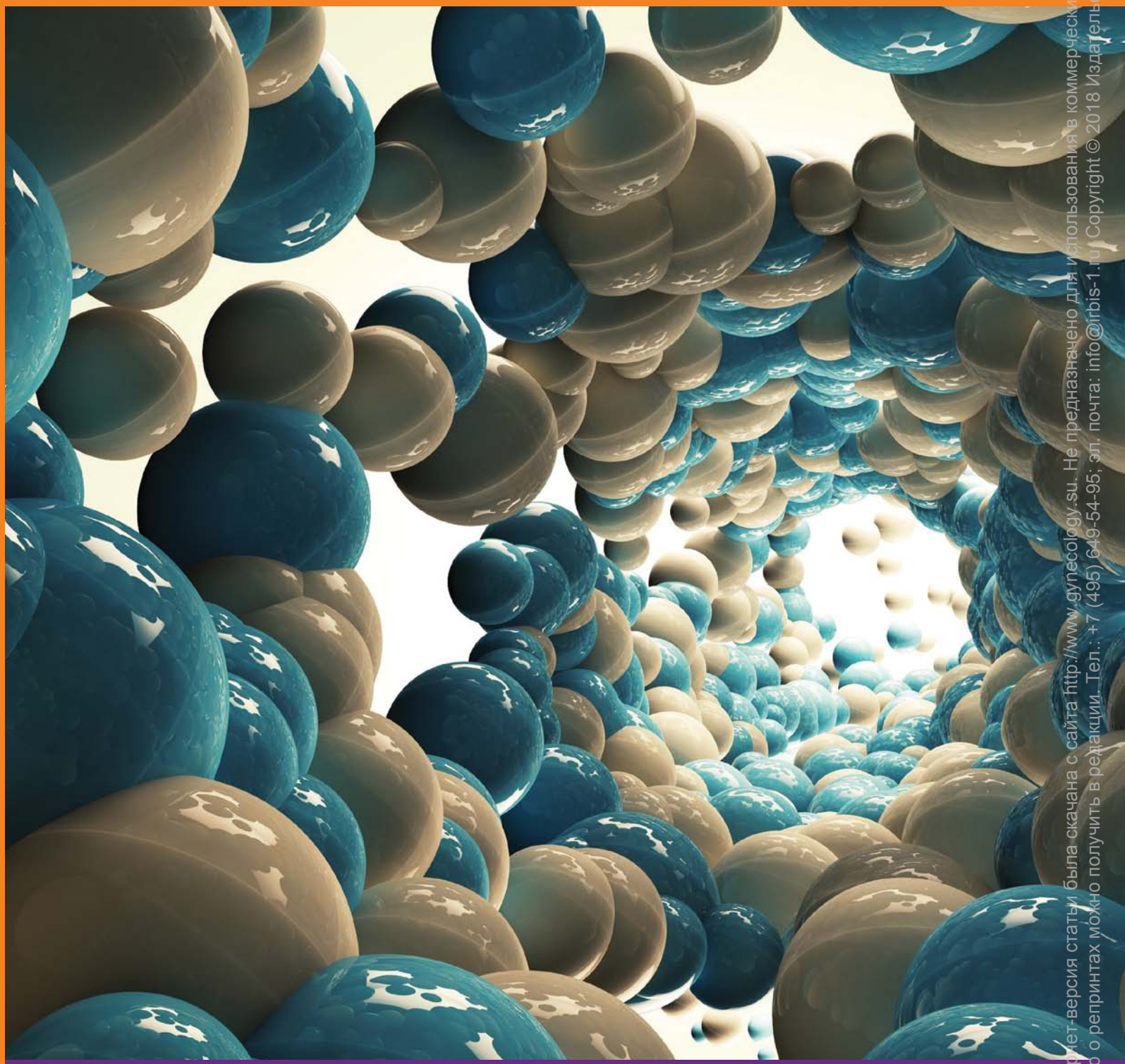
АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ISSN 2313-7347

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.017-028

Связь плацентарной недостаточности с манифестацией различных клинических вариантов преэклампсии

Стрижаков А.Н.[1], Тезиков Ю.В.[2], Липатов И.С.[2], Печкуров Д.В.[2]

[1] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

[2] ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме

Цель исследования: объективизация связи формирования плацентарной недостаточности (ПН) с манифестацией клинических вариантов преэклампсии (ПЭ) для выбора единых подходов к профилактике плацента-ассоциированной патологии. Материалы и методы. Исследование проводили в 2 этапа. На первом клинико-статистическом этапе сопоставляли динамику частоты ПЭ и ПН по данным Росстата и крупного регионального перинатального центра за последние 25 лет; проведена сравнительная оценка тестов клинической эпидемиологии наиболее информативных предикторов данных осложнений беременности. На втором этапе для объективизации общности формирования ПН и ПЭ выполнено проспективное исследование 140 беременных высокого риска тяжелых форм ПН. Проанализированы результаты обследования 2 групп: I – 68 женщин с изолированной ПН; II – 72 женщины с ПН в сочетании с ранней и поздней ПЭ. Контрольную группу составили 30 женщин с неосложненным течением беременности. Использовали методы иммуноферментного, иммунофлюоресцентного, биохимического анализов, морфологическое исследование плацент. Результаты. Анализ частоты ПН и ПЭ как в популяции, так и в стационаре III уровня свидетельствует об их корреляции с эпидемиологической точки зрения. Выявленная сопоставимость информативности маркеров-предикторов ПЭ и ПН по важнейшим операционным характеристикам клинической эпидемиологии доказывает отсутствие патогномоничности ранних предикторов и подтверждает общие механизмы развития плацента-ассоциированных осложнений беременности. В группе беременных высокого риска декомпенсации ПН реализация ПЭ составила 51% (ранняя – 72%, поздняя – 28%), при этом тяжелая ПЭ – 18%, умеренная – 33%. Полученные данные подтвердили, что манифестация ранней ПЭ патогенетически тесно связана со структурно-функциональными нарушениями в эмбрио(фето)плацентарном комплексе на ранних сроках, в то время как поздняя ПЭ – с альтерацией фетоплацентарного комплекса на последующих этапах беременности, синергическим действием экстрагенитальной и акушерской патологии. Прогностическая модель ПЭ объективизировала связь состояния плаценты с реализацией ПЭ. Заключение. Выделение общих патогенетически значимых «управляемых» факторов риска позволяет стратифицировать беременных с ранних сроков гестации для дифференцированного персонализированного проведения единой превентивной монотерапии плацента-ассоциированной патологии. Представленный подход к ведению беременности высокого риска полностью соответствует принципам модели 4П-медицины.

Ключевые слова

Плацентарная недостаточность, ранняя и поздняя преэклампсия, гемохориальный тип плаценты, эмбриоплацентарная дисфункция, единый подход к профилактике, модель 4П-медицины.

Статья поступила: 11.09.2018 г.; **в доработанном виде:** 24.09.2018 г.; **принята к печати:** 01.10.2018 г.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Печкуров Д.В. Связь плацентарной недостаточности с манифестацией различных клинических вариантов преэклампсии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 17-28. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.017-028.

Association between placental insufficiency and manifestations of preeclampsia

Strizhakov A.N.[1], Tezikov Yu.V.[2], Lipatov I.S.[2], Pechkurov D.V.[2]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

[2] Samara State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
89, ul. Chapaevskaya, Samara, 443099, Russia

Summary

Aim. Provide evidence for the connection between placental insufficiency and preeclampsia and rationalize a unified approach to the prevention of placenta associated disorders. Materials and methods. The study was carried out in two stages. At the first (clinical statistical) stage, the incidence rates of preeclampsia (PE) and placental insufficiency (PI) were compared based on the data from Rosstat and from a regional perinatal center for the past 25 years; the most informative predictors of PI and PE were compared using the known clinical epidemiological tests. At the second stage, a prospective study of 140 high-risk pregnant patients with severe PI was carried out to confirm and generalize the hypothesis on the common predictors of PI and PE. Two groups of patients were compared: I – 68 women with isolated PI and II – 72 women with PI combined with early- or late-onset PE. The control group included 30 women with uncomplicated pregnancy. Immunoenzyme assays, immunofluorescence, biochemical analyses, and morphological studies of placenta were used. Results. The incidence rates of PI and PE, both in the communities and in the tertiary care hospital, pointed to their intercorrelation. This similarity of informative values of PI and PE predictors related to the most important operational characteristics of clinical epidemiology indicates the lack of pathognomonic significance of the early predictors and, on the other hand, supports the concept of the common mechanisms of placenta-associated pregnancy complications. In pregnant women with a high risk of PI decompensation, PE developed in 51% of cases (early-onset – 72%, late-onset – 28%); of those, 18% were diagnosed with severe PE, and 33% – with moderate PE. The obtained data confirm that the manifestation of early-onset PE is pathogenetically related to structural and functional disorders of the early fetoplacental complex (FPC), while late-onset PE is associated with FPC changes in the subsequent stages of pregnancy, and with a synergistic effect of extragenital and obstetrical pathology. The proposed predictive model of PE connects the manifestation of PE with the status of the placenta. Conclusion. The knowledge of pathogenetically significant risk factors allows for stratifying pregnant women in order to conduct a common preventive monotherapy of placenta associated disorders. The present approach to the management of high-risk pregnancy is in line with the principles of 4P-medicine.

Key words

Placental insufficiency, early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, hemochorial placenta, fetoplacental dysfunction, unified approach, prevention, 4P-medicine.

Received: 11.09.2018; **in the revised form:** 24.09.2018; **accepted:** 01.10.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Strizhakov A.N., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Pechkurov D.V. Association between placental insufficiency and manifestations of preeclampsia. Obstetrics, gynecology and reproduction [*Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*]. 2018; 12 (3) 17-28 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.017-028.

Corresponding author

Address: 89, ul. Chapaevskaya, Samara, 443099, Russia.
E-mail: yra.75@inbox.ru (Tezikov Yu.V.).

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Введение

Логика научных исследований в акушерстве и перинатологии указывает на взаимосвязь и общность механизмов развития гестационной патологии [1, 2]. Изменения в организме беременной ассоциированы с началом формирования и функционирования эмбрио(фето)плацентарного комплекса, в основе которого филогенетически закреплен гемохориальный тип плацентации [3, 4]. Данный тип плацентации с ранних сроков беременности сопровождается альтерацией всех слоев спиральных артерий, включая сосудистый эндотелий [5, 6]. Местная активация эндотелия в ходе контакта генетически разнородных тканей плодового цитотрофобласта и материнских маточных сосудов на протяжении первой половины беременности при генетической предрасположенности может сопровождаться гиперактивацией эндотелиальной системы беременной с реализацией специфических системных сосудистых эффектов [7, 8]. Только для человека специфичен симптомокомплекс преэклампсии (ПЭ), формирующийся на фоне гемохориального типа плаценты, что, несомненно, указывает на патогенетическую связь плацентарной недостаточности (ПН) и ПЭ. Значимое снижение перфузионно-диффузионных процессов в плаценте предшествует системным нарушениям, характерным для ПЭ, что укладывается в концепцию обусловленности ПЭ структурно-функциональными изменениями в фетоплацентарном комплексе (ФПК) [1, 9]. Три четверти перинатальных потерь и критических состояний плода обусловлены тяжелыми формами ПН. Каждый четвертый случай материнской смертности и «near miss» реализуется на фоне тяжелой ПЭ. «Near miss» (англ. – «едва выжившие») – случай критического (близкого к смерти) состояния женщины во время беременности, родов или в течение 42 дней после родов, но не завершившийся ее смертью [10].

При сочетании ПН и ПЭ на порядок возрастает риск угрозы жизни как матери, так и плода, нарушения состояния здоровья в послеродовом и постнатальном периодах: изменения при тяжелой ПЭ сохраняются длительно с последующим формированием метаболического синдрома, гипертонической болезни, хронических заболеваний почек, эндокринопатий; у детей эпигенетическое фетальное программирование ведет к различным вариантам нарушения развития, снижению качества жизни [11-13]. Оценка течения ПЭ в сочетание с тяжелыми формами ПН позволяет рассматривать их в качестве плацента-ассоциированной патологии с единым генезом. Выделение общих патогенетических механизмов плацента-ассоциированной патологии беременности высокого риска дает возможность применения персонифицированной превентивной монотерапии.

Цель исследования – объективизация связи формирования ПН с манифестацией клинических вариантов ПЭ для выбора единых подходов к профилактике плацента-ассоциированной патологии.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2 этапа. На первом этапе с применением клинико-статистического анализа проведено сопоставление динамики частоты ПЭ и ПН по данным Росстата [14] и регионального перинатального центра ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина» (Самара) за последние 25 лет. Также проведена сравнительная оценка основных операционных характеристик клинической эпидемиологии – чувствительности (Se) и специфичности (Sp), наиболее информативных лабораторных предикторов данных осложнений беременности по данным ВОЗ и многоцентровых исследований [8, 15-17]. На втором этапе в ходе проспективного наблюдения с ретроспективным анализом данных обследовано 140 женщин группы высокого риска по декомпенсации ПН (основная группа). Включение в данную группу проводили на основании использования оценочной шкалы риска реализации ПН тяжелой степени [18]. По результатам ретроспективного анализа течения гестации были сформированы 2 группы: I группа – 68 пациенток с изолированной ПН, II группа – 72 пациентки с сочетанием ПН и ПЭ. Анализ течения беременности и результатов обследования женщин II группы проводили в зависимости от срока первых клинических проявлений ПЭ: ранняя ПЭ – манифестация до 34 недель, поздняя ПЭ – манифестация после 34 недель гестации.

Критерии исключения: инфекционно-воспалительная патология, соматические заболевания в стадии обострения, врожденная фетальная патология, многоплодная беременность. Контрольную группу составили 30 женщин с неосложненным течением беременности.

Диагностику степени тяжести ПН проводили по разработанной академиком РАН А.Н. Стрижаковым и соавт. (2014) комплексной диагностической балльной шкале с расчетом итогового показателя, характеризующего степень компенсаторных процессов в плаценте [18]. К тяжелым формам ПН относили все наблюдения с задержкой роста плода (ЗРП) и/или хронической гипоксией плода.

Исследование плодово-плацентарной системы проводили с помощью УЗ аппарата GE Voluson S6 (GE Healthcare, США), кардиотокографические (КТГ) параметры матери и плода оценивали с применением фетального монитора «Corometrics-259» (GE Healthcare, США). Для интерпретации результатов допплерометрии кровотоков в системе «мать-плод» служили рекомендации академика РАН А.Н. Стрижакова и соавт. (2014) [19]. В диагностике степени тяжести ПЭ учитывали критерии ВОЗ (2011) [17, 20].

Обследование беременных проводили в сроки 8-12, 18-24, 28-34 недель гестации. В крови женщин определяли: 1) маркеры эндотелиальных и гемостазиологических нарушений – количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК); уровень антиэндотелиальных антител; концентрацию общего Ig E; количество тромбоцитов и их максимальную амплитуду агрегации (МААТ); уровень фибронектина плазмы

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

крови (ФН); 2) маркеры запрограммированной клеточной гибели и провоспалительного статуса – лимфоциты с мембранным рецептором FasR готовности к запрограммированной клеточной гибели (Л CD95+); провоспалительный цитокин (ФНОα); 3) маркер гестационной перестройки материнской оболочки плаценты – плацентарный альфа-1 микроглобулин (ПАМГ); 4) маркеры формирования сосудистого коллектора и энергообмена в плаценте – уровни фактора роста плаценты (ФРП) и термостабильной (плацентарной) щелочной фосфатазы; 5) маркеры модуляции иммунного ответа – протеин беременности (PAAP-A), лейкоцитарные коэффициенты. Дополнительно выявляли признаки магниевого дефицита – измеряли сывороточное и эритроцитарное содержание магния по методу Holtmeier H.J. (2008) [21], реактивы Magnesium XB (Германия), и признаки недостаточности эндогенного карбогена – измеряли уровень углекислого газа в капиллярной крови на газовом анализаторе «ABL 800 FLEX» (Radiometer, Дания). Использовали иммунологические (иммуноферментный, иммунофлюоресцентный) и биохимические методы: «Протеиновый контур» (Россия), «Мед Био Спектр» (Россия), «Конелаб Прайм 60» (Thermo Fisher Scientific, США), агрегометр Payton (США). Состояние плода при ПН и сочетании ПН с ранней и поздней ПЭ оценивали по данным ультразвуковой допплерографии (УЗДГ) и КТГ. После рождения плода в пуповинной крови определяли содержание проапоптотических (Л CD95+, ФНОα) и антиапоптотических (Л CD25+) факторов при изолированной ПН и сочетании ПН с ранней и поздней ПЭ. Антропометрические данные при рождении измеряли с учетом нормативов перцентильных таблиц [22]. Морфологическое исследование плацент проводили с использованием стереоскопического светового микроскопа «Микромед МС-2-ZOOM вар. 2CR» с визуальной насадкой, позволяющей выводить изображения в режиме реального времени на экран персонального компьютера с помощью видеоокуляра (Китай).

Обработку результатов исследования проводили методами описательной статистики, ассоциативного анализа, логистической регрессии, путем расчета ROC-кривых и стандартов клинической эпидемиологии [23, 24]. Вычисляли среднюю арифметическую (M), среднее квадратическое отклонение (σ), критерий согласия χ^2 Пирсона, показатель достоверности различий ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Сопоставление данных Росстата за последние 25 лет показывает сходную динамику по частоте ПЭ, гипертензии, протеинурии беременных и тяжелых форм ПН с нарушением состояния плода: 1991 г. – 13,6% и 11,1%; 1995 г. – 19,8% и 17,5%; 2000 г. – 21,7% и 19,3%; 2005 г. – 23,9% и 21,6%; 2010 г. – 21,2% и 18,1%; 2015 г. – 22,3% и 18,4%; 2017 г. – 23,1% и 20,7%, соответственно. Аналогичные результаты получены при анализе клинических данных по Самарскому перинатальному центру ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина» (**рис. 1**). Мониторинг динамики частоты изучаемых осложнений беременности как в популяции, так и в стационаре III уровня свидетельствует об их корреляции с эпидемиологической точки зрения.

Сопоставимость информативности маркеров-предикторов ПЭ и ПН по данным ВОЗ и мультицентровых исследований также подтверждает отсутствие достоверных различий стандартов клинической эпидемиологии для всех прогностических тестов (**табл. 1**). Колебания показателей чувствительности и специфичности методов предикции как для ПЭ, так и для тяжелых форм ПН составляют от 20 до 90% с увеличением точности метода при использовании диагностических комплексов. Отсутствие патогномоничности ранних предикторов подтверждает общие механизмы развития плацента-ассоциированных осложнений беременности.

Для объективизации общности формирования ПЭ и ПН обследовано 140 женщин с высоким риском реализации декомпенсации плацентарных функций. Данные клинического обследования беременных основной группы позволили констатировать высокую частоту развития раннего гестоза – 80% (112 наблюдений из 140), в том числе среднетяжелого – 12,9% (18/140). Ожидаемым фактом была 100% диагностика ПН различной степени тяжести: тяжелые формы ПН с ЗРП (70% – 88/140) и ЗРП II и III степеней тяжести (35,7% – 50/14) и/или хронической гипоксией плода (82,9% – 116/140) имели место в 88,6% наблюдений (124/140), дисфункция плаценты (ЗРП и/или хроническая гипоксия плода отсутствуют) – в 11,4%. ПЭ умеренной и тяжелой степеней тяжести осложнила течение беременности у 51,4% (72/140) женщин группы высокого риска по тяжелым формам ПН. Преждевременные роды отмечены в 14,3% (20/140), а преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – в 5,7%. Средний плодово-плацентарный индекс составил 4,7 ± 0,3. Новорожденные дети от беременных основной группы имели массо-ростовой коэффициент 54,8 ± 5,3; гипоксически-ишемические повреждения центральной нервной системы (ЦНС) различной степени тяжести диагностированы у 27,8% (тяжелая степень – у 7,1%); синдром дезадаптации отмечен у всех новорожденных; 57% детей (80/140) были переведены для последующего лечения. Клинический анализ сочетания ПН и ПЭ в группе беременных высокого риска показал, что в 48,6% (68/140 – I группа) ПН диагностирована изолированно от ПЭ, в сочетании с ПЭ – в 51,4% (72/140 – II группа). ПЭ, манифестировавшая до 34 недель гестации (II группа), имела место в 72,2% (52/72 – ранняя ПЭ), при этом ПЭ умеренной степени тяжести диагностирована в 57,7% наблюдений (30/72), ПЭ тяжелой степени – в 42,3% (22/72). После 34 недель беременности ПЭ клинически диагностирована в 27,8% наблюдений (20/72), из них ПЭ умеренной степени – в 80% (16/20), ПЭ тяжелой степени – в 20%

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Таблица 1. Биохимические маркеры-предикторы развития тяжелых форм плацентарной недостаточности и преэклампсии (многоцентровые исследования).

Table 1. Biochemical predictors of severe placental insufficiency and preeclampsia (a multicenter study).

Предиктор / Predictor	Чувствительность / Специфичность Sensitivity / Specificity		Достоверность / Significance
	Тяжелые формы плацентарной недостаточности / Severe placental insufficiency (n/%)	Преэклампсия / Preeclampsia (n/%)	p
Протеин беременности (PAAP-A) / Pregnancy-associated plasma protein A (PAAP-A)	25/8	20/5	> 0,05
PAPP-A + Pi маточных артерий / PAPP-A + Pi of uterine arteries	30/62	25/65	> 0,05
Плацентарный протеин 13 / Placental protein 13	52/9	47/15	> 0,05
Фетальный гемоглобин + ПАМГ / Fetal hemoglobin + PAMG-1	83/12	90/23	> 0,05
Плацентарный фактор роста (PIGF) / Placental growth factor (PIGF)	69/14	62/8	> 0,05
SFlt-1/PIGF SFlt-1/PIGF ratio	82/5	88/12	> 0,05
Растворимый эндоглин / Soluble Endoglin	27/11	30/6	> 0,05

Примечание: *Pi маточных артерий – пульсационный индекс, отражающий сосудистое сопротивление маточных артерий; ПАМГ – плацентарный альфа-1 микроглобулин; SFlt-1– растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1.*

Note: *Pi of uterine arteries – pulsation index reflecting the vascular resistance of uterine arteries; PAMG – placental alpha-microglobulin-1; SFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1.*

Рисунок 1. Динамика частоты преэклампсии и тяжелых форм плацентарной недостаточности (данные по Самарскому перинатальному центру).

Figure 1. Incidence of preeclampsia and severe placental insufficiency (data from Samara Perinatal Center).

(4/20). Следует отметить, что среди женщин с высоким риском недостаточности ФПК тяжелая ПЭ проявилась в 18,6% наблюдений (26/140), а умеренной степени тяжести – в 32,9% (46/140); при этом ранняя ПЭ реализовалась в 2,6 раза чаще, чем поздняя.

При этом популяционное соотношение клинических проявлений ПЭ в виде ранней и поздней форм обратное – в пользу поздней ПЭ.

Данные гистостереометрического анализа структуры плацент подтвердили сопоставимость соответст-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

венно в I и II группах компенсаторных проявлений (43,2% и 47,1%), воспалительных изменений и дегенерации ворсин (34,6% и 37,5%), сосудистых нарушений (41,8% и 49,4%) при декомпенсации ПН и сочетании тяжелых форм ПН с ПЭ, с нарастанием изменений при ПЭ тяжелой степени тяжести.

Детальное сопоставление количественных характеристик биохимических маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, апоптоза, децидуализации, плацентарного ангиогенеза, энергообеспечения и иммуномодуляции позволило констатировать общую направленность их изменений в I и II группах (**рис. 2**), что укладывается в единую закономерность нарастания отклонений от «нормы беременности» – локализованность повреждений при ПН и их системный характер при ПЭ.

Было проведено критическое сопоставление данных параклинического обследования в зависимости от сроков проявления ПЭ (ранней, поздней), а также с I группой с тяжелыми формами ПН в сравнении с референсными значениями, полученными в группе контроля. Выявлено, что для ранней ПЭ характерны значительно более ранние (конец I триместра беременности) и выраженные изменения исследованных патогенетических маркеров, чем для поздней ПЭ. ПЭ с клинической реализацией после 34 недель гестации характеризовалась значениями сигнальных тестов, приближенными к I группе беременных с тяжелыми формами ПН; их статистически значимые показатели фиксировались к III триместру беременности.

Гетерогенность клинических вариантов ПЭ на фоне недостаточности ФПК подтвердилась различиями в реализации другой патологии беременности и морфофункциональном состоянии новорожденных (**табл. 2**). Так, при ранней ПЭ в сравнении с поздним вариантом течения частота ПОНРП, преждевременных родов, гипоксически-ишемического поражения ЦНС новорожденного была выше в 2 раза.

Получены убедительные данные при проведении корреляционного анализа между балльной оценкой степени тяжести ПН и протеинурией, уровнями систолического и диастолического артериального давления у беременных с ПЭ. Наличие значимой ассоциации подтвердило патогенетическую связь недостаточности ФПК и ПЭ, реализующихся при нарастании эндотелиально-гемостазиологической дисфункции на фоне

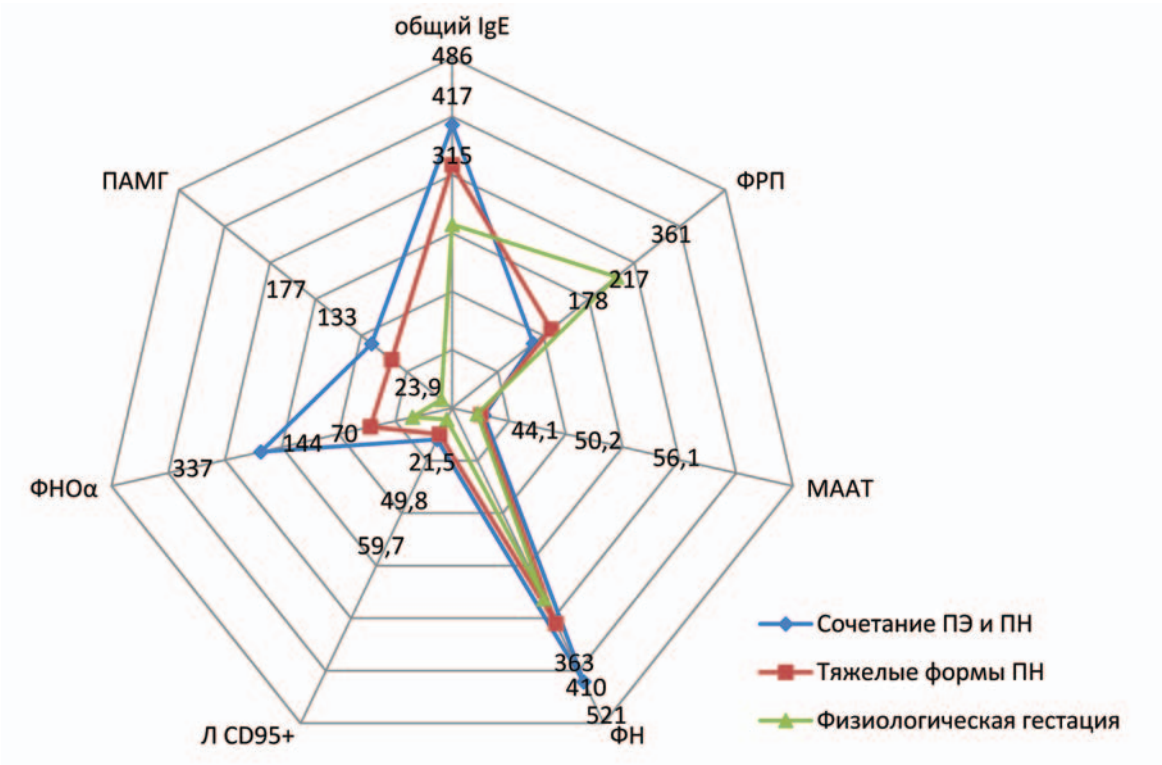


Рисунок 2. Показатели, характеризующие механизмы формирования тяжелых форм плацентарной недостаточности и сочетанной реализации преэклапсии и плацентарной недостаточности.

ПАМГ – плацентарный альфа-1 микроглобулин; ФНОα – фактор некроза опухоли-α; Л CD95+ – лимфоциты с мембранным рецептором FasR готовности к запрограммированной клеточной гибели; ФН – фибронектин плазмы крови; МААТ – максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов; ФРП – фактор роста плаценты.

Figure 2. Parameters to characterize the development of severe placental insufficiency and its combination with preeclampsia.

ПАМГ – placental alpha-1 microglobulin; ФНОα – tumor necrosis factor-α; Л CD95+ – lymphocytes with membrane receptor FasR readiness to programmed cell death; ФН – plasma fibronectin; МААТ – the maximum amplitude of platelet aggregation; ФРП – placental growth factor.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Таблица 2. Частота осложнений беременности и состояние новорожденных при ранней и поздней преэклампсии в сочетании с плацентарной недостаточностью.

Table 2. The incidence rate of pregnancy complications and the neonatal status at early-onset and late-onset preeclampsia combined with placental insufficiency.

Осложнения беременности / Pregnancy complications	Ранняя ПЭ / Early-onset PE (n = 52)	Поздняя ПЭ / Late-onset PE (n = 20)	Достоверность / Significance p
ПОНРП / Abruptio placenta, % (n)	9,6 (5)	5 (1)	0,028
Преждевременные роды / Preterm birth, % (n)	34,6 (18)	10 (2)	0,009
Массо-ростовой показатель / Weight-height index, M ± σ	53,7 ± 2,6	58,6 ± 2,9	0,044
Перинатальное поражение ЦНС / Perinatal CNS injury, % (n)	38,5 (20)	20 (4)	0,037
Нарушение адаптации / Disadaptation, % (n)	100 (52)	100 (20)	> 0,05
Перевод детей на II этап лечения / Transfer of infants to the 2nd stage of treatment, % (n)	100 (52)	50 (10)	0,025

гемохориальной плаценты. Причем сильная корреляционная связь отмечена при ранней ПЭ (r = 0,83-0,95; p < 0,05), средней силы – при поздней ПЭ (r = 0,61-0,78; p < 0,05).

Плод является чувствительным индикатором течения беременности. Оценка плодово-плацентарного кровотока в сочетании с КТГ исследованием показала увеличение частоты критических состояний плода при сочетании тяжелых форм ПН и ранней ПЭ в 2,5 раза по сравнению с поздними проявлениями недостаточности ФПК и ПЭ, о чем свидетельствовала более частая диагностика нулевого или реверсного диастолического компонента в венозном протоке и артерии пуповины, снижение показателя STV по данным КТГ ниже критических значений для соответствующего срока гестации (**табл. 3**).

Следует согласиться с рекомендованными ВОЗ (2011) критериями тяжелой ПЭ, включающими ЗРП, которая определяет высокий риск витальных осложнений [17].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что ранняя ПЭ детерминирована эмбрио(фето)плацентарной дисфункцией/недостаточностью с ранних сроков беременности, при этом поздняя ПЭ в большей степени ассоциирована с повреждением системы «мать-плацента-плод» на поздних сроках гестации, взаимоусиливающим влиянием соматической и гестационной патологии.

С применением многофакторного регрессионного анализа получена модель для расчета риска прогноза ПЭ. Математическая модель стандартизирует диагностический поиск и повышает точность прогноза. В модели представлены наиболее значимые предикторы ПЭ, характеризующие структурно-функциональное состояние ФПК при ПН, что количественно объективизирует связь состояния плаценты с манифестацией ПЭ.

Таблица 3. Показатели ультразвуковой допплерографии (УЗДГ) и кардиотокографии (КТГ) при критической плацентарной недостаточности в сочетании с ранней и поздней преэклампсией.

Table 3. Doppler ultrasound (US) and cardiotocography (CTG) in critical placental insufficiency combined with early- and late-onset preeclampsia.

Показатели УЗДГ и КТГ / Parameters of Doppler US & CTG	Ранняя ПЭ в сочетании с ПН / Early-onset PE combined with PI (n = 52)	Поздняя ПЭ в сочетании с ПН / Late-onset PE combined with PI (n = 20)	Достоверность / Significance p
Нулевой/реверсный диастолический компонент в венозном протоке / Zero/reverse diastolic component in venous duct, % (n)	17,3 (9)	10 (2)	< 0,05
Нулевой/реверсный диастолический компонент в артерии пуповины / Zero/reverse diastolic component in umbilical artery, % (n)	13,5 (7)	5 (1)	< 0,05
Значение STV менее критического / STV value below critical, % (n)	23 (12)	10 (2)	< 0,05
Всего критических состояний плода / Total fetal critical conditions, % (n)	23 (12)	10 (2)	< 0,05

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

D (результирующая диагностической модели) = К – 0,008974 × лимфоциты CD95 – 0,001783 × ФН – 0,005678 × ПАМГ – 0,182659 × ЦЭК + 0,065743 × УЗИ – 0,087622 × УЗДГ – 0,075236 × ЗРП + 0,072659 × КТГ, где К – константа, равная 3,014679 (непараметрические показатели оцениваются бинарно: 1 – нет, 2 – да).

Разработанная модель логистической регрессии более информативна по сравнению с единичными маркерами, что позволяет своевременно с высокой точностью формировать группу высокого риска ПЭ (**рис. 3**).

Оценка содержания проапоптотических, провоспалительных факторов (Л CD95+ и ФНОα) и антиапоптотических факторов (Л CD25+) в пуповинной крови выявило нарушение баланса в пользу запрограммированной клеточной гибели лимфоцитов и провоспали-

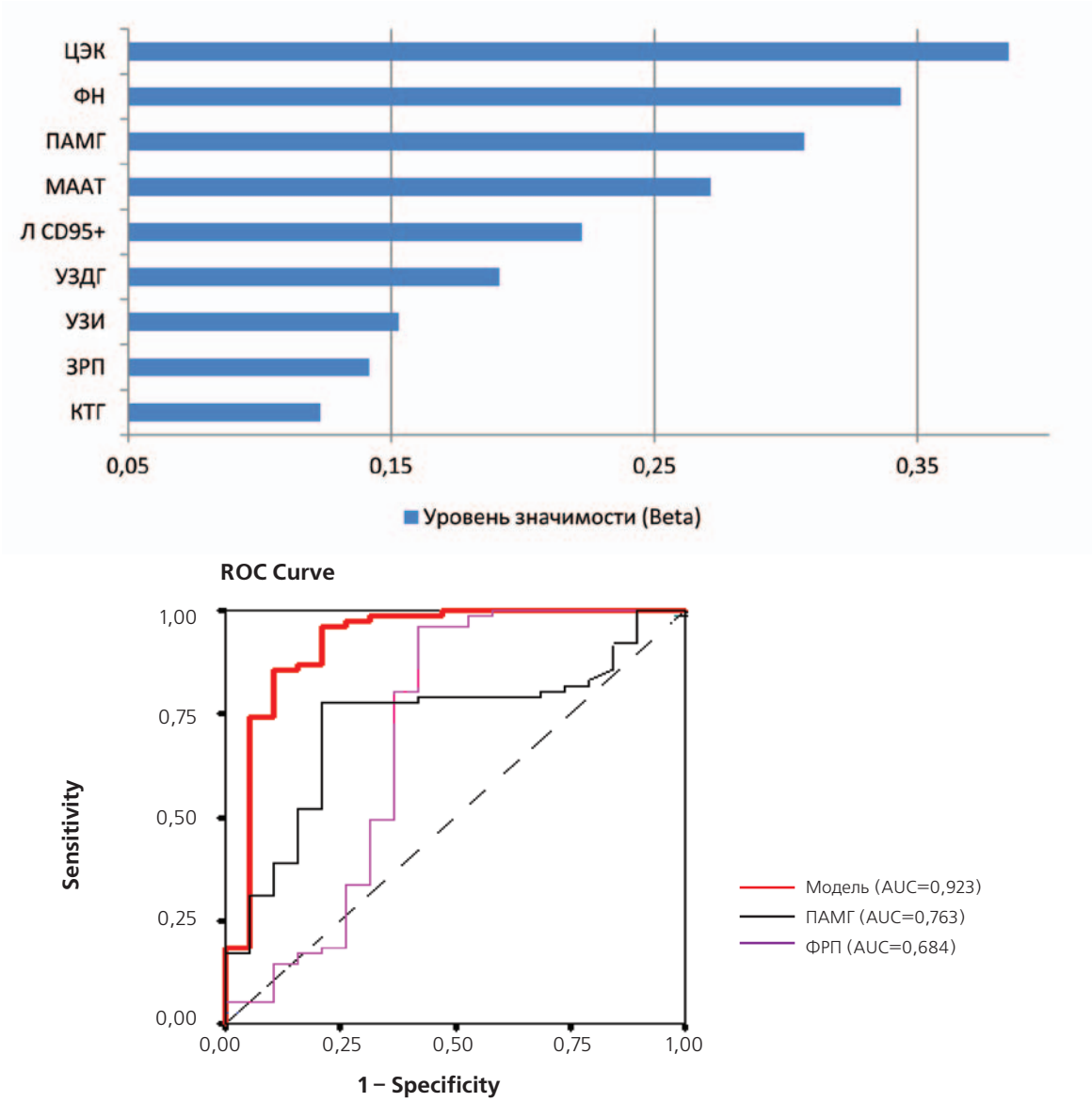


Рисунок 3. Прогностическая значимость и ROC-кривые отдельных маркеров и модели логистической регрессии для прогнозирования преэклампсии.

ЦЭК – количество циркулирующих эндотелиальных клеток; ФН – фибронектин плазмы крови; ПАМГ – плацентарный альфа-1 микроглобулин; МААТ – максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов; Л CD95+ – лимфоциты с мембранным рецептором FasR готовности к запрограммированной клеточной гибели; ФНОα – фактор некроза опухоли-α; УЗДГ – ультразвуковая допплерография; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЗРП – задержка роста плода; КТГ – кардиотокография; ФРП – фактор роста плаценты.

Figure 3. Prognostic significance and ROC curves of individual markers and the logistic regression model to predict preeclampsia.

ЦЭК – the number of circulating endothelial cells; ФН – plasma fibronectin; ПАМГ – placental alpha-1 microglobulin; МААТ – the maximum amplitude of platelet aggregation; Л CD95+ – lymphocytes with membrane receptor FasR readiness to programmed cell death; ФНОα – tumor necrosis factor-α; УЗДГ – Doppler ultrasound; УЗИ – ultrasound; ЗРП – fetal growth retardation; КТГ –cardiotocography; ФРП – placental growth factor.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

тельного статуса как при изолированных тяжелых формах ПН, так и при сочетании ПЭ с ПН, что укладывается в концепцию единства плацента-ассоциированной патологии (**рис. 4**). Сопоставление маркеров запрограммированной клеточной гибели и пролиферации при ранней и поздней ПЭ показало более выраженное угнетение функциональной активности лимфоцитов и провоспалительный статус у новорожденных от матерей с ранней ПЭ.

Исходные характеристики (I триместр беременности) женщин с высоким риском развития недостаточности ФПК и патологии плода выявили их гетерогенность по таким показателям, как концентрация сывороточного и внутриэритроцитарного магния, эндогенного карбогена, состояние тромбоцитарного звена гемостаза (**табл. 4**). Причем в течение патологической беременности при отсутствии направленных профилактических мероприятий дефицит эндогенного углекислого газа, магния и агрегация тромбоцитов нарастали. Данные результаты обследования позволяют учитывать в практической работе «управляемые» факторы риска, судить о ведущем патогенетическом звене формирования как ПН, так и ПЭ и стратифицировать беременных с ранних сроков гестации для дифференцированного персонализированного проведения единой превентивной монотерапии в отношении как ПН, так и ПЭ. Исходя из «управляемых» причин, при выявлении нарушений для превенции могут применяться низкие дозы ацетилсалициловой кислоты [25-27], при выявлении недостаточности магниевого баланса – препараты магния [28], дефицит эндогенного карбогена корректируется регулируемыми дыхательными тренировками [29], при отягощенном акушерском анамнезе и «компрометирующем» отцовском факторе используют препараты гестагенов. Выявленные исходные изменения были в равной степени представлены как при ранней, так и поздней ПЭ.

Данный подход соответствует новым требованиям к качеству медицинской помощи – анонсированному министром здравоохранения РФ В.И. Скворцовой переходу к модели 4П-медицины [30]. Персонализированная медицина, которую называют 4П медициной, включает 4 основных принципа: предсказуемость болезни на основе молекулярно-генетического кода, профилактика и предотвращение заболеваний/осложнений, персонализированный подход, а также актив-

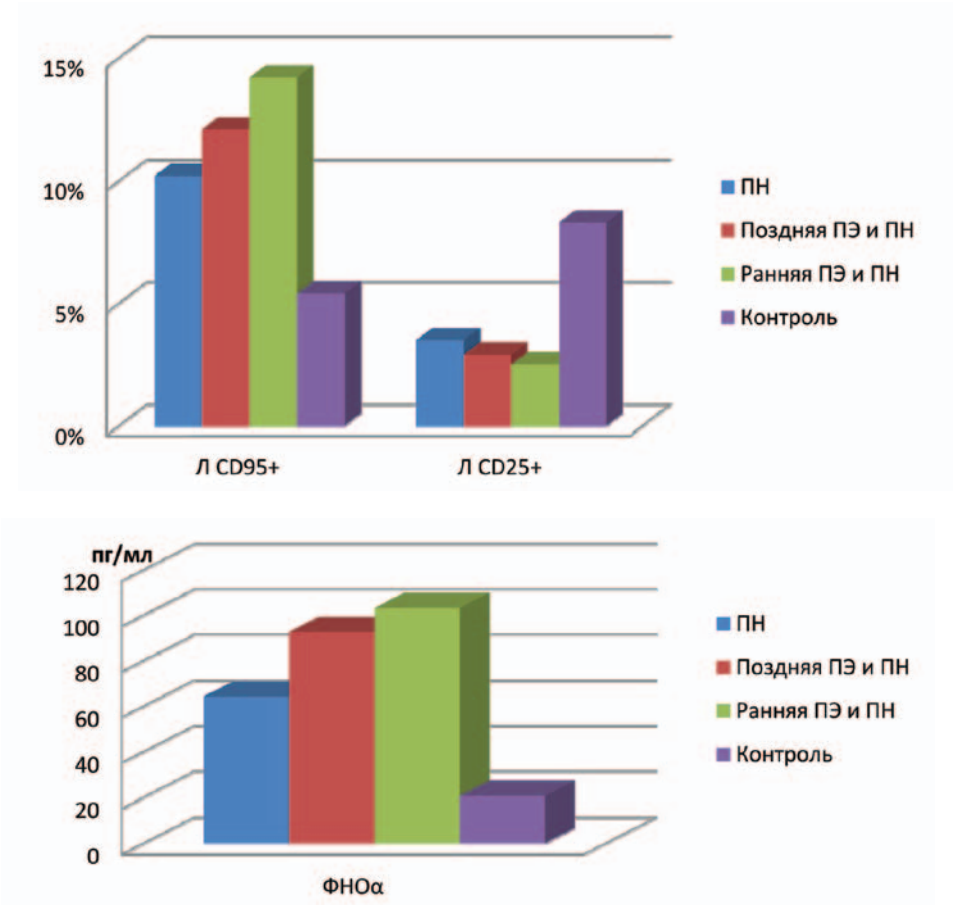


Рисунок 4. Проапоптотические, антиапоптотические и противовоспалительные маркеры пуповинной крови при тяжелых формах плацентарной недостаточности и сочетании преэклампсии и плацентарной недостаточности.

Figure 4. Pro-apoptotic, anti-apoptotic and anti-inflammatory markers in the umbilical cord blood in severe placental insufficiency and its combination with preeclampsia.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Таблица 4. Стратификация беременных с ранних сроков гестации в зависимости от исходных нарушений.

Table 4. Stratification of pregnant women at early gestational age by the type of abnormalities.

Исходные нарушения / Initial disorders	Основная группа / Main group (n = 140)	Ранняя ПЭ / Early-onset PE (n = 52)	Поздняя ПЭ / Late-onset PE (n = 20)
Дефицит магния / Magnesium deficiency, % (n)	22,1 (31)	23,1 (12)	25 (5)
Дефицит эндогенного карбогена / Endogenous carbogen deficiency, % (n)	27,9 (39)	25 (13)	30 (6)
Нарушение тромбоцитарного звена / Disruption of platelet-associated mechanism, % (n)	34,2 (48)	28,8 (15)	25 (5)
Отягощенный акушерский анамнез, «компрометирующий» отцовский фактор / Compromised obstetrical history, compromised paternal factor, % (n)	15,7 (22)	23,1 (12)	20 (4)

ное участие пациента и врача в поддержании здоровья. В рамках данной концепции «медицина лечения больных должна прежде всего стать медициной сопровождения здоровых», активно корректируя действующие факторы риска. Реализацию модели 4-П в акушерстве применительно к проблеме плацента-ассоциированной патологии можно рассматривать в виде следующего алгоритма: предикция (1П) – стратификация беременных по группам риска (низкая, высокая) тяжелых форм ПН и ПЭ; превенция (2П) – полный охват обязательным проведением монопрофилактики; персонализация (3П) – в зависимости от исходных нарушений в ранние сроки гестации выбор профилактического агента должен осуществляться дифференцированно; парсипетивность (4П) – организация результативной работы медицинского персонала родильного дома с беременными, роженицами, родильницами и новорожденными, способствующая формированию отношений взаимной ответственности, мотивации на положительный результат. Так как тяжелая сочетанная плацента-ассоциированная патология часто является причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, результативность работы по ее профилактике определяется снижением частоты и степени тяжести клинической реализации, не оказывающих фатального влияния на здоровье беременной и плода и полноценное восстановление диады «мать-новорожденный». Результаты проведенного исследования подтвердили важность оптимизации подхода к ведению беременности высокого риска, укладывающегося в модель 4П-медицины.

Заключение

Таким образом, учитывая, что единственным результативным путем преодоления критических состояний и летальных исходов является своевременная патогенетически обоснованная профилактика, считаем выделение общих механизмов формирования тяжелых форм ПН и ПЭ в виде управляемых факторов приоритетным направлением врачебной тактики в группе высокого риска по плацента-детерминированной патологии в отношении выбора способа монопрофилактики с акцентом на немедикаментозный подход. Индивидуально подобранная догравидарная подготовка с периконцепционным эффектом приоритетна для первичной эмбрио(фето)плацентарной дисфункции и ранней ПЭ; профилактика в сроки конца первой и в период второй волн инвазии цитотрофобласта способствует снижению тяжести ранних и превенции поздних плацента-ассоциированных осложнений гестации.

Литература:

1. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204: 3: 193-201.
2. Сухих Г.Т., Красный А.М., Кан Н.Е. и др. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015; 3: 11-5.
3. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012; 5 (60): 22-9.
4. Catarino C., Rebelo I., Belo L. et al. Fetal and maternal angiogenic/anti-angiogenic factors in normal and preeclamptic pregnancy. *Growth Factors*. 2009; 6 (27): 345-51.
5. Савельева Г.М., Панина О.Б., Курцер М.А. и др. Пренатальный период: физиология и патология. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 2: 61-5.
6. Croy B.A., Wessels J.M., Linton N.F. et al. Cellular and molecular events in early and mid gestation porcine implantation sites: a review. *Soc Reprod Fertil Suppl*. 2009; 66: 233-44.
7. Agostinis C., Bossi F., Masat E. et al. MBL interferes with endovascular trophoblast invasion in pre-eclampsia. *Clin Develop Immunol*. 2012; 12: 7.
8. Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B. et al. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension*. 2011; 58 (1): 63-9.
9. Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. Placental lesions associated with maternal under perfusion are more frequent in early-onset than in late onset preeclampsia. *J Perinat Med*. 2011; 6 (39): 641-52.
10. Зайнулина М.С., Еремеева Д.Р., Кривонос М.И. Материнская смертность и «near miss»: работают ли алгоритмы профилактики кровотечений?

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Акушерство, гинекология и репродукция. 2018; 12 (1): 62-72. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.062-072.
11. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей [Под ред. А.Д. Макацарии]. *М.* 2011: 1056 с.
12. Kanasaki K., R. Kalluri R. The biology of preeclampsia. *Kidney International*. 2009; 8 (76): 831-7.
13. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Есартия М.А. Прогнозирование и коррекция нарушений лактационной функции с использованием видимого инфракрасного поляризованного света на этапе лактогенеза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008; 7: 2: 30-7.
14. Здравоохранение в России 2017 [Под ред. Г.К. Оксенойт, С.Ю. Никитиной]. Статистический сборник. *М.: Росстат*. 2017: 170 с. URL: http: //www.gks.ru. [Дата доступа: 10.08.2018].
15. Afrakhteh M., Moeini A., Taheri M.S. et al. Uterine Doppler velocimetry of the uterine arteries in the second and third trimesters for the prediction of gestational outcome. *Rev Bras Ginec Obstet*. 2014; 36:1: 35-9.
16. Amir A., Shamshirsaz A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J Pregnancy*. 2012; 12: 17.
17. WHO Recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. *Geneva: World Health Organization, Switzerland*. 2011. URL: http://www.who.int/iris/handle/10665/70749. [Accessed: 10.09.2018].
18. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. *Самара: ОФОРТ*. 2014: 239 с.
19. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода: Патогенез. Диагностика. Лечение. Акушерская тактика. *М.: ГЭОТАР-Медиа*. 2012: 120 с.
20. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2016: 40 с. *URL:* http://www.uzo.kurgan-med.ru. [Дата доступа: 10.09.2018].
21. Луценко М.Т., Дорофиенко Н.Н. Способ оценки влияния снижения магния в эритроцитах периферической крови беременных на развитие позднего токсикоза. *Патент РФ* № 2596798 от 30.06.2015. Бюл. № 25.
22. Дементьева Г.М. Оценка физического развития новорожденных: пособие для врачей [Под общ. ред. А.Д. Царегородцева, Е.С. Кешишяна]. *М.: Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ*. 2000: 25 с.
23. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие. *М.: ГЭОТАР-Медиа*. 2015: 216 с.
24. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. *М: ГЭОТАР-Медиа*. 2012: 210-22.
25. Журавлева Е.В. Противотромботическая профилактика повторных преэклампсий у женщин с тромбофилией. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (2): 11-6.
26. Акиньшина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (4): 27-36.
27. Кунешко Н.Ф. Значение генетической и приобретенной форм тромбофилии в патогенезе задержки внутриутробного роста плода. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (3): 86-93. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.086-093.
28. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014; 7 (2): 23-32.
29. Фролова Н.А. Дифференцированный подход к выбору метода профилактики преэклампсии у беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности: Автореф. дис. канд. мед. наук. *Самара*. 2016: 24 с.
30. Концепция «4П – медицины» как новый вектор развития здравоохранения. *URL*: http://www.primma.ru/index.php/nb/957--l4-r-. [Дата доступа: 10.08.2018].

References:

1. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204: 3: 193-201.
2. Sukhikh G.T., Krasny A.M., Kan N.E. et al. Apoptosis and expression of antioxidant protection enzymes in placenta in preeclampsia. [Apoptoz i ekspressiya fermentov antioksidantnoj zashchity v placente pri preeklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 3: 11-5 (in Russian).
3. Bitsadze V.O., Makatsaria A.D., Khizroeva D. Kh. et al. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. [Trombofiliya kak vazhnejshee zveno patogeneza oslozhnenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina*. 2012; 5 (60): 22-9 (in Russian).
4. Catarino C., Rebelo I., Belo L. et al. Fetal and maternal angiogenic/anti-angiogenic factors in normal and preeclamptic pregnancy. *Growth Factors*. 2009; 6 (27): 345-51.
5. Saveleva G.M., Panina O.B., Kurtser M.A. et al. Prenatal period: physiology and pathology. [Prenatal'nyj period: fiziologiya i patologiya]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2010; 2: 61-5 (in Russian).
6. Croy B.A., Wessels J.M., Linton N.F. et al. Cellular and molecular events in early and mid gestation porcine implantation sites: a review. *Soc Reprod Fertil Suppl*. 2009; 66: 233-44.
7. Agostinis C., Bossi F., Masat E. et al. MBL interferes with endovascular trophoblast invasion in pre-eclampsia. *Clin Develop Immunol*. 2012; 12: 7.
8. Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B. et al. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension*. 2011; 58 (1): 63-9.
9. Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. Placental lesions associated with maternal under perfusion are more frequent in early-onset than in late onset preeclampsia. *J Perinat Med*. 2011; 6 (39): 641-52.
10. Zainulina M.S., Eremeeva D.R., Krivonos M.I. Maternal mortality and maternal «near miss»: are the current bleeding prevention algorithms working? [Materinskaya smertnost' i «near miss»: rabotayut li algoritmy profilaktiki krovotechenij?]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2018; 12 (1): 62-72 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.062-072.
11. Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: A guide for physicians. [Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoj praktike: Rukovodstvo dlya vrachej (Pod red. A.D. Makacarii)]. *Moskva*. 2011: 1056 s (in Russian).
12. Kanasaki K., R. Kalluri R. The biology of preeclampsia. *Kidney International*. 2009; 8 (76): 831-7.
13. Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Esartia M.A. Prognosis and correction of lactation function disturbances using visible infrared polarized light during lactogenesis. [Prognozirovanie i korrekciya narushenij laktacionnoj funkcii s ispol'zovaniem vidimogo infrakrasnogo polyarizovannogo sveta na etape laktogeneza]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2008; 7: 2: 30-7 (in Russian).
14. Public Health in Russia 2017 [Eds. G.K. Oksenoyt, S.Yu. Nikitina]. Statistical collection. [Zdravoohranenie v Rossii 2017 (Pod red. G.K. Oksenojt, S.Yu. Nikitinoj)]. Statisticheskij sbornik. *Moskva: Rosstat*. 2017: 170 p (in Russian). URL: http: //www.gks.ru. [Accessed: 10.08.2018].
15. Afrakhteh M., Moeini A., Taheri M.S. et al. Uterine Doppler velocimetry of the uterine arteries in the second and third trimesters for the prediction of gestational outcome. *Rev Bras Ginec Obstet*. 2014; 36:1: 35-9.
16. Amir A., Shamshirsaz A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J Pregnancy*. 2012; 12: 17.
17. WHO Recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. *Geneva: World Health Organization, Switzerland*. 2011. URL: http://www.who.int/iris/handle/10665/70749. [Accessed: 10.09.2018].
18. Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Placental insufficiency: Pathogenesis. Prognosis. Diagnostics. Prevention. Obstetrical tactics. [Placentarnaya nedostatochnost':

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Patogenez. Prognozirovanie. Diagnostika. Profilaktika. Akusherskaya taktika]. *Samara: OFORT*. 2014: 239 s (in Russian).
19. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belotserkovtseva L.D. Fetal growth retardation syndrome: Pathogenesis. Diagnostics. Treatment. Obstetrical tactics. [Sindrom zaderzhki rosta ploda: Patogenez. Diagnostika. Lechenie. Akusherskaya taktika. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2012: 120 s (in Russian).
20. Adamyan L.V., Artemuk N.V., Bashmakova N.V. et al. Hypertensive disorders during pregnancy, during childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol of treatment). [Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya)]. 2016: 40 s (in Russian). *URL*: http://www.uzo.kurgan-med.ru. [Accessed: 10.09.2018].
21. Lutsenko M.T., Dorofienko N.N. A method for assessing the effect of magnesium reduction in red blood cells of pregnant women in the development of late toxicosis. [Sposob ocenki vliyaniya snizheniya magniya v eritrocitah perifericheskoj krovi beremennyh na razvitie pozdnego toksikoza]. *Patent RF* № 2596798 ot 30.06.2015. Byul. № 25 (in Russian).
22. Dementieva G.M. Evaluation of the physical development of newborns: a manual for doctors [Ocenka fizicheskogo razvitiya novorozhdennyh: posobie dlya vrachej (Pod obshch. red. A.D. Caregorodceva, E.S. Keshishyana)]. *Moskva: Moskovskij NII pediatrii i detskoj hirurgii MZ RF*. 2000: 25 s (in Russian).
23. Petri A., Sabin K. Visual medical statistics: learning guide. [Naglyadnaya medicinskaya statistika: uchebnoe posobie]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2015: 216 s (in Russian).
24. Kotelnikov G.P., Shpigel A.S. Evidence-based medicine. Evidence-based medical practice. [Dokazatel'naya medicina. Nauchno-obosnovannaya medicinskaya praktika]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2012: 210-22 (in Russian).
25. Zhuravleva E.V. Anti-thrombotic prophylaxis of repeated preeclampsia in women with thrombophilia. [Protivotromboticheskaya profilaktika povtornyh preeklampsij u zhenshchin s trombofiliej]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya*. 2014; 8 (2): 11-6 (in Russian).
26. Akinshina S.V., Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Clinic, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy. [Klinika, diagnostika i profilaktika venoznyh tromboembolicheskih oslozhnenij vo vremya beremennosti]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya*. 2014; 8 (4): 27-36 (in Russian).
27. Kuneshko N.F. The importance of genetic and acquired forms of thrombophilia in the pathogenesis of intrauterine growth retardation. [Znachenie geneticheskoj i priobretennoj form trombofilii v patogeneze zaderzhki vnutriutrobnogo rosta ploda]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya*. 2016; 10 (3): 86-93 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.086-093.
28. Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. Management of pregnant women with magnesium deficiency: pharmacoepidemiological study. [Vedenie beremennyh s deficitom magniya: farmakoepidemiologicheskoe issledovanie]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2014; 7 (2): 23-32 (in Russian).
29. Frolova N.A. A differentiated approach to the choice of the method of preventing preeclampsia in pregnant women at high risk for severe forms of placental insufficiency. [Differencirovannyj podhod k vyboru metoda profilaktiki preeklampsii u beremennyh vysokogo riska po tyazhelym formam placentarnoj nedostatochnosti]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Samara*. 2016: 24 s (in Russian).
30. The concept of «4P – medicine» as a new vector of health development. [Koncepciya «4P – mediciny» kak novyj vektor razvitiya zdravoohraneniya] (in Russian). *URL*: http://www.primma.ru/index.php/nb/957--l4-r-. [Accessed: 10.08.2018].

Сведения об авторах:
Стрижаков Александр Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: 8(499)7823045.
Тезиков Юрий Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ. E-mail: yra.75@inbox.ru. ORCID ID: 0000-0002-8946-501X.
Липатов Игорь Станиславович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0001-7277-7431.
Печкуров Дмитрий Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ. E-mail: dmpechkurov@yandex.ru.

About the authors:
Strizhakov Alexander Nikolaevich – MD, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: 8(499)7823045.
Tezikov Yury Vladimirovich – MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology № 1 SamSMU HM of RF. E-mail: yra.75@inbox.ru. ORCID ID: 0000-0002-8946-501X.
Lipatov Igor Stanislavovich – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1 SamSMU HM of RF. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0001-7277-7431.
Pechkurov Dmitry Vladimirovich – MD, Professor, Head of Department of Pediatrics, SamSMU HM of RF. E-mail: dmpechkurov@yandex.ru.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.