

**Хамидуллина Эльмира Фирдинатовна**

**ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С НЕОСЛОЖНЕННОЙ МИОМОЙ  
МАТКИ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Самара 2022**

**Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном  
учреждении высшего образования  
«Ульяновский государственный университет»**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Давидян Лиана Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Тетелютина Фаина Константиновна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, заведующая кафедрой.

**Лазарева Наталья Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», кафедра акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения, профессор кафедры.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165«Б».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Жирнов Виталий Александрович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Плацентарная недостаточность (ПН) до настоящего времени продолжает оставаться одним из серьезных осложнений гестационного процесса и наиболее часто выставляемым диагнозом в акушерской практике, во многом определяющим последующее развитие и состояние здоровья новорожденного [В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, С.Г. Григорьев, 2020; Л.И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.М. Зайченко и соавт., 2015 и др.; L.A. Wijs, E.C. deGraaff, S. Leemaqz, G. J. Dekker, 2017 и др.]. Общеизвестно, что именно плацентарная недостаточность является основной причиной невынашивания беременности, недоразвития и внутриутробной гибели плода [М.Б. Ганичкина, М.Ю. Высоких, В.Л. Тютюник и соавт., 2020; П.А. Вишнякова, Ю.А. Суханова, А.Г. Микаелянисоавт. 2018; С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.И. Щеголев, 2016; L. Maggio, J.D. Dahlke, H. Mendez-Figueroa et al., 2015 и др.]. С нарушениями функции плаценты связывают такие осложнения беременности, как гестоз, воспалительные процессы хориона, многоводие и маловодие [О.А. Джеломанова, Т.И. Слюсарь, А.А. Оглух, 2020; И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, О.И. Линева и соавт. 2017; И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, 2015; R. Najam, S. Gupta, J. Shalini, 2016 и др.].

Особое значение профилактика и терапия тяжелых форм ХФПН приобретает у женщин с миомой матки, которая, независимо от клинических проявлений, сопровождается изменением кровоснабжения матки [И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, Т.А. Заманская и соавт. 2020; K. Levytska, M. Higgins, S. Keating, N. Melamed, M. Walker, N.J. Sebire, J.C. Kingdom, 2017 и др.].

В последние годы вопросы вынашивания, родов и течения послеродового периода у женщин с миомой матки приобретают особую актуальность, поскольку удельный вес женщин с этой патологией достигает 40% [И. Е. Поротикова, Л.В. Адамян и соавт. 2016 и др.], а возраст наступления гестации с каждым десятилетием увеличивается [С.Н. Буянова, Е.Л. Бабунашвили, Л.С. Логутова и соавт., 2020 и др.].

Несмотря на фундаментальные исследования в гистологии и морфологии, отдельные звенья патогенеза развития миомы матки и связь ее с развитием и недостаточности фетоплацентарного комплекса остаются спорными и продолжают широко обсуждаться клиницистами [М.Б. Ганичкина, Д.А. Мантрова, Н.Е. Кан и соавт., 2017; A. Lausman, J.J. Kingdom, 2013 и др.].

В течение последних 20 лет радикально поменялись подходы к диагностике и профилактике тяжелых форм плацентарной недостаточности (ПН), выделены факторы, способствующие развитию ПН у беременных. Вместе с тем, частота заболевания не снижается, а применяемые методы терапии далеко не всегда эффективны.

**Степень разработанности темы исследования.** Формирование ПН может быть связано как с нарушением процессов инвазии цитотрофобласта (первичная ПН), так и с влиянием эндо- и экзогенных повреждающих факторов на уже сформировавшуюся плаценту (вторичная ПН) [М.Б. Ганичкина, М.Ю. Высоких, В.Л. Тютюник и соавт. 2020; F. Figueras, 2011 и др.]. Широко обсуждаются вопросы гипергомоцистеинемии как алиментарной, так и генетически - обусловленной, в контексте развития ХФПН и формирования синдрома привычной потери беременности [С.Г. Макарова, В.М. Коденцова, О.Б. Ладодо, А.П. и соавт. 2020; Hodgetts V.A., Morris R.K., Francis A., Gardosi J., Ismail K.M., 2015]. Наиболее исследованы вопросы, касающиеся развившихся

нарушений фетоплацентарного кровотока [Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Забанова Е.А. и соавт., 2020; T. Stampalija, D. Casati, L. Monasta, R. Sassi, M.W. Rivolta, M.L. Muggiasca et al., 2016 и др.]. В тоже время практически отсутствуют работы, описывающие развитие ПН у женщин с миомой матки, а большинство исследований направлено на решение вопросов коррекции последовых и послеродовых осложнений у таких пациенток [С.Н. Буянова, Е.Л. Бабунашвили, Л.С. Логотова и соавт. 2020; Татаров А.С., 2010 и др.].

Проведенные исследования применения различных схем профилактики ХФПН позволили обосновать различные подходы к ведению беременности у женщин с миомой матки, что нашло отражение в «Приказе Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. N 588н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гипоксии плода, недостаточном росте плода, других плацентарных нарушениях"» и вступившем в силу с 01.01.2021г «Приказе минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Порядке оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Вместе с тем, до настоящего времени остаются вопросы, касающиеся повышения эффективности диагностики, прогноза развития осложнений беременности, связанных с миомой матки и снижения частоты репродуктивных потерь.

В настоящее время отсутствуют конкретные рекомендации по профилактике развития ПН у женщин с доброкачественными опухолевыми заболеваниями репродуктивной системы, в частности миомы матки.

**Цель исследования** - разработка мер профилактики тяжелых форм ПН у беременных женщин с неосложненной миомой матки.

**Задачи исследования:**

1. Выделить факторы риска развития ПН, основанные на гинекологическом анамнезе беременных женщин выделенных групп.
2. Провести сравнительный анализ гормональных (эстриол, ХГЧ, ТТГ, Т4) и биохимических (гомоцистеин) показателей крови у женщин с миомой матки по триместрам беременности.
3. Оценить результаты УЗИ плодов в сопоставлении с гормональными и биохимическими критериями обследуемых женщин.
4. Выделить клинические особенности течения беременности и родов у женщин с миомой матки.
5. Провести сравнительную оценку исходов гестации у женщин сравниваемых групп.
6. Разработать и внедрить протокол профилактики тяжелых форм ПН у женщин с миомой матки.

**Научная новизна исследования.** Определена роль гипергомоцистеинемии, наблюдающейся до беременности у женщин с неосложненной миомой матки, в формировании недостаточности фетоплацентарного комплекса. Выделены особенности биохимических и гормональных показателей ПН у беременных с неосложненной миомой матки в различные сроки беременности и обоснованы методические подходы к фармакологической коррекции выявленных нарушений.

Доказаны возможности коррекции гипергомоцистеинемии на догестационном этапе и в процессе беременности, как профилактики развития тяжелых форм ПН у женщин с миомой матки.

**Теоретическая и практическая значимость.** Разработан и внедрен протокол профилактики развития ПН у женщин с неосложненной миомой матки, планирующих беременность. Для практического здравоохранения выделены этапы обследования и рекомендации по обследованию и коррекции гипергомоцистеинемии у женщин с неосложненной миомой матки, планирующих беременность и находящихся на разных сроках гестационного процесса.

**Методология и методы исследования.** Методология диссертационного исследования основана на анализе имеющихся литературных данных по вопросам недостаточности фетоплацентарного комплекса, а также определения степени выраженности и эффективности профилактики тяжелых форм ПН у женщин с миомой матки. В процессе выполнения работы использовались общеклинические, биохимические, гемостазиологические, иммуноферментные, ПЦР, ультразвуковые и медико-статистические методы исследования.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Гипергомоцистеинемия у женщин репродуктивного возраста может являться одним из патогенетических звеньев формирования эндотелиальной дисфункции и сосудистых изменений, приводящих в период гестации к развитию плацентарной недостаточности.

2. При коррекции уровня гомоцистеина на догестационном этапе у женщин с миомой матки, достоверно снижается риск потери беременности в ранние сроки и формирование плацентарной недостаточности в процессе развития гестации.

3. Беременность и роды у женщин миомой матки с скорректированной на догестационном этапе ГГЦ имеют достоверно низкое число осложнений, по сравнению с пациентками, не получавшими терапию.

**Степень достоверности результатов исследования.** Достоверность полученных результатов и научных выводов основана на достаточном объеме клинических наблюдений, адекватной выборке сравниваемых групп, конкретных результатах клинических, лабораторных, патоморфологических и ультразвуковых исследований. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

**Апробация результатов исследования.** Полученные материалы диссертационного исследования были доложены на научно-практических конференциях: «Репродуктивная медицина: взгляд молодых» (г. Санкт-Петербург, 2019), II международный научный конгресс «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (г. Санкт-Петербург, 2019), 55 межрегиональная научно-практическая медицинская конференция «Национальные проекты: вызовы и решения» (Ульяновск, 2020). Результаты диссертации обсуждены 07 сентября 2021 г. (протокол № 16) на совместном заседании кафедр: последиplomного образования и семейной медицины, акушерства и гинекологии, анатомии человека, морфологии, госпитальной терапии, общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии, факультетской хирургии, биологии и биоэкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки России.

**Внедрение результатов исследования.** Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре последипломного образования и семейной медицины, общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии ФГБОУ УлГУ, а также в лечебно-диагностической работе Перинатального центра ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», ООО Медицинской компании «Мой доктор», ООО КМДЦ «Клиника Нуриевых».

**Личный вклад автора** заключается в проведении обследования 182 женщин, родоразрешенных в условиях УОКБ с 2015 по 2019гг. Основную группу составили 98 женщин с миомой матки, из которых у 64 в процессе беременности был выставлен диагноз ПН различной степени тяжести (код МКБ-10 О 43.8 – дисфункция плаценты), группу сравнения составили 84 здоровых женщин без признаков ПН в период беременности. Все женщины были обследованы и получали терапию в соответствии с поставленными задачами.

**Связь исследования с проблемным планом по акушерству и гинекологии.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО Ульяновского государственного университета Министерства образования и науки Российской Федерации, комплексной темой кафедры Последипломного образования и семейной медицины: «Диагностика и лечение нарушений репродуктивного здоровья женщин» (регистрационный номер 01.200704017).

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пункту 4. «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» паспорта специальности.

**Публикации по теме диссертации.** Всего по результатам исследований опубликовано 9 печатных работ. Результаты диссертационного исследования опубликованы в материалах международных, российских и региональных научно-практических конференций, а также 4 – в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных работ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа представлена на 166 страницах текста, состоит из введения, главы с описанием материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 7 приложений. Диссертация содержит 36 таблиц и 12 рисунков. Библиографический список содержит 129 отечественных и 107 зарубежных источников литературы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.**

**Материал и методы исследования.** Методология диссертационного исследования основана принципах доказательной медицины, систематизации и анализе имеющихся литературных данных по вопросам недостаточности фетоплацентарного комплекса, а также определения степени выраженности и эффективности терапии плацентарной недостаточности у женщин с неосложненной миомой матки, на основании чего

определены цели и задачи исследования и определен план достижения поставленных целей.

**Предмет исследования** – клинические и лабораторные показатели беременных женщин.

**Объект исследования** – беременные женщины сравниваемых групп.

В процессе выполнения работы использовались общеклинические, биохимические, гемостазиологические, иммуноферментные, ПЦР, ультразвуковые и медико-статистические методы исследования. Исследования проводились на кафедре последипломного образования и семейной медицины ФБГОУ ВО «Ульяновский государственный университет», клиническая база Перинатальный центр «Ульяновской областной клинической больницы» с 2015 по 2019 гг.

В основную группу были включены 98 беременных с верифицированным диагнозом миома матки, имевших место до гестации, но не препятствующей ее наступлению. У 64 (65,3%) из них беременность осложнилась ПН различной степени тяжести. В послеродовом периоде диагноз подтверждался гистологическим исследованием плацентарной ткани. У остальных 34 (34,7%) пациенток основной группы, получавших догестационную подготовку и комплексную профилактику ПН по составленному нами протоколу, беременность и роды протекали без осложнений.

Группу сравнения составили 84 женщины с физиологической беременностью, без анамнестических указаний на гинекологическую патологию и признаков ПН. Женщины отбирались в группы по принципу – случай-контроль, согласно приведенным ниже критериям.

**Критериями включения в группы** являлись: беременность (первая и повторная), отсутствие врожденной и приобретенной экстрагенитальной патологии, отсутствие изоиммунизации по группе крови и резус-фактору.

**Критериями исключения из групп** являлись: нарушения расположения плаценты (предлежание, прикрепление в области маточного рубца после операций на матке), хроническая врожденная или приобретенная экстрагенитальная патология, нуждающаяся в медикаментозной коррекции, пороки развития матки, аномалии развития плода, многоплодная беременность, генетически обусловленные коагулопатии, инфекции, выявленные в период беременности, в том числе – передающиеся половым путем.

Мы намеренно не включили в основную группу женщин с анамнестическими указаниями на хронические воспалительные заболевания матки и придатков, поскольку наличие хронического эндометрита доказано влияет на процессы имплантации и плацентации, а также формирование хориона.

На первом этапе нами было проведено формирование групп сравнения, в основную группу были включены 98 беременных женщин с установленной до наступления гестации миомой матки, в группу сравнения - 84 женщины с физиологической беременностью. Далее на II этапе – было проведено обследование женщин выделенных групп в динамике беременности, коррекция выявленных нарушений состояния здоровья, выбор метода и срока родоразрешения. На третьем этапе были разработаны и использованы программы профилактики ХФПН в выделенных подгруппах женщин с миомой матки. И, наконец, на последнем этапе была проведена оценка исходов беременности, состояния новорожденных и полученные результаты внедрены в практическое здравоохранение.

**Статистическая обработка материала** диссертации произведена с применением стандартного программного пакета Statistica версии 6.0 (рус.).

До проведения математических расчетов, полученные данные были проанализированы на нормальность распределения с использованием модифицированного критерия Шапиро-Уилка, предусматривающего число наблюдений до 2000. Значимость различий полученных *количественных* результатов с нормальным распределением осуществлялась нами при помощи t- критерия Стьюдента для независимых выборок, при этом критическим уровнем значимости считалось значение  $p < 0,05$ . Для всех количественных данных, подлежащих сравнению по t- критерию Стьюдента рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение  $M(SD)$ .

Что касается *качественных* данных, расчет значимости их различий осуществлялся нами с использованием критерия  $\chi$ -квадрат, критическим уровнем значимости также считалось значение  $p < 0,05$ . Для построения диаграмм и таблиц использовался стандартный пакет программ MicrosoftOffice. Основанием проводимой статистической обработки данных служили рекомендации Т.Ланг, Д. Альтман (2014г)

Все женщины обеих групп находились в возрастном диапазоне от 21 года до 35 лет. Средний возраст в основной группе составил 26,3(0,3) года, в группе сравнения 27,1(0,5) лет ( $p=0,82$ ). Обе группы женщин были сопоставимы по возрасту, уровню образования, медико-социальным аспектам жизни, паритету родов.

Отметим, что к повторнобеременным нами были отнесены женщины, имевшие в анамнезе беременности, которые закончились прерыванием плодом, не достигшим жизнеспособного возраста (менее 22 недель, менее 500 г весом). К повторнородящим нами были отнесены женщины, в анамнезе которых имелись беременности, закончившиеся рождением жизнеспособного плода, независимо от исхода состояния здоровья и жизни новорожденного.

Первобеременных женщин в основной группе было 36,7% в группе сравнения 36,9%. Повторнобеременных, с прервавшейся до 22 недель беременностью - 20,4% и 17,9%, соответственно. Что касается повторнородящих – в основной группе их было 42,9%, в группе сравнения 45,2%. Всего, повторнобеременных в основной группе было 63,2% женщины, в группе сравнения- 63,1%.

Рассматривая исходы предыдущих беременностей женщин сравниваемых групп отметим, что по определенным показателям имелись статистически значимые различия. Так доля женщин с физиологическими родами в анамнезе в основной группе составила 19,4%, в то время, как в группе сравнения таких пациенток было 66,0%, ( $p < 0,001$ ).

Оперативными родами по показаниям со стороны матери предыдущая беременность закончилась у 16,1% женщин основной группы и только у двух - 3,8% из группы сравнения, ( $p < 0,001$ ). Беременностей, закончившихся оперативным родами со стороны плода в основной группе было 16,1% в группе сравнения – только одна женщина 1,9%, ( $p < 0,001$ ). Что касается женщин, имевших в анамнезе преждевременные роды, поздние выкидыши и привычное невынашивание, то такие пациентки регистрировались нами только в основной группе – 4,8%, 1,6% и 8,1%. Медицинские аборт в анамнезе были у 3,2% пациенток основной группы и у 22,6% женщин группы сравнения ( $p < 0,001$ ). На замершую беременность в раннем сроке указали 8,1% пациенток основной группы и одна - 1,9% в группе сравнения.



Анализ перенесенных соматических патологий свидетельствовал о том, что на каждую беременную основной группы пришлось по 2,24(0,1), на каждую женщину из группы сравнения –2,25(0,1). Статистически значимых различий в структуре и количестве перенесенных соматических у женщин сравниваемых групп не было.

Рассматривая гинекологический анамнез отметим, что отсутствовали указания о перенесенных гинекологических заболеваниях только у 2,0% беременных основной группы и у 46,4% группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Отметим, что миома матки у приведенных выше 2 пациенток основной группы была выявлена при постановке на учет с настоящей беременностью. Среднее число заболеваний, приходящееся на одну женщину в основной группе составило 3,45(0,2), а в группе сравнения 0,54(0,1) ( $p < 0,001$ ).

Что касается начала наступления менструации женщин, вошедших в группы, то возраст его соответствовал среднероссийским показателям и составил 14,2(0,2) лет в основной и 14,3(0,1) лет в группе сравнения.

Рассматривая характер течения менструальной функции, отметим, что на нормальный менструальный цикл до наступления настоящей гестации указали только 7,1% беременных основной группы, и 78,0% пациенток из группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Наиболее часто беременные основной группы указывали на альгодисменорею 39,8% случаев, гипоменорею 32,7% и гиперменорею 20,4%.

Подводя итог всему вышеизложенному, следует заключить, что у женщин с плацентарной недостаточностью на фоне удовлетворительного соматического здоровья в анамнезе имеются нарушения состояния органов репродуктивной системы, в частности миома матки, воспалительные заболевания репродуктивной системы и патология менструальной функции.

Все женщины выделенных групп были обследованы в соответствии с действующими приказами и порядками МЗ РФ. Отметим, что не у всех женщин беременность была планируемая, часть женщин забеременели спонтанно, не проходя никакой догестационной подготовки и предварительного обследования. Эти женщины (49 человек) составили вторую основную подгруппу.

Принципы догестационной подготовки женщин, вошедших в исследование, включали в себя:

1. Обследование (гомоцистеин, метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR); выявление мутации A1298C (Glu429Ala), глюкоза, гликированный гемоглобин, холестерин и фракции, АСТ, АЛТ, билирубин, Д-димер, коагулограмма, ПЦР на хламидии, уреоплазму, микоплазму, бакпосев из цервикального канала, ВИЧ, гепатиты, ЭДС, тиреотропный гормон и тироксин).

2. Оценка состояния репродуктивного здоровья женщин на основании проведенных лабораторных исследований.

3. Коррекцию выявленных нарушений в течение 3-6 месяцев перед планируемой гестацией, при необходимости повторное обследование.

4. Консультацию терапевта

5. Рекомендации по питанию, режиму, физическим нагрузкам.

6. Контроль развития хориона по показателям содержания ХГЧ, свободного ХГЧ и ультразвуковым критериям развития плода с 12 недели беременности.

Клинико-лабораторные исследования состояния здоровья женщин выделенных групп в первом триместре беременности укладывались в лабораторные нормы, однако в

основной группе среднее содержание креатинина составило 72,4(2,8) мкмоль/л, в группе сравнения 61,3(1,4) мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Статистически значимо выше в основной группе женщин по сравнению с группой сравнения были показатели кортизола 381,4(7,2) нмоль/л против 351,2(5,1) нмоль/л ( $p < 0,001$ ), соответственно.

Отметим, что в основной группе беременных у 14,3(3,6) женщин была выявлена мутация С677Т (Ala222Val) Т/Т, в то время, как в группе сравнения генетическое снижение ферментной активности было определено только у 2,4(1,7) пациенток ( $p < 0,001$ ). Соответственно содержание гомоцистеина так же было различным: в основной группе его среднее содержание составило 13,1(1,4) мкмоль/л, в группе сравнения этот показатель был почти в 3 раза ниже - 4,5(1,1) мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Что касается гормонов щитовидной железы, то в основной группе среднее значение ТТГ составило 4,1(0,2) мЕд/л, в группе сравнения 2,1(0,6) мЕд/л ( $p < 0,01$ ), тироксина 10,1(0,2) пмоль/л и 16,3(0,3) пмоль/л ( $p < 0,001$ ) и Ат ТПО 46,2(0,4) Ед/мл и 12,8(0,2) Ед/мл ( $p < 0,001$ ), соответственно (Таблица 1).

**Таблица 1-Биохимические и гормональные показатели крови женщин сравниваемых групп в I триместре беременности M(SD)**

Показатель периферической крови, ед. измерения	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=84)	$p_{1-2}$
Билирубин прямой (мкмоль/л)	12,15(1,73)	11,76(1,82)	0,87
Аспаратаминотрансфераза (АСТ Ед/л)	19,18(2,12)	21,83(2,44)	0,41
Аланинаминотрансфераза (АЛТ Ед/л)	21,22(2,19)	18,70(2,50)	0,44
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ)	0,95(0,2)	1,16(0,3)	0,56
Глюкоза (ммоль/л)	4,26(0,13)	4,31(0,18)	0,82
Мочевина (ммоль/л)	4,3(0,15)	4,2(0,11)	0,59
Креатинин (мкмоль/л)	72,4(2,8)	61,3(1,4)	<0,001
Холестерин (ммоль/л)	3,8(0,23)	4,20(0,11)	0,12
Гомоцистеин (мкмоль/л)	13,1(1,4)	4,5(1,1)	<0,001
(MTHFR) Выявление мутации С677Т (Ala222Val) С\С (нормальная ферментная активность)	84 85,7(3,6)	82 97,6(1,7)	0,003
(MTHFR) Выявление мутации С677Т (Ala222Val) Т/Т (сниженная ферментная активность)	14 14,3(3,6)	2 2,4(1,7)	0,003
$\beta$ - ХГЧ (МЕ/мл)	58200,5(369,2)	57990,4(356,8)	0,68
Кортизол (нмоль/л)	381,4(7,2)	351,2(5,1)	<0,001
ТТГ(мЕд/л)	4,1(0,2)	2,1(0,6)	0,002
Т4св. (пмоль/л)	10,1(0,2)	16,9(0,3)	<0,001

Антитела к пероксидазе АТГПО (Ед/мл)	46,2(0,4)	12,8(0,2)	<0,001
Примечание: $p_{1-2}$ – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп			

Учитывая полученные данные, мы проанализировали, за счет чего были получены такие различия в показателях. Для этого в основной группе ранжировали показатели гомоцистеина, способные повлиять на средние результаты биохимических и гормональных показателей в группе.

Было установлено, что 51,0% женщин имеют легкую степень ГГЦ, при этом индивидуальные уровни гомоцистеина в крови у них колебались от 16 до 27 мкмоль/л, у оставшихся 48,9% беременных индивидуальные показатели находились в пределах 3,1-5,0 мкмоль/л, что соответствовало нормальным показателям при беременности. Что касается группы сравнения, то показатели гомоцистеина у всех женщин находились в физиологических пределах, и не превышали 6,0 мкмоль/л. Изучение индивидуальных показателей содержания тиреоидных свидетельствовало о том, что практически у всех пациенток с ГГЦ имел место субклинический гипотиреоз (по заключению эндокринолога) – доля таких женщин в основной группе составила 48,0%, в группе сравнения только 2,4%, ( $p < 0,001$ ). (Рисунок 1)



**Рисунок 1 - Среднее содержание гомоцистеина у женщин основной группы**

Что касается общего анализа крови, то средние показатели в группах укладывались в физиологическую норму и не имели достоверных различий. Однако, учитывая различия биохимических показателей, полученные в подгруппе женщин с ГГЦ, нами были также проанализированы показатели периферической крови в этой подгруппе. Было установлено, что в среднем у таких пациенток наблюдалась анемия легкой степени ( $Hb 109,8(2,1)$  г/л), снижение числа тромбоцитов ( $190,7 \times 10^9/л$ ), и лейкоцитов ( $5,9 \times 10^9/л$ ) и умеренное повышение СОЭ ( $25,6(0,4)$  мм/ч). Все перечисленное может свидетельствовать о фолиеводефицитной анемии, что укладывается в клинические проявления ГГЦ. Показатели коагулограммы не имели достоверных различий и находились в пределах физиологической нормы беременных в обеих группах.

Проведенный анализ имеющихся осложнений беременности, свидетельствовал о том, что у половины беременных основной группы регистрировалась анемия легкой степени 51,0%, в группе сравнения таких пациенток было 2,3%, ( $p < 0,001$ ). У 58,1% в первом триместре беременности было маточное кровотечение, связанное с угрозой прерывания и частичной отслойкой плодного яйца, по поводу чего все женщины получали сохраняющую терапию в условиях стационара. В группе сравнения только у одной - 1,2% беременной регистрировалось кровотечение из половых путей, однако оно было связано с децидуальным полипом и не являлось клиническим проявлением угрозы прерывания беременности. Ранний токсикоз легкой степени был диагностирован у 69,4% пациенток основной группы и только у 14,3% женщин с физиологическим течением беременности. Кроме того, у 73,5% в основной группе и у 8,3% беременных группы сравнения был выявлен кандидозный вульвовагинит и проведено его лечение. Отметим, что у 85,7% женщин группы сравнения вообще никаких осложнений первого триместра беременности выявлено не было, в то время, как в основной группе доля таких женщин составила всего 24,4%.

В начале второго триместра беременности всем женщинам был проведен первый неонатальный скрининг, включающий УЗИ сканирование и биохимические исследования.

Для более четкого представления о формировании фетоплацентарного комплекса, биохимические значения показателей ХГЧ и АФП были переведены нами в единицы МоМ (МоМ = значение ХГЧ (АФП) по результатам биохимического анализа/среднее значение ХГЧ (АФП) для конкретного срока беременности). Отметим, что показатель ХГЧ в норме составляет 0,45-2,0 МоМ, а АФП 0,5-2,5 МоМ. (Таблица 2)

**Таблица 2 - Показатели I неонатального скрининга (12-14 нед беременности) женщин сравниваемых групп во II триместре беременности M(SD).**

Показатель, ед. измерения	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=84)	$p_{1-2}$
АФП (МоМ)	1,22(0,1)	1,27(0,1)	0,72
ХГЧ (МоМ)	0,7(0,1)	1,6(0,2)	<0,001
РАРР-А (ЕД/л)	3,2(0,3)	3,5(0,4)	0,54
Эстриол св. (нмоль/л)	7,2(0,4)	11,8(0,2)	<0,001
УЗИ-признаки ретрохориальной гематомы	58,1(5,0)	-	-
Примечание: $p_{1-2}$ – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп			

Отметим, что УЗИ-маркеров отклонений в нормальном развитии плода ни у одной женщины в обеих группах выявлено не было, однако признаки ретрохориальной гематомы были выявлены у 58,1% женщин основной группы, что подтверждалось клиническими проявлениями и предыдущими УЗИ в более ранние сроки гестации.

Вместе с тем, несмотря на то, что все биохимические показатели неонатального скрининга укладывались в физиологическую норму, уровень содержания ХГЧ и свободного эстриола у женщин основной группы был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения. Так, в основной группе содержание ХГЧ находилось в пределах 0,7(0,1)

МоМ, в то время, как в группе сравнения 1,6(0,2) МоМ( $p<0,001$ ). Что касается уровня св. эстрадиола, то в основной группе его среднее содержание было в пределах 7,2(0,4) нмоль/л, в группе сравнения 11,8(0,2) нмоль/л ( $p<0,001$ ). Учитывая тот факт, что ХГЧ и эстрадиол являются основными факторами, отражающими процессы формирования плаценты, нами было проведено ранжирование женщин по уровню их содержания.

Наименьшие значения содержания эстриола в основной группе были получены от женщин с ГГЦ и миомой матки – 6,1(0,1) нмоль/л, у женщин без ГГЦ содержание эстриола было выше и составило 8,4(0,2) нмоль/л ( $p<0,001$ ). Что касается ХГЧ, то по его содержанию были те же тенденции – наименьшее значение регистрировалось у женщин с ГГЦ – 0,6(0,1) МоМ и 0,9(0,1) МоМ, соответственно ( $p<0,05$ ), соответственно.

Полученные результаты биохимического исследования женщин в 19-21 недели свидетельствовали о том, что, несмотря на то, что показатели АФП и ХГЧ укладывались в пределы физиологической нормы, содержание ХГЧ в основной группе составило 37,4(3,2) МЕ/мл, в то время, как у беременных группы сравнения - 56,9(3,1) МЕ/мл ( $p<0,001$ ), при нормальных лабораторных показателях для этого срока гестации в пределах 25,5 – 177,00 МЕ/мл. Среднее содержание АФП в основной группе составило 21,8(2,7) МЕ/мл, в группе сравнения 22,6(2,2) МЕ/мл ( $p>0,05$ ), при лабораторной норме 5,22-65,42 МЕ/мл.

Оценивая кровоток в маточных артериях, сосудах пуповины и среднемозговой артерии плодов отметим, что достоверной разницы в показателях сравниваемых групп получено не было. Несмотря на достаточно широкий диапазон показателей у всех беременных нарушения кровотока выявлено не было и развитие плодов соответствовало гестационному сроку, т.е. компенсационные механизмы позволяли нормально развиваться плоду, несмотря на различия в биохимических показателях.

Рассматривая результаты общего анализа крови к 30 неделе развития плода, отметим, что у большинства женщин основной группы регистрировалась анемия (преимущественно легкой степени), при этом показатели гемоглобина были достоверно ниже, чем у женщин с физиологической беременностью - 108,4(2,4) г/л и 118,9(1,8) г/л ( $p<0,001$ ). Число эритроцитов в крови также было достоверно ниже -  $3,2(0,4) \times 10^{12}/л$  и  $4,2(0,2) \times 10^{12}/л$ , соответственно ( $p=0,04$ ).

Статистически значимые различия были отмечены так же в показателях СОЭ – в основной группе этот показатель составил 37,1(0,4) мм/ч, в группе сравнения - 35,8(0,2) мм/ч ( $p<0,02$ ). По остальным параметрам общего анализа крови статистических различий выявлено не было.

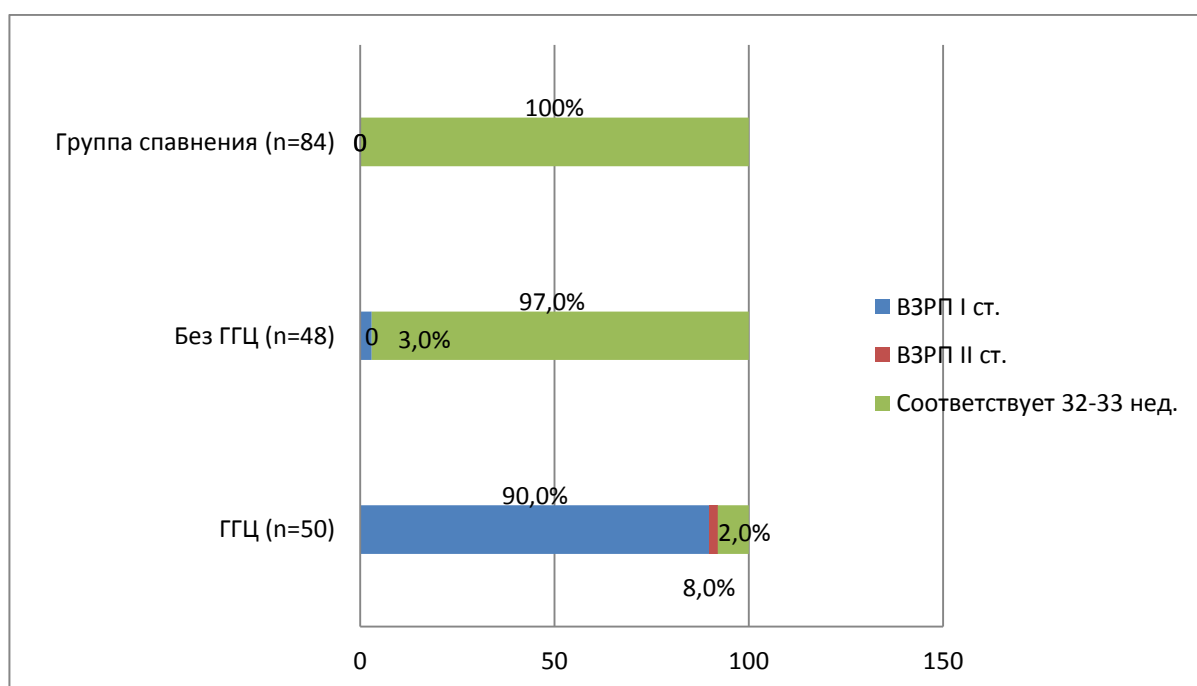
Оценивая результаты коагулограммы отметим, что, несмотря на сохраняющиеся границы физиологической нормы беременных в обеих группах, содержание фибриногена в основной группе составило 5,8(0,1) г/л, в то время, как в группе сравнения - 4,2(0,6) г/л, ( $p=0,02$ ), Д- димера 326,1(5,2) нг/мл и 251,1(4,9) нг/мл, соответственно ( $p<0,001$ ). Так же был выше протромбиновый индекс 125,1(3,5)% и 108,2(3,1)% ( $p<0,001$ ) и АЧТВ 20,1(0,8) сек и 17,4(0,6) сек ( $p=0,03$ ), соответственно. Отметим, что второй триместр развития беременности в обеих группах был наиболее стабильным, случаев госпитализации по поводу развития каких либо осложнений зарегистрировано не было.

В процессе поведения третьего УЗ скрининга в 31-32 нед анализ показателей размера плодов свидетельствовал о том, что в одном и том же гестационном сроке у женщин основной группы дети весили статистически значимо меньше, чем в группе сравнения, причем если по показателям БПР - 78,1(0,4)мм в основной группе и 79,1(0,3)

мм в группе сравнения и ОГ - 285,6(1,3)мм и 288,5(1,2)мм, соответственно, статистически значимых различий выявлено не было, то по остальным параметрам плоды в основной группе достоверно отставали от плодов основной группы.

Отметим, что в среднем размеры плодов в основной группе соответствовали гестационному сроку 31,2(0,2) нед, в группе сравнения 32,5(0,1) ед ( $p < 0,001$ ). Сравнивая предполагаемую массу плодов в группах отметим, что в основной группе она составила 1680,5(145,2)г, в группе сравнения достоверно больше - 2140,4(137,2)г ( $p = 0,03$ ). При сопоставлении показателей длины трубчатых костей и окружности живота с параметрами головки, было установлено, что в основной группе даже по средним показателям имеются признаки ассиметричного типа ВЗРП 1-2 степени. Для более четкой картины развития плодов в группах мы распределили их по подгруппам в зависимости от наличия ГГЦ.

Было установлено, что в группе женщин с физиологическим течением беременности все плоды соответствовали сроку 32-33 нед. В основной группе женщин у 90% пациенток с ГГЦ регистрировалась ассиметричная степень ВЗРП легкой степени, а у 2% женщин - средней степени (отставание размера плода от срока беременности на 2 недели) У 8% беременных с ГГЦ отклонений в состоянии плодов выявлено не было. Что касается подгруппы без ГГЦ, то ВЗРП средней степени регистрировалось только у 3% плодов. Остальные 97% плодов подгруппы соответствовали гестационному возрасту. (Рисунок2)



**Рисунок 2 - Распределение плодов 32-33 нед. гестации сравниваемых групп по степени тяжести ВЗРП.**

Исследования доплерометрии маточных и плодовых сосудов свидетельствовали о том, что к 32 неделе беременности у части женщин основной группы имелись нарушения кровотока маточных артерий, что привело к изменению показателей в среднемозговой артерии плодов. Статистически значимые различия были получены по таким показателям, как СДО МАЛ в основной группе среднее значение составило 2,3(0,1), в группе сравнения это значение было достоверно ниже 1,6(0,1) ( $p < 0,001$ ), в СДО МАП были получены

аналогичные результаты – в основной группе 2,4(0,2), в группе сравнения 1,5(0,2) ( $p<0,001$ ). Кроме того различия были получены в показателях СДО СМА – в основной группе 6,6(0,1), в группе сравнения - 5,9(0,3) ( $p<0,001$ ).

Рассматривая полученные результаты анализа клинического течения беременности у женщин в сравниваемых группах отметим, что у пациенток с опухолевыми заболеваниями матки частота осложнений составила в среднем 3,37(0,2) случаев, в группе сравнения этот показатель был статистически значимо ниже - 0,59(0,1) на одну женщину ( $p<0,001$ ).

Наиболее часто в основной группе встречались такие состояния, как «признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери (O36.3)» – 65,3% и, как следствие, «недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (O36.5)» - 65,3% пациенток. В 39,8% случаев беременность осложнилась преэклампсией, преимущественно легкой степени (O14.0), у 29,6% беременных регистрировались отеки (O12.0). Отметим, что отеки в группе сравнения были диагностированы только в 13,1% случаев ( $p<0,05$ ). Инфекция половых путей при беременности (O23.5), преимущественно кандидозный вульвовагинит, были диагностированы у 63,3% пациенток основной группы и почти в 2 раза ниже - 34,5% беременных группы сравнения ( $p<0,001$ ). Заслуживала внимания также достаточно высокая частота случаев многоводия – гидроамнион (O40) был выявлен к 32 неделе гестации у 26,5% беременных основной группы и только у одной - 1,2% беременной группы сравнения ( $p<0,001$ ).

Отметим, что до 37 недель беременность закончилась только у 4,1% пациенток основной группы, в группе сравнения таких женщин не было. Остальные пациентки были родоразрешены в срок от 37 до 42 недели беременности. Доля оперативных родов составила в основной группе 34,7%, в группе сравнения 10,7%, ( $p<0,001$ ).

Основными показаниями к оперативному родоразрешению в основной группе явились: миома матки, препятствующая рождению ребенка – 6,1%, резко выраженное расширение вен влагалища и вульвы – 2,0%, хроническая фето-плацентарная недостаточность, сопровождающаяся угрозой острой гипоксии плода в родах 7,1%, а также преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 3,1%.

Кроме того в обеих группах регистрировались такие показания, как неполноценный рубец после предыдущей операции на матке – в основной группе доля таких пациенток составила 9,2%, в группе сравнения 6,0%, аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции – 7,1% и 3,6%, соответственно. Кроме того, у 1,2% женщин в группе сравнения операция кесарева сечения была проведена по поводу несоответствия размеров плода и материнского таза при тазовом предлежании относительно крупного плода.

Отметим, что большинство интранатальных осложнений в основной группе было связано с нарушениями сердечного ритма плода в родах. Так, доля женщин с изменениями сердечных сокращений плода в период беременности составила 29,7%, в 17,2% регистрировался выход мекония в амниотическую жидкость, в 14,1% случаев имелись признаки дистресса плода. В группе сравнения доля женщин с такими нарушениями составила 2,7%, 5,3% и 2,7%, соответственно ( $p<0,05$ ).

Следующая группа родовых осложнений относилась непосредственно к женщинам, так, в обеих группах было примерно равное число разрывов промежности первой степени

(включены эпизио- и перинеотомии) - 59,4% в основной группе и 52,0% случаев в группе сравнения. Кровотечения в раннем послеродовом периоде регистрировались только в основной группе – 4,6%, инфицирование акушерской раны в 3,1% случаев среди женщин основной группы и только в одном случае 1,3% в группе сравнения. Кроме того, в основной группе у 6,25% женщин роды были преждевременными. В группе сравнения у всех женщин все роды были срочными.

Дети, родившиеся преждевременно в среднем имели массу 2465,5(25,8)г. Новорожденные, родившиеся в сроке гестации от 37 до 40 недель в основной группе весили в среднем 2980,6(42,5)г, в группе сравнения - 3450,6(22,9)г ( $p < 0,001$ ), те же тенденции были в группе детей, рожденных в сроках 41-42 нед - 3056,3(32,3)г и 3560,2(32,4)г, соответственно ( $p < 0,001$ ). (Таблица 3)

**Таблица 3 - Средняя масса новорожденных в группах по срокам рождения M(SD)**

Срок гестации	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=84)	$p_{1-2}$
34-36 нед	2465,5(25,8)	-	-
37-40 нед	2980,6(42,5)	3450,6(22,9)	<0,001
41-42 нед	3056,3(32,3)	3560,2(32,4)	<0,001

Примечание:  $p_{1-2}$  – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Что касается состояния новорожденных, то средние показатели наличия гипоксии и дыхательных расстройств в основной группе были выше, чем в группе сравнения. Отметим, что в группе женщин с физиологически протекающей беременностью доля детей, родившихся в асфиксии средней степени тяжести составила 2,4%. Через 5 мин после родов таких детей в группе не было. В основной группе недоношенных детей у всех новорожденных при рождении и с сохранением через 5 мин отмечались признаки легкой дыхательной недостаточности, оцененные в среднем на 1,2(0,2) балла по шкале Сильвермана. Из 94 доношенных детей в асфиксии тяжелой степени родилось 2,2% ребенка, средняя степень тяжести асфиксии при рождении была зарегистрирована в 10,6% случаев и без асфиксии 87,2% случаев. (Таблица 4)

**Таблица 4 - Оценка новорожденных по Апгар (Сильверману) в баллах при рождении и через 5 мин после родов M(SD)**

Сроки рождения	Группы женщин				$p_{1-2}$ при рождении
	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		
	При рождении	Через 5 мин	При рождении	Через 5 мин	
34-36 нед (баллы по шкале Сильвермана)	1,2(0,2)	1,2(0,2)	-	-	-
37-40 нед (баллы по Апгар)	6,8(0,2)	7,5(0,1)	8,5(0,2)	9,0(0,2)	<0,001
41-42 нед (баллы по Апгар)	7,2(0,3)	7,5(0,2)	8,2(0,1)	8,6(0,2)	<0,01

Примечание:  $p_{1-2}$  – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп



Укажем, что нарушения состояния фетоплацентарного комплекса, выявленные при проведении УЗ исследования и доплерометрии были подтверждены гистологическими показателями состояния плацент.

Доля последов с нормальным строением, соответствующих гестационному сроку, составила 14,2% в основной группе и 97,6% в группе сравнения. Нарушения маточно – плацентарного кровотока, которые реализовались в инфарктах плаценты с выпадением фибрина и полнокровием ворсин определялись 7,1% случаях в основной группе и только в одном - 1,2% в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). В 41,8% плацент от женщин основной группы были обнаружены признаки нарушения плодово-плацентарного кровотока, которые выражались в стромальных кровоизлияниях, в 39,8% случаев к этим проявлениями добавлялись эндovasкулит и стромальных фиброз ворсин. Среди плацент группы сравнения такой случай был единичным - 1,2%, ( $p < 0,001$ ).

В остальных плацентах были выявлены компенсаторно – приспособительные изменения, такие, как склероз ворсин или диссоциированное развитие плаценты. Что касается воспалительных изменений, то они регистрировались в 27,6% случаев, что в большинстве своем клинически проявлялось многоводием. В группе сравнения только в одной - 1,2% плаценте были обнаружены подобные изменения ( $p < 0,001$ ).

Что касается послеродовых осложнений, то в среднем в основной группе их было почти в 2 раза больше, чем в группе сравнения – 0,43% против 0,22% случаев ( $p < 0,01$ ). В основной группе регистрировались такие состояния, как гематома хирургической раны - 3,1% случаев, послеродовый эндометрит – 4,1% и плацентарный полип - 4,1% случаев. Без осложнений, связанных непосредственно с родами, в основной группе было 69,4%, в группе сравнения 95,2% ( $p < 0,001$ ).

Поскольку целью нашей работы являлась оценка профилактических мер, касающихся развития и характера течения фетоплацентарной недостаточности, всех женщин основной группы мы разбили на 2 подгруппы по 49 человек в зависимости от используемого алгоритма гестационной подготовки. В первой подгруппе беременность наступила спонтанно и никакой догестационной подготовки женщины не получали. Коррекцию нарушений состояния здоровья пациентки получали после того, как началось наблюдение по беременности.

Во второй подгруппе пациентки планировали беременность, и начинали догестационную подготовку за 3 - 6 мес до наступления настоящей беременности. (Таблица 5)

**Таблица 5 - Распределение женщин основной группы на подгруппы в зависимости от догестационной подготовки**

Наличие гомоцистеинемии	Подгруппа 1 (n=49)		Подгруппа 2 (n=49)	
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе
С ГГЦ (n=50)	21	42,8%	29	59,2%

Без ГГЦ (n=48)	28	57,2%	20	40,8%
----------------	----	-------	----	-------

Отметим, что в первой подгруппе женщин (получавших догестационную подготовку) ГГЦ была выявлена в 42,8% случаев, нормальные показатели гомоцистеина определялись в 57,2% случаев. Примерно такое же распределение беременных было во 2 подгруппе женщин, не получавших догестационную подготовку – с ГГЦ - 59,2% и без ГГЦ - 40,8%. Укажем, что коррекция ГГЦ в первой подгруппе была начата до планируемой беременности и продолжалась в течение всего срока гестации и в послеродовом периоде. У женщин второй подгруппы ГГЦ выявлялась уже после установления факта беременности и коррекция осуществлялась по мере прогрессирования гестации. Анализ течения беременности свидетельствует о том, что в первом триместре, когда идет формирование фетоплацентарного комплекса, в группе женщин, получавших догестационную подготовку, независимо от наличия ГГЦ, число осложнений беременности было статистически значимо ниже, чем во второй подгруппе – не готовящихся к беременности.

В первой подгруппе анемия легкой степени регистрировалась в 22,4% случаев, во 2 подгруппе в 79,6% ( $p < 0,001$ ), угроза прерывания беременности, которая сопровождалась ретрохориальной гематомой диагностировалась в 24,5% случаев в первой подгруппе и у 91,8% во второй подгруппе ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в первой подгруппе было статистически значимо меньше случаев раннего токсикоза – рвота беременных 55,1% случаев по сравнению с второй подгруппой, в которой доля таких женщин составила 83,7% ( $p < 0,001$ ). Отметим, что наибольшее число осложнений относилось к формированию недостаточности плацентарного комплекса.

Так, в 1 подгруппе у половины женщин 51,0% во время третьего скрининга были выявлены признаки хронической плацентарной недостаточности, которые привели к задержке роста плода и требовали дополнительных лечебных мер. Во второй подгруппе таких пациенток доля таких пациенток была статистически значимо больше 79,6% ( $p < 0,001$ ). Отметим, что доля женщин с гидроамнионом в первой подгруппе составила 14,3% беременных во второй подгруппе 38,7% ( $p < 0,05$ ). Физиологическое течение беременности в 1 подгруппе регистрировалась в 24,5% случаев, во второй подгруппе только в 4,1% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенный анализ течения беременности у женщин с неосложненной миомой матки, свидетельствует о том, что догестационная подготовка в 1,5 раза снижает частоту формирования недостаточности фетоплацентарного комплекса и ее назначение оправдано в целях сохранения и развития планируемой беременности.

Далее мы оценили влияние проводимой терапии на состояние новорожденных в подгруппах. Отметим, что доля оперативных родов составила 12,2(4,7) в 1 подгруппе и 57,1(7,1) во 2 подгруппе ( $p < 0,001$ ). Остальные роды были естественными. Наибольшие различия были получены по таким параметрам, как роды, осложнившиеся нарушениями состояния плода и дистрессом – в общей сложности таких случаев в 1 подгруппе было 16,3%, в то время, как во 2-й подгруппе почти в 4 раза больше – 62,3% ( $p < 0,001$ ).

Отметим, что преждевременные роды регистрировались только во 2-й подгруппе женщин, не получавших догестационную подготовку - 8,1% случаев. В первой подгруппе недоношенных детей не было. Средняя масса детей, родившихся в сроке 37-40 недель составила 3010,6(44,2)г, в сроке 41-42 нед - 3136,7(46,8)г. Во второй подгруппе средняя

масса детей была достоверно ниже: 2730,5(53,8)г и 2970,4(62,9)г, соответственно ( $p < 0,05$ ). Кроме того, средняя масса 4-х недоношенных детей во второй подгруппе составила 2465,5(24,3)г. Оценивая новорожденных по шкале Апгар и недоношенных по шкале Сильвермана, укажем, что в 1 подгруппе недоношенных детей с тяжелым синдромом дыхательных расстройств не было.

Среди доношенных детей в 1 подгруппе с тяжелой асфиксией детей не было, во 2 подгруппе было 2 таких ребенка - 4,1%, с показателями по Апгар при рождении 3 и 4 балла. Через 5 мин, соответственно 5 и 6 баллов. Асфиксия средней степени тяжести при рождении в 1 подгруппе регистрировалась у одного ребенка - 2,0%, во 2 подгруппе 18,4% ( $p < 0,05$ ). Остальные дети были рождены с результатами по Апгар выше 7 баллов.

Отметим, что общее число баллов по Апгар у детей в 1 подгруппе было статистически значимо выше, чем во второй. И через 5 мин после рождения в группе детей, рожденных в срок 37-40 нед в 1 подгруппе составило 7,8% балла, во 2 подгруппе 6,5% балла ( $p < 0,001$ ), среди родившихся в сроке 41-42 нед - 8,0% балла и 6,5% балла, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Полученные результаты послужили основанием для разработки протокола ведения беременности, родов и послеродового периода для женщин с неосложненной миомой матки, который включал несколько пунктов:

**1. Первичная профилактика** осложненного течения родов женщин с неосложненной миомой матки (догестационная подготовка), за 3-6 мес до планируемой беременности.

Рекомендуется:

- обследование в объеме: общий анализ крови, анализ на гомоцистеин, 25-гидроксиколекальциферол, биохимические показатели (АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза крови, общий белок), обследование на тиреотропный гормон, тироксин и антитела к тиреопероксидазе.

- информирование о повышении риска преждевременных родов и возможных осложнениях беременности женщин с ГГЦ.

- назначение препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В (В антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферола ацетата), йодная профилактика, вит Д3 – с учетом полученных результатов обследования.

- коррекция питания, питьевого режима.

- повторное обследование через 3 мес проводимой коррекции

**2. Вторичная профилактика** (в период беременности)

Рекомендуется:

- обследование в соответствии с приказом N1130 МЗ РФ (А1);

- дополнительное обследование в 1 триместре на гомоцистеин, 25-гидроксиколекальциферол, тироксин и антитела к тиреопероксидазе;

- назначение вагинального прогестерона в капсулах, белково-энергетических пищевых добавок, препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В, препаратов йода.

- в 36-37 недель- дополнительный ультразвуковой скрининг состояния фетоплацентарного комплекса для определения тактики родоразрешения.

**3. Профилактика послеродовых осложнений** (период лактации)

Рекомендуется:

- обследование через 1 мес после выписки из роддома в объеме: общий анализ крови, анализ на гомоцистеин, 25-гидроксиколекальциферол, биохимические показатели (АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза крови, общий белок), обследование на тиреотропный гормон, тироксин и антитела к тиреопероксидазе.

- назначение препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В (В антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферола ацетата), йодная профилактика, вит Д3 – с учетом полученных результатов обследования до окончания лактации.

Таким образом, анализируя полученные результаты течения беременности и состояния новорожденных у женщин с неосложненной миомой матки можно сделать вывод, что при проведении догестационной подготовки с коррекцией гормональных и биохимических показателей, несмотря на наличие ГГЦ, число осложнений, в том числе развития недостаточности фетоплацентарного комплекса с клинически проявляющейся хронической гипоксией плодов, снижается в 1,5 раза.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Итоги выполненного исследования (выводы).**

1. У женщин с хронической ПН на фоне удовлетворительного соматического здоровья в анамнезе имеются нарушения состояния органов репродуктивной системы, в частности доброкачественные опухоли матки (миома матки - 76,5%, аденомиоз - 23,5%, воспалительные заболевания различных отделов репродуктивной системы и патология менструальной функции 69,4%).
2. В I-ом триместре гестации у женщин с миомой матки, наиболее часто встречаются такие состояния, как фолиеводефицитная анемия легкой степени - 51,0%, кровотечения из половых путей, клинически отражающие угрозу прерывания беременности - 58,1% и дисбиоз половых путей (преимущественно кандидозный вульвовагинит - 73,5%). Все перечисленные состояния сочетаются с такими нарушениями, как ГГЦ - 51,0% и у части женщин - 48,0% с субклиническими формами гипотиреоза.
3. Результаты 1-го скрининга в начале второго триместра беременности свидетельствовали о том, что у женщин с ГГЦ и миомой матки формирование плаценты сопровождается относительной гормональной недостаточностью, что клинически проявляется угрозой прерывания беременности в ранние сроки, однако при соответствующей коррекции в рамках протоколов сохраняющей терапии вынашивание беременности возможно.
4. Наименьшие значения содержания эстриола в основной группе были получены от женщин с ГГЦ и миомой матки – 6,1(0,1) нмоль/л. У женщин без ГГЦ содержание эстриола было выше и составило 8,4(0,2) нмоль/л ( $p<0,001$ ). Наименьшее значение ХГЧ регистрировалось у женщин с ГГЦ – 0,6(0,1) МоМ и 0,9±0,1 МоМ, соответственно ( $p<0,05$ ).
5. К 32 неделе беременности у части женщин основной группы имелись нарушения кровотока маточных артерий, что привело к изменению показателей в среднемозговой артерии плодов. В СДО МАЛ в основной группе среднее значение составило 2,3(0,1), в группе сравнения это значение было достоверно ниже 1,6(0,1) ( $p<0,001$ ), в СДО МАП были получены аналогичные результаты – в основной группе 2,4(0,2), в группе сравнения 1,5(0,2) ( $p<0,001$ ). Кроме того различия были получены в показателях СДО СМА – в основной группе 6,6(0,1), в группе сравнения - 5,9(0,3) ( $p<0,001$ ), соответственно.

6. Среднее число осложнений родов у женщин основной группы, получавших догестационную подготовку (I подгруппа), было достоверно ниже, чем у пациенток, беременность которых велась по общепринятым стандартам (II подгруппа) - 0,61(0,1) на одну женщину против 1,28(0,2), соответственно ( $p < 0,05$ ). Наибольшие различия были получены по таким параметрам, как роды, осложнившиеся нарушениями состояния плода и дистрессом – в I подгруппе - 16,3(5,3), во 2-й подгруппе почти в 4 раза больше – 62,3(6,9) ( $p < 0,001$ ). Отметим, что преждевременные роды регистрировались только во 2-й подгруппе женщин, не получавших догестационную подготовку - 8,1(4,0).

7. Проведение разработанной и внедренной догестационной подготовки с коррекцией гормональных и биохимических показателей снижает число случаев развития ПН с клинически проявляющейся хронической гипоксией плодов, в 1,5 раза, несмотря на наличие ГГЦ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

1. В процессе диспансерного наблюдения женщин с миомой матки, планирующими беременность, необходимо обследование их на содержание 25-гидроксиколекальциферола и гомоцистеина и при выявлении гипергомоцистеинемии проводить корректирующую терапию до наступления гестации.

2. Беременные женщины с миомой матки должны быть отнесены в группу высокого риска по формированию ПН.

3. Медикаментозная профилактика ПН у женщин с миомой матки, должна включать назначение препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В, антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферола ацетата), йодную профилактику, кальциферол (вит. Д3) – с учетом полученных результатов обследования.

4. В послеродовом периоде женщинам с миомой матки рекомендовано обследование через 1 мес после выписки из роддома в объеме: общий анализ крови, анализ на гомоцистеин, 25-гидроксиколекальциферол, биохимические показатели (АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза крови, общий белок), обследование на тиреотропный гормон, тироксин и антитела к тиреопероксидазе.

5. В послеродовом периоде необходимо назначение препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В, антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферола ацетата), йодная профилактика, кальциферола – с учетом полученных результатов обследования до окончания лактации.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ**

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы профилактики развития ПН у женщин с миомой матки. В связи с изложенным, возможно дальнейшее продолжение работы по исследованию влияния уровня гомоцистеина на состояние эндотелия сосудов вне и в период беременности, а также разработку коррекции возможных осложнений беременности, ассоциированных с гипергомоцистеинемией. Кроме того заслуживают внимания вопросы патогенеза миомы матки у женщин с гипергомоцистеинемией, возможности профилактики и терапии миомы матки у таких женщин.

**СПИСОК РАБОТ,  
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.**

1. Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю. Гормональные и ультразвуковые особенности формирования фетоплацентарного комплекса у женщин с доброкачественными опухолями матки // Медицинский совет – 2019. - №13. –С.170.
2. Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю. Исходы беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и доброкачественными опухолями матки // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. –том №19, №5-6 –с 30-38.
3. Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю. Особенности течения беременности у женщин с миомой матки и гипергомоцистеинемией// Медицинский совет. – 2020. - №3. –С.160.
4. Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю., Маркевич М.П. Особенности течения первого триместра беременности у женщин с миомой матки// Ульяновский медико-биологический журнал – 2020 - №4 – С.
5. Хамидуллина Э.Ф., Биохимические и гормональные показатели начальных этапов беременности женщин с доброкачественными опухолевыми заболеваниями матки// Журнал акушерства и женских болезней «Репродуктивная медицина: взгляд молодых»: матер конфер. - г Санкт Петербург, 2019.-том 68.- с 48.
6. Хамидуллина Э.Ф., Состояние фетоплацентарного комплекса у женщин с опухолевыми состояниями матки, ассоциированными с гипергомоцистеинемией (ультразвуковые и биохимические показатели) // Журнал акушерства и женских болезней «Репродуктивная медицина: взгляд молодых»: матер конфер. - г Санкт Петербург, 2019.-том 68.- с 50.
7. Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю., Таджиева В.Д., Михеев А.П., Роль догестационной подготовки на течение беременности у женщин с миомой// Материалы 55 межрегиональной научно-практической медицинской конференции. «Национальные проекты: вызовы и решения»: матер.конф. - Ульяновск, 2020.- С.36.
8. Хамидуллина Э.Ф., Характер течения беременности у женщин с опухолевыми заболеваниями матки // Материалы II международного научного конгресса инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии «Акушерство и гинекология Санкт Петербурга»: матер.конф. – 2019. №3-4.- С.31.
9. А.Ю.Богдасаров, Л.Ю.Давидян,Э.Ф.Хамидуллина,Т.А.Богдасаров,Т.Х.Давидян//Влияние гипергомоцистеинемии на состояние фетоплацентарного комплекса беременных с миомой матки//Материалы 56 межрегиональной научно-практической конференции. «Национальные проекты: новое качество жизни для всех поколений». – Ульяновск, 13-14 мая 2021г. – с.27-30.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АП – артерия пуповины  
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения  
ГГЦ - гипегомоцистеинемия  
ЗВУР – задержка внутриутробного развития  
ЗРП – задержка роста плода  
ИР – индекс резистентности  
ИР в АП – индекс сопротивления в артериях пуповины  
ИСС – индекс сосудистого сопротивления  
КСК – кривые скорости кровотока  
КТГ – кардиотокография  
МАЛ – маточная артерия правая  
МАП – маточная артерия левая  
ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез  
ОГ - окружность головы  
ОЖ – окружность живота  
ПН – плацентарная недостаточность  
СДР – синдром дыхательных расстройств  
СПВ – средняя почечная вена  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФПК – фетоплацентарный кровоток  
ХФПН – хроническая фето-плацентарная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений

**Хамидуллина Эльмира Фирдинатовна**

**ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С НЕОСЛОЖНЕННОЙ МИОМОЙ МАТКИ И  
ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

Подписано в печать. Формат 60x84x16.  
Уч. Изд. Л. 1,5. Тираж 105 экз. заказ № 203.  
Отпечатано в типографии «Молния»  
443010, г. Самара, ул. Фрунзе, 140