

На правах рукописи

ЕНЬКОВА ВАЛЕРИЯ ВАДИМОВНА

**БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ.
ИСХОДЫ ДЛЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иваново, 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор
Доктор медицинских наук, доцент

Олина Анна Александровна
Донцова Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

Андреева Елена Николаевна доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт репродуктивной медицины, директор.

Густоварова Татьяна Алексеевна доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра акушерства и гинекологии ФДПО, заведующая кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании совета Д 208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «ИВНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России: <http://www.niimid.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Синдром поликистозных яичников (далее СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией женщин репродуктивного возраста, с частотой встречаемости от 8% до 13% - в зависимости от изученных популяций и используемых определений (Адамян Л. В. и др., 2015; Сибирская Е.В. и др., 2017; Khomami M.V. et al., 2018).

Развитие осложнений беременности при СПКЯ способствует повышению уровня перинатальной заболеваемости и смертности, поэтому научный поиск новых звеньев патогенеза осложнений беременности - это возможность улучшения перинатальных исходов.

Приступая к исследованию, отмечу, что СПКЯ является мультифакторным заболеванием с генетической предрасположенностью, которая усугубляется ожирением. Сам термин СПКЯ является собирательным, его клинические проявления весьма переменны, начиная от наличия минимальных симптомов до выраженных системных проявлений овариальной гиперандрогении, на фоне хронической ановуляции и структурными морфологическими изменениями яичников. Однако, современная концепция говорит о том, что СПКЯ – это больше, чем просто нарушение репродуктивной функции. В настоящее время СПКЯ считается синдромом с метаболическими последствиями, которые могут осложнить репродуктивное здоровье женщины, а также отразиться на здоровье ее потомства (Наделяева Я. Г. и др., 2018; Sterling L. et al., 2016). Изучением различных проявлений СПКЯ занимаются ведущие ученые РФ и мира. В целом, в литературе сложилось единое мнение о том, что патофизиология СПКЯ включает взаимодействие между аномальной морфологией яичников, обусловленной избыточной продукцией андрогенов на фоне гиперинсулинемии, и повышенным уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) (Азизова М.Э. и др., 2015; Микляева И. А. и др., 2018). Патогенетические аспекты данного рода заболевания не до конца изучены в науке, а имеющиеся исследования и методики выявления и лечения мозаичны и не охватывают всех аспектов его.

Немногочисленные источники отечественной и зарубежной научной литературы посвящены особенностям течения и исходам беременностей, протекающих у пациенток с СПКЯ, в них отражены научные поиски новых причинно-следственных механизмов развития осложнений беременности у женщин с СПКЯ и новых методов диагностики и лечения указанной патологии. Широко дискутируется актуальность и значимость акушерских проблем при СПКЯ, которая обусловлена высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности. Вполне объяснимо, почему интерес ученых всего мира устремился к «нулевому» триместру беременности, ведь именно в этот период формируется фетальное программирование, что и определяет течение беременности и перинатальные исходы (Гродницкая Е.Э. и др. 2016; Сапрыкина Л.В. и др. 2018; Khomami M.V. et al., 2018; Doherty D.A. et al., 2015).

Однако, клиническая практика в оценке и лечении СПКЯ непоследовательна, с ключевыми пробелами доказательной медицины, в то время

как отсроченный по времени диагноз повышает риски метаболических последствий. Ныне действующие руководящие принципы о СПКЯ либо ограничены в широте, не следуют строгой передовой практике в развитии, «упускают диагностическую выгоду» или устарели, не систематизированы, не учитывают новых лекарственных средств и методик, появившихся позднее, что приводит к непоследовательному руководству для врачей и пациенток. Эти обстоятельства и обуславливают высокую актуальность выбранной темы исследования.

Степень разработанности темы исследования

Подавляющее большинство исследований, проведенных до настоящего времени в отношении женщин с диагнозом синдром СПКЯ, посвящены диагностике нарушений менструального цикла, гиперандрогении, гирсутизма и бесплодия. Во многих источниках сообщается об увеличении риска материнских осложнений у женщин с СПКЯ (Yang W. et al., 2019; Zhao D.-M. et al., 2019; Sharkwy El et al., 2019). Имеются единичные работы, описывающие пути снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений. Многие исследования проведены давно, устарели, не учитывают современных фармацевтических возможностей. Недостаточная изученность причинно-следственных механизмов формирования акушерской патологии при СПКЯ, а также отсутствие системности к исследованию лежат в основе отсутствия патогенетически обоснованных подходов к ее терапии. Несмотря на достигнутые значительные успехи в разработке методов достижения беременности, сокращения количества многоплодных беременностей у женщин с СПКЯ, остаются недостаточно освещенными вопросы диагностики осложнений беременности и последующей оценки здоровья детей. Большой интерес и внимание уделяется долгосрочным последствиям СПКЯ для материнского здоровья и здоровья потомства. Интерес вызывает роль метаболического программирования в антенатальном периоде на формирование будущего здоровья детей. В то же время остаются актуальными вопросы, касающиеся снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений.

Цель исследования: улучшение клинических исходов беременности для матери и ребенка у женщин с СПКЯ путем оптимизации акушерской тактики

Задачи исследования

1. Установить связь СПКЯ с частотой и структурой осложнений беременности и родов.
2. Определить роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), участников фолатного обмена, витамина D и инсулина в возникновении патологии беременности, установив корреляционные взаимосвязи между исследуемыми показателями.
3. Изучить характеристику популяции тучных клеток децидуальной ткани при неразвивающейся беременности в первом триместре у пациенток с СПКЯ. Определить их прогностическую значимость.
4. Оценить психическое состояние и поведенческие особенности беременных с СПКЯ.
5. Выявить клинические и патофизиологические особенности беременности и родов у женщин с СПКЯ, оценить их влияние на плод и новорожденных.

б. Разработать эффективные подходы к лечебно-профилактическим мероприятиям на этапе «нулевого триместра» у пациенток с СПКЯ.

Научная новизна исследования

Настоящее исследование представляет собой одно из современных направлений акушерства и эндокринной гинекологии в изучении патогенеза осложнений беременности при СПКЯ. Впервые в отечественной науке выделены поведенческие особенности у женщин с СПКЯ в зависимости от наличия метаболических нарушений и сформулированы методические подходы к их фармакологической коррекции.

В результате проведенного автором многофакторного анализа течения беременности при СПКЯ выявлена взаимосвязь с такими акушерскими осложнениями, как угрожающий выкидыш, замершая беременность, преэклампсия, преждевременные роды, ГСД.

Выявлена прогностическая ценность определения уровней витамина D, инсулина, участников фолатного обмена (фолиевой кислоты, гомоцистеина) у матери как факторов риска осложненного течения беременности. Установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между показателями фолатного обмена, витамином D и инсулином, в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений. В результате сформулированы рекомендации ведения пациенток с СПКЯ на предгравидарном этапе.

Впервые дана оценка состоянию популяции тучных клеток в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности при СПКЯ.

Оценена роль метаболического программирования в антенатальном периоде на формирование здоровья новорожденного. Выявлена высокая частота перинатальных осложнений у новорожденных.

Впервые проведен анализ психического состояния и поведенческих особенностей беременных с СПКЯ, в результате чего предложен мультидисциплинарный подход к ведению этих пациенток.

Таким образом, решена научная задача, имеющая важное значение для практического акушерства.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования научно обосновано определение уровня витамина D в плазме крови, фолатов и VEGF в сыворотке крови у беременных женщин с СПКЯ, что позволяет своевременно выделить группу риска осложненного течения беременности. Выявлено, что около 70% госпитализаций и проводимой медикаментозной терапии на малых сроках являются необоснованными и несвоевременными (Адамян Л.В. и др. 2015; Решетников И.Б. и др. 2016; Abbara A. et. al. 2019). На основании проведенного исследования показано, что беременность у пациенток с СПКЯ характеризуется повышенной в сравнении с общей популяцией частотой акушерских и перинатальных осложнений — АГ, ПЭ, преждевременных родов, необходимости в оперативном родоразрешении, потребности новорожденных в реанимационном лечении и переводе на второй этап выхаживания. Частота данных осложнений четко зависит от компенсации метаболических и гормональных нарушений до наступления

беременности, а также от исходного уровня андрогенов, инсулина и уровня фолатов.

Установлены психологические, клинико-лабораторные особенности преморбидного фона, способствующие формированию осложнений беременности, что позволяет своевременно строить индивидуальные лечебно-профилактические программы на предгравидарном этапе у пациенток с СПКЯ.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на клинической базе кафедры дерматовенерологии и акушерства и гинекологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, с 2017 по 2020 годы.

В настоящей работе представлены результаты обследования 150 беременных женщин наблюдавшихся в рамках данного исследования в медицинских организациях г. Воронежа с 2017 по 2020 гг.

Сбор материала, общеклинические и инструментальные методы обследования проводились в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология на базе женской консультации Воронежской городской поликлиники №1, Воронежского городского родильного дома №3. Все обследованные женщины были разделены на 2 клинические группы (**Рисунок 1**):

1 группа (основная группа) 120 человек включала в себя 2 подгруппы:

1 а – беременные женщины с диагнозом СПКЯ, получавшие лечение согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ, (n=60).

1 б – группа – беременные женщины с диагнозом СПКЯ, не получавшие лечение согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ, (n=60).

2 группа (группа контроля) – здоровые беременные женщины (n=30).

Критерии включения в основную группу исследования, подгруппа 1а

1. Установленный диагноз беременность 5-6 недель;
2. Возраст пациенток 18-35 лет;
3. Длительность периода лечения СПКЯ согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ не менее 6 месяцев;
4. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в основную группу исследования, подгруппа 1б

1. Установленный диагноз беременность 5-6 недель;
2. Возраст пациенток 18-35 лет;
3. Длительность периода наблюдения не менее 12 месяцев, отсутствие лечения СПКЯ согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ;
4. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу контроля

1. Регулярный менструальный цикл;
2. Установленный диагноз беременность 5-6 недель;
3. Возраст 18-35 лет;
4. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения для участников исследования

1. Небеременные женщины;

2. Заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации;
3. Острые инфекционные заболевания любой локализации, заболевания эндокринной системы (сахарный диабет 1 и 2 типов на инсулинотерапии, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, болезнь и синдром Иценко-Кушинга), онкологические заболевания, ревматические заболевания;
4. ВРТ;
5. Хромосомная патология абортуса.
6. Возраст до 18 и старше 35 лет;
7. Наличие многоплодной беременности;

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации МЗ РФ.

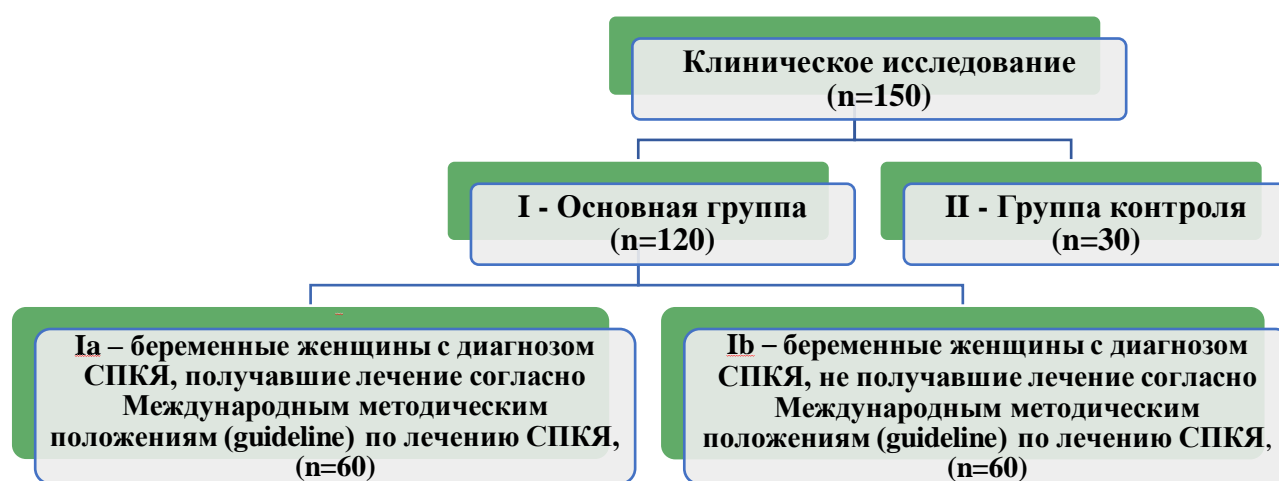


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всем пациенткам проводилось стандартное клиническое обследование согласно приказу №572н в соответствии с общепринятыми стандартами оказания медицинской помощи беременным. Тщательно изучался анамнез заболевания и жизни, оценивались жалобы. Для диагностики использовали разработанный алгоритм, включающий в себя:

- сбор анамнеза, с занесением сведений в специально разработанную компьютеризованную базу данных;
- определение психологического статуса по методике экспресс-диагностики невроза Хека и Хесса;
- уровень личностной тревожности по шкале Спилберга- Ханина;
- определение уровня тревоги и депрессии с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS);
- оценка риска перинатальных осложнений, предложенная Радзинским В.Е. и Костиным И.Н. (2011);
- клинико-лабораторное обследование: общий анализ крови, тромбоциты периферической крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, амилаза, мочевины, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, общий белок, коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, ультразвуковое исследование

(УЗИ) органов малого таза, электрокардиография, консультация терапевта, специальные методы исследования:

- уровень витамина D в плазме;
- уровень гомоцистеина в плазме;
- уровень сывороточного ангиогенного фактора роста VEGF A;
- уровень фолатов в плазме;

- прерывание неразвивающейся беременности проводили согласно протоколу лечения от 15.10.2015 медикаментозно до 9 недель. При сроке гестации свыше 9 недель производили вакуум – аспирацию, исследовался кариотип абортуса;

- гистологическое и иммуногистохимическое исследование децидуальной ткани женщин из группы сравнения и группы контроля проводилось на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ доктором медицинских наук, доцентом Атякшиным Д.А.

Всем пациенткам во время гестации, учитывая высокий риск развития у них гестационного сахарного диабета, проводился глюкозо-толерантный тест (ГТТ).

При статистическом анализе данных использовался пакет программ STATISTICA (version 10, © StatSoft, Лиц. ВХХR310F964808FA-V).

Близость распределений количественных признаков к нормальному закону оценивалась критерием Колмогорова–Смирнова (при $N \geq 50$) и Шапиро–Уилка (в остальных случаях). При нормальном распределении описание количественного признака проводилось с помощью среднего арифметического значения (M) и среднего квадратичного отклонения (σ) в формате $M \pm \sigma$; в противном случае – медианой и интерквартильным размахом ($Q1$ – нижний, $Q3$ – верхний квартили) – $Me [Q1; Q3]$. Принимая во внимание различия в объемах сравниваемых групп, дисперсионный анализ 3-х независимых групп выполнялся по Краскелу–Уоллису, независимо от вида распределения. При апостериорном сравнении групповых средних использовался параметрический критерий Тьюки для неравных N и непараметрический критерий Манна–Уитни. При оценке динамики клинико-лабораторных показателей беременных в I–III триместрах использовали процедуры для зависимых групп: дисперсионный анализ с повторностями и критерий Стьюдента для зависимых групп (параметрические критерии); а также дисперсионный анализ по Фридману и критерий Вилкоксона (непараметрические критерии). Взаимосвязь количественных показателей оценивалась при вычислении коэффициентов корреляции по Пирсону. Сопряженность (взаимосвязь) качественных характеристик в изучаемых группах беременных оценивалась при вычислении критерия χ^2 Пирсона (хи-квадрат Пирсона) и точного критерия Фишера. Представлены точечная (%) и интервальная (95% доверительный интервал – ДИ; метод Вилсона) оценка частот. При статистических сравнениях в качестве порогового уровня значимости принимали стандартное для медико-биологических исследований значение 0,05.

Положения, выносимые на защиту:

1. Доказано, что течение беременности у пациенток с СПКЯ характеризуется высокой частотой гестационных и перинатальных осложнений, развитие которых зависит от стадии прогрессирования заболевания. Выработаны методические рекомендации по ведению пациенток с СПКЯ на предгравидарном этапе.

2. Установлено, что в основе патогенеза осложнений гестации при отсутствии компенсации изменений метаболических процессов СПКЯ лежит дисбаланс основных параметров гомеостаза (гипергомоцистеинемия; гипертриглицеридемия; снижение уровня фолатов, снижение уровня витамина D, повышение уровня мелатонина), а также ангиогенных факторов. Его последствия реализуются через системное воспаление и дисфункцию эндотелия.

3. Обосновано, что клиническими последствиями нарушений гомеостаза при СПКЯ является А, возникшая во время беременности, гестационный сахарный диабет, ПЭ, ЗВУР и признаки внутриутробной гипоксии плода. Их необходимо прогнозировать и профилактировать как можно раньше, на этапе «нулевого» триместра беременности. Обоснован тезис, что прогностическими маркерами развития гестационных осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов служат уровень гомоцистеина в сыворотке крови в первом триместре, наличие гестационного сахарного диабета, присоединение и прогрессирование преэклампсии.

4. Доказано, что морфологическая картина децидуальной ткани при неразвивающейся беременности у пациенток с СПКЯ характеризуется увеличением количества и функциональной активности тучных клеток с возрастанием удельного веса экспрессии химазы.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные практические рекомендации внедрены в практическую работу БУЗ ВО «Воронежский родильный дом №3», БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника №1» и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Личное участие автора

Автор лично выбрал направление исследования, установил цели и задачи исследования. Сбор материалов, ретроспективный анализ и интерпретация полученных данных проведены автором самостоятельно. Все сведения, извлеченные из обменных и амбулаторных карт, историй родов, были введены в формализованные карты наблюдений, разработанные для каждой беременной. Проводилась оценка как количественных, так и качественных параметров. Обработанные данные формализованной карты затем вводили в статистическую базу данных в формате Excel на персональном компьютере. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке, а также обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты, представленные в работе, автором получены лично. Автор принимала участие в подготовке и публикации научных работ по теме диссертации.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы доложены на региональной образовательной конференции РОАГ «Охрана репродуктивного здоровья женщины», г. Воронеж, 2019 г.; международной научной конференции «Постгеномные технологии в медицине: от теории к практике», г. Воронеж, 2018г.; межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины-здоровье нации», г. Воронеж, 2018г.; COLUMBIA UNIVERSITY College of

physicians and surgeons Salzburg Columbia Seminar in Maternal and Infant Health 2017; HARBIN MEDICAL UNIVERSITY 2019.

Апробация диссертации проведена на межкафедральном заседании кафедры дерматовенерологии, акушерства и гинекологии №1, кафедры акушерства и гинекологии №2 ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, 3 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 172 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Текст работы иллюстрирован 27 таблицами и 36 рисунками. Библиография включает 183 литературных источника, в том числе 53 – отечественных и 130 – зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Автором проанализированы клинические данные 150 беременных женщин, находившихся под наблюдением в различных медицинских организациях г. Воронежа в период с 2017 по 2020 гг. и, включенных в настоящее диссертационное исследование.

Пациентки, принявшие участие в исследовании, состояли на учете по беременности с 5-6 недель. На каждую беременную была заведена специальная карта, в которой были отражены анамнестические данные, результаты объективного обследования беременной и плода, клинико-лабораторные показатели и данные инструментальных методов обследования, выполненных в рамках проведения работы, а также, проведенных в женской консультации (обменная карта) и родильном доме (истории родов и развития новорожденного). Женщины, включенные в исследование, находились в оптимальном репродуктивном возрасте: от 23 до 35 лет. Средний возраст был сопоставим и составил в 1а подгруппе $26,7 \pm 0,50$ года, в 1б подгруппе $27,6 \pm 0,56$ года, в группе контроля – $24,8 \pm 0,52$ года.

Возраст полового партнера находился в пределах 26 – 44 лет и в основной группе составил 34,2 лет, в контрольной – 27,6 лет ($p < 0,05$). Оценка возрастных параметров партнеров показал, что почти каждый четвертый мужчина (24,97%) в основной группе был старше 35 лет, что в 1,6 раза больше, чем в контрольной группе (24,95 и 15,5%, $p < 0,05$).

Представленные данные показывают, что большая часть обследованных женщин находились в возрасте старше 25 лет, а мужчин – в возрасте старше 35. Так, в 1а подгруппе они составили 57,5 %, в 1б группе – 85%, в группе контроля – 70%. Достаточно высокие цифры при оценке возраста позволяют отметить современный тренд отложенного деторождения половой парой, что не противоречит данным литературных источников.

При анкетировании беременных женщин уделялось внимание оценке социального, психологического статусов. Усредненные показатели социального

уровня, семейного положения, образования, условий труда были сопоставимы в обеих группах. Проведенный анализ показал, что по таким характеристикам, как социальное и семейное положение, уровень образования и занятость, различий в группах не наблюдалось.

Полученные данные о поведенческих особенностях беременных исследуемых групп свидетельствовали о том, что большинство женщин в 1б подгруппе 43 (71,6%) страдало пищевой аддикцией, в то время как в подгруппе 1а таких пациенток было только 13 (21,6%), в контрольной группе таких пациенток не было ($p < 0,001$). Таблица 1 демонстрирует, что 1б подгруппа имеет высокие показатели по никотинозависимости 17 (28,3%), низкой стрессоустойчивости 38(63,3%), подавляющее большинство беременных этой подгруппы имеет низкую физическую активность 57 (95%). Особую тревогу вызывает факт наличия депрессии в подгруппе 1б – 35%, против 8,3% в подгруппе 1а. Отсутствие физической активности и гиподинамия в подгруппе 1б составила – 95% (57) в группе контроля 36,6% (11), что свидетельствует об отсутствии мотивации к ЗОЖ. В подгруппе 1а мотивация на здоровую беременность была более выражена и отсутствие физической активности и гиподинамия была отмечена у каждой третьей 30% (18) ($p < 0,05$). На низкую стрессоустойчивость указывало примерно одинаковое число женщин в подгруппе 1а и группе контроля: 12 (20%) и 5 (16,6%) соответственно, тогда как в подгруппе 1б она составила 38 (63,6%), ($p > 0,05$). При опросе беременных выявлено, что прием фолатов осуществляли 100% беременных 1а подгруппы, в 1б подгруппе - всего 30%, а в группе контроля таких беременных было 80%. Подгруппа 1б ярко демонстрирует сегодняшний тренд – отсутствие нутрициального программирования на этапе «нулевого» триместра беременности.

Таблица 1 – Структура поведенческих особенностей обследованных беременных на предгравидарном этапе

Поведенческие особенности	1а подгруппа (n=60)		1б подгруппа (n=60)		Группа контроля (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Снижение физической активности	18	30	57	95	11	36,6
Никотинозависимость	2	3,3	17	28,3	4	13,3
Пищевая аддикция	13	21,6	43	71,6	0	0
Депрессия	5	8,3	21	35	0	0
Низкая стрессоустойчивость	12	20	38	63,3	5	16,6

Средний возраст менархе пациенток составил в основной группе $10,7 \pm 1,6$ года, тогда как в группе контроля – $13,2 \pm 1,4$ года ($p < 0,001$). Раннее половое созревание менархе, раннее адренархе – основная характеристика большинства женщин основной группы.

Основным клиническим проявлением СПКЯ является нарушение менструальной функции, что делает ее оценку ключевым моментом, подтверждающим диагноз.

Регулярный менструальный цикл был установлен лишь у 17 (14,1%) пациенток 1 группы и у 28 (93,3%) – из группы контроля. У остальных пациенток в основной группе были выявлены различные варианты нарушений менструального цикла. Первичная олигоменорея была анамнестически установлена у 19 (15,8%)

женщин, вторичная олигоменорея - у 66 (55%). Кроме того, 10 (8,3%) женщин основной группы отмечали обильные и частые менструации при сохраненном менструальном цикле, а 11 (9,1%) - обильные и частые менструации при нерегулярном цикле. В группе контроля всего 2 (6,6%) женщины указали на обильные и частые менструации при сохраненном менструальном цикле.

Как видно из представленных результатов, анализ менструального цикла выявил 85,8% женщин, имеющих его нарушение.

Проведен анализ анамнестических данных экстрагенитальных заболеваний: заболевания выявлены у 80% – в 1а подгруппе, у 90% – в 1б подгруппе, и у 35% пациенток группы контроля. В первую очередь обратила на себя внимание высокая распространенность ожирения у женщин первой группы - 63,3%, во второй группе ожирение было установлено лишь у 10%. Во вторую, – более высокая частота встречаемости экстрагенитальной патологии в основной группе: заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены у 50,8% пациенток основной группы и у 16,6% - из группы контроля, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта - у 27,5% женщин основной группы и у 6,6% – в группе контроля, хроническая железодефицитная анемия была выявлена у 22,5% пациенток первой группы и у 6,6% - второй, болезни органов мочевыделительной системы – у 21,6% в первой группе и у 6,6% - во второй, патология органов дыхания - у 15% женщин основной группы и у 10% из группы контроля. В третью, - пациентки с СПКЯ чаще, чем здоровые женщины имели сочетанную патологию. Заболеваемость детскими инфекциями также была выше в первой группе: 60,8% против 53,3% - в группе контроля.

При анализе семейного анамнеза по сахарному диабету выявлено, что наибольший процент пациенток, близкие родственники которых болеют сахарным диабетом, наблюдается в основной группе 34 (28,3%), а в контрольной группе всего в 13,3% случаев. Вышеприведенные данные свидетельствуют о высокой распространенности экстрагенитальной патологии в основной группе, создающей неблагоприятный фон для формирования и развития беременности, что подтверждает весомую роль соматических заболеваний в формировании гестационных осложнений.

СПКЯ – генетически обусловленное заболевание, что подтверждается наличием эндокринопатии у матерей 35% женщин из основной группы. В группе контроля наследственность, по материнской линии СПКЯ не отягощена.

Избыточный вес и ожирения – факторы, неблагоприятно сказывающиеся на течении заболевания. Усредненные показатели ИМТ составили $25,0 \pm 1,28$ кг/м² в подгруппе 1а, $28,7 \pm 2,6$ кг/м² - в подгруппе 1б и $24,4 \pm 0,7$ кг/м² - в группе сравнения ($p < 0,001$). При этом беременные подгруппы 1б отмечали, что попытки снижения веса положительного результата не давали.

Интерес представляет исследование уровня тревоги и депрессии как основных элементов хронического стресса. Уровень тревоги и депрессии у пациенток обеих подгрупп был оценен по методике госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В 1а – подгруппе он составил 25%, в 1б – 87%, в группе контроля 19% (**Рисунок 2**).

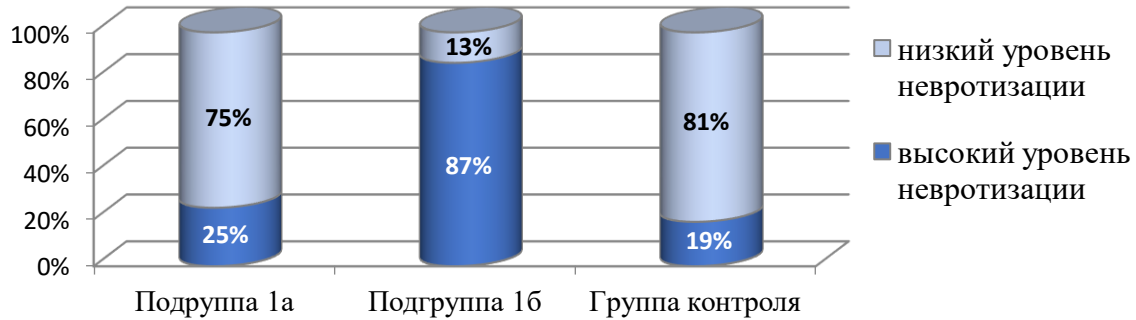


Рисунок 2 – Уровень невротизации беременных (шкала К. Хека, Х. Хесса)

Были проанализированы уровни ситуативной и личностной тревожности по методике Спилберга-Ханина. Высокий уровень ситуативной тревожности в 1б подгруппе определялся в 2 раза чаще, в сравнении с подгруппой 1а, и в 9 раз чаще – в сравнении с группой контроля. Различия между подгруппами основной группы были не достоверны. В группе контроля преобладали умеренный уровень ситуативной и личностной тревожности.

Показатели акушерского анамнеза демонстрируют, что количество первобеременных было сопоставимо во всех группах. Пациентки основной группы имели в анамнезе тяжелые гестационные осложнения и перинатальные потери: наличие преэклампсии в предыдущих родах у беременных основной группы (в подгруппе 1а на 3 родов пришлось 66,6% случаев - 2 родов с умеренной преэклампсией, в подгруппе 1б на 5 родов - 60%, в группе контроля таких беременных не было. До наступления настоящей беременности количество случаев неразвивающейся беременности были сопоставимы во всех группах.

Пациентки подгруппы 1а на предгравидарном этапе активно наблюдались у акушера гинеколога, с целью коррекции проявлений СПКЯ, подгруппы 1б – обратилась на консультацию с беременностью, которая наступила спонтанно, без системной подготовки. Время до наступления беременности у пациенток подгруппы 1б составило 3,4 года, при этом лечение бесплодия у них не проводилось.

Тщательно проведен анализ лечебной тактики СПКЯ на предгравидарном этапе в исследуемых подгруппах (Таблица 2).

Таблица 2 – Лечение СПКЯ у обследованных беременных на предгравидарном этапе

Лечебная тактика	1а подгруппа (n=60)		1б подгруппа (n=60)		Группа контроля (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Коррекция веса	45	75	24	40	0	0
Занятия с психологом	38	63,3	0	0	0	0
Лечение у дерматолога и косметолога	18	30	26	43,3	0	0
Гормональные контрацептивы с антиандрогенным эффектом	60	100	0	0	0	0
Хирургическое лечение	3	5	27	45	0	0
Прием Метформина	31	51,6	0	0	0	0
Прием Инозитола	55	91,6	0	0	0	0

Важным аспектом сохранения психологического комфорта и психического здоровья была косметологическая составляющая от проводимого лечения у беременных в группах сравнения. В 1а подгруппе отмечено: снижение уровня секреции кожного сала (жирной себореи) и существенное уменьшение сальности кожи и волос, положительная динамика угревых высыпаний (прекратилось появление свежих комедонов, активно регрессировали островоспалительные элементы, в первую очередь пустулы и кисты, быстрее регрессировали акне на лице по сравнению с высыпаниями на туловище), уменьшение количества терминальных волос (стержневые, жесткие и пигментированные) в зонах над верхней губой, подбородке, зоне роста бакенбардов, на груди, вокруг сосков, по белой линии живота, поясничной области, на внутренней поверхности бедер, уменьшение выпадения волос на голове (снижение диффузной алопеции). В 1б подгруппе беременные отмечали: усиленное оволосение по мужскому типу (увеличение количества терминальных волос в зонах над верхней губой, подбородке, зоне роста бакенбардов, на груди, вокруг сосков, по белой линии живота, поясничной области, на внутренней поверхности бедер, жирная себорея (усиленная продукция кожного сала на лице в области лба, и носогубного треугольника, на передней поверхности грудной клетки, на спине, в области плеч и на волосистой части головы), развитие акне-элементов (открытые и закрытые комедоны, папулы, пустулы и кисты), выраженное выпадение волос на голове (андрогензависимая алопеция). В группе контроля беременные не предъявляли жалоб на андрогензависимые дерматопатии.

В группе контроля неосложненное течение I триместра было установлено у 24 пациенток (80 %). Отмечены различия между подгруппами основной группы в течении I триместра: его неосложненное течение в подгруппе 1а у 41 (68,3 %), в подгруппе 1б у 21 (35 %). Анализ течения I триместра у беременных сравниваемых групп позволил установить существенные отличия по частоте выявления осложнений гестационного процесса. Данные о патологии I триместра представлены на **Рисунке 3**.

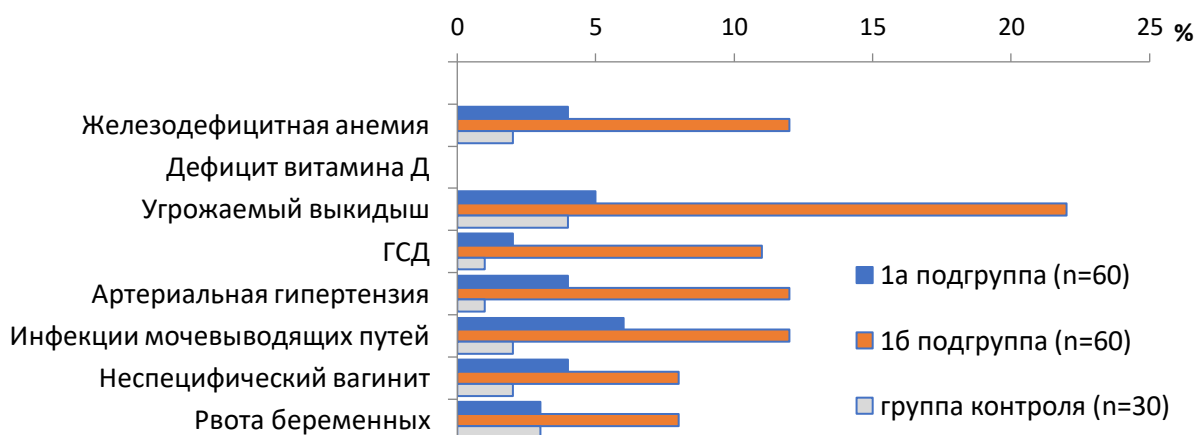


Рисунок 3 – Осложнения I триместра беременности

Общий показатель госпитализаций беременных в сроке до 12 недель составил 19,3 % (29). Основанием для госпитализации в стационар послужил угрожающий выкидыш. Однако, в подгруппе 1а таких беременных было значительно меньше 5 (8,3%) чем в подгруппе 1б – 22 (36,6%), а в группе контроля

2 (6,6%). Неразвивающаяся беременность была подтверждена у 18 (12%) беременных и потребовала прерывания медикаментозным способом: в подгруппе 1а таких беременных было 4 (6,6%), а в подгруппе 1б таких беременных было 13 (21,6%), в группе контроля их число составило 1 (3,3%) (**Рисунок 4**).

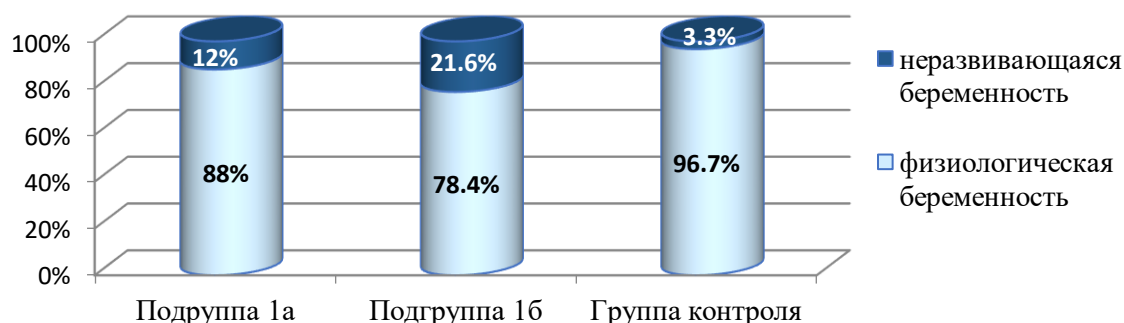


Рисунок 4 – Количество замерших беременностей

Анализ течения второго триместра у беременных сравниваемых групп также выявил существенные отличия по частоте выявления осложнений гестационного процесса. Данные о патологии 2 триместра представлены на **Рисунке 5**. Количество случаев неосложненного течения II триместра беременности сравнивалось в подгруппе 1а и в группе контроля – 35 (58,3%) и 18 (60%) соответственно, в подгруппе 1б количество таких беременных снизилось с 21 (35%) до 12 (20%).

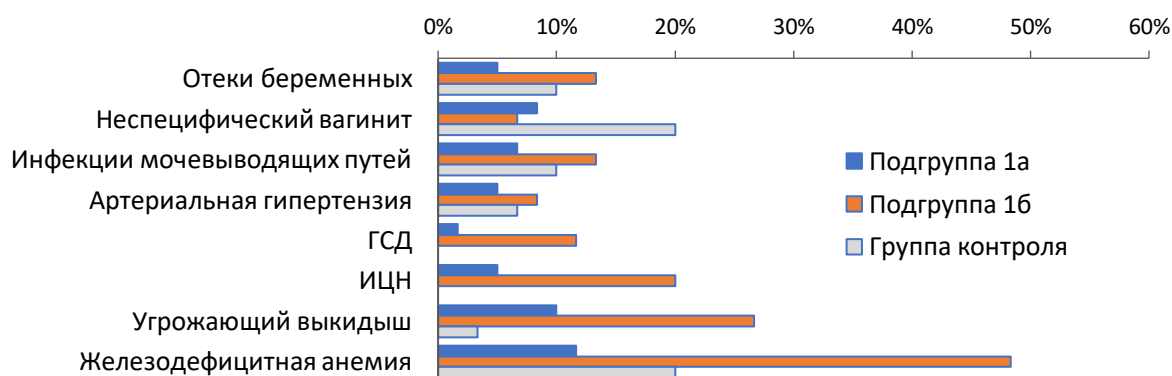


Рисунок 5 – Осложнения II триместра беременности

Сывороточный уровень мочевой кислоты пациенток 1а подгруппы и здоровых беременных женщин не выходил за пределы референтных значений: средний уровень мочевой кислоты составил $216,1 \pm 25,0$ и $314,7 \pm 75$ мкмоль/л соответственно. В подгруппе 1б этот параметр оставался стабильно на верхней границе нормы. Кроме того, в процессе наблюдения был зарегистрирован статистически достоверный прирост данного показателя ($p < 0,05$): с $314,7 \pm 27,5$ мкмоль/л в первом триместре беременности, до $330,1 \pm 14,6$ мкмоль/л во втором триместре и до $391,8 \pm 12,3$ мкмоль/л в сроке 34-36 недель. Проводимая гипоурикемическая терапия позволила не допустить высокий прирост эндотелиотоксичной мочевой кислоты.

Кроме того, обнаружено статистически значимое прогрессивное нарастание сывороточной концентрации гомоцистеина (показателя, свидетельствующего о наличии дисфункции эндотелия) у обследованных пациенток в подгруппе 1б по мере увеличения срока гестации. Из **Таблицы 3** видно, что уровни гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови выше у пациенток 1б подгруппы, начиная с первого триместра беременности. Наименьшие уровни ГЦ в сыворотке крови выявлены у пациенток подгруппы сравнения 1а и у беременных группы контроля. Во II и III триместрах, сохранилась аналогичная тенденция к повышению уровня гомоцистеина в 1б подгруппе (с $8,3 \pm 0,5$ мкмоль/л в I триместре, до $8,7 \pm 0,4$ и $9,8 \pm 0,4$ во II и III триместрах, в подгруппе беременных 1а и группе контроля не отмечена тенденция к повышению гомоцистеина, различия в его концентрации были статистически недостоверны.

Таблица 3 – Средние значения уровней мочевой кислоты и гомоцистеина в сыворотке крови обследованных женщин в I, II и III триместрах

Исследуемые показатели	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			группа контроля (n=30)		
	Триместр								
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Мочевая кислота, мкм/л	$229,3 \pm 8,2$	$244,0 \pm 7,8$	$219,5 \pm 5,9$	$328,6 \pm 8,5$	$336,5 \pm 4,2$	$393,6 \pm 2,8,6$	$212,4 \pm 4,1$	$203,6 \pm 14,7$	$239,5 \pm 20,6$
Гомоцистеин, мкмоль/л	$6,5 \pm 0,5$	$6,0 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,4$	$8,3 \pm 0,5$	$8,7 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,6$

Нами была отслежена динамика показателей жирового обмена. Уровни триглицеридов (как еще один из маркеров дисфункции эндотелия) в сыворотке в подгруппах беременных и группе сравнения также достоверно различались на раннем и позднем сроке гестации (**Рисунок 6**). В I триместре беременности в подгруппе 1б уровень триглицеридов составлял $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л по сравнению с $1,4 \pm 0,3$ ммоль/л в подгруппе 1а, однако оба значения укладывались в диапазон нормы. Во II триместре имелась незначительная тенденция к росту триглицеридов в подгруппе 1б с $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л до $2,0 \pm 0,2$ ммоль/л. В III триместре беременности разница в концентрации триглицеридов в группах исследования была наиболее показательна: уровень триглицеридов был достоверно выше у беременных 1б подгруппы – $2,6 \pm 0,2$ ммоль/л по сравнению с $1,5 \pm 0,2$ ммоль/л в подгруппе 1а.

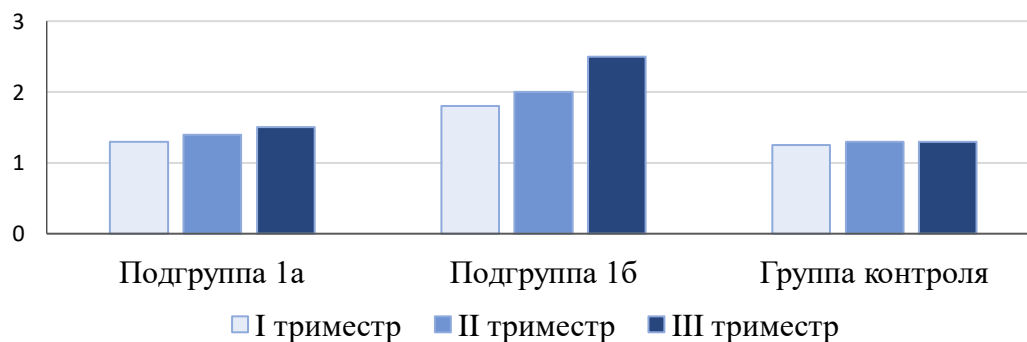


Рисунок 6 – Средние значения уровней триглицеридов в сыворотке крови обследованных женщин в I, II и III триместрах

В I триместре беременности ГСД был выявлен у 2 (3,3%) беременных 1а подгруппы (хотя индекс НОМА-IR за пределы нормы выходил только в единичных случаях), у 11 (18,3%) беременных 1б подгруппы (индекс НОМА-IR выше нормы в подавляющем большинстве), у 1 (3,3%) беременной из группы контроля (индекс НОМА-IR в норме). Все беременные с выявленным ГСД были проконсультированы у эндокринолога. Коррекция гипергликемии была осуществлена путем модификации пищевого поведения без инсулинотерапии. Пациентки вели дневники, в которых отмечали уровни гликемии натощак, до и через час после приема пищи, что, по нашему мнению, - эффективная мера мотивации и контроля.

При анализе уровня глюкозы натощак в сыворотке крови у беременных исследуемых групп отмечено достоверное различие: в подгруппе 1а и контрольной группе средняя концентрация глюкозы в I–III триместре составила $4,6 \pm 0,3$ ммоль/л и $4,5 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно, при этом индекс НОМА-IR ни у одной беременной не превысил нормальные показатели, тогда как в подгруппе 1б показатели глюкозы и индекса инсулинорезистентности были значимо выше (Таблица 4, Рисунок 7). Рост индекса НОМА был характерен с увеличением срока гестации, однако ни в 1а подгруппе, ни в группе контроля показатель не выходил за референтный интервал, тогда как в подгруппе 1б – составил $3,21 \pm 0,38$, начиная с I триместра беременности.

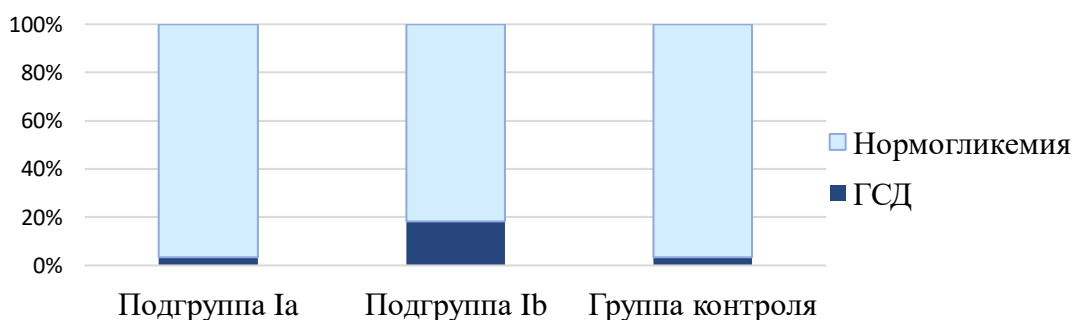


Рисунок 7 – Распределение пациенток с впервые выявленным ГСД

Таблица 4 – Средние значения уровней глюкозы и инсулина в сыворотке крови, а также усредненное значение индекса НОМА обследованных женщин в I, II и III триместрах

Исследуемые показатели	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			группа контроля (n=30)		
	Триместр								
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Глюкоза крови, ммоль/л	$4,6 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,3$
Инсулин, мкЕд/л	$7,0 \pm 1,1$	$9,8 \pm 1,1$	$12,3 \pm 1,5$	$14,4 \pm 1,3$	$15,5 \pm 1,3$	$16,8 \pm 1,6$	$7,0 \pm 1,4$	$9,4 \pm 1,6$	$9,2 \pm 1,9$
Индекс НОМА	$1,44 \pm 0,24$	$1,95 \pm 0,20$	$2,65 \pm 0,21$	$3,21 \pm 0,38$	$3,38 \pm 0,21$	$3,73 \pm 0,47$	$1,37 \pm 0,30$	$1,98 \pm 0,36$	$1,88 \pm 0,39$

Ввиду большого числа литературных данных, указывающих на неопровержимое участие витамина D в патогенезе изучаемого заболевания и в механизмах формирования и развития беременности, мы сочли целесообразным провести оценку статуса витамина у пациенток изучаемых групп. Был измерен уровень 25-гидроксикальциферола в плазме крови. Гиповитаминоз D был определен у 30% пациенток подгруппы 1а, 85% - подгруппы 1б и 33,3% - группы контроля (**Рисунок 8, Таблица 5**). Обратная зависимость между статусом витамина D и метаболическими показателями, а также связь гиповитаминоза с гестационными осложнениями подчеркивают необходимость коррекции дефицита и недостаточности.

Таблица 5 – Средние значения уровней фолиевой кислоты и витамина D у обследованных женщин в I, II и III триместрах

Исследуемые показатели	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			группа контроля (n=30)		
	Триместр								
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Фолаты нг/мл	10,6± 0,5	2,1± 0,8	11,9± 0,5	3,8± 0,3	5,6± 0,5	7,7± 0,6	5,4± 0,4	7,9 0,6	9,6± 0,8
Витамин D нг/мл	32,0± 4,8	32,8± 3,1	32,2± 2,8	22,2± 4,3	25,3± 2,8	27,6± 2,4	27,6± 2,4	28,2± 2,2	30,7± 1,9

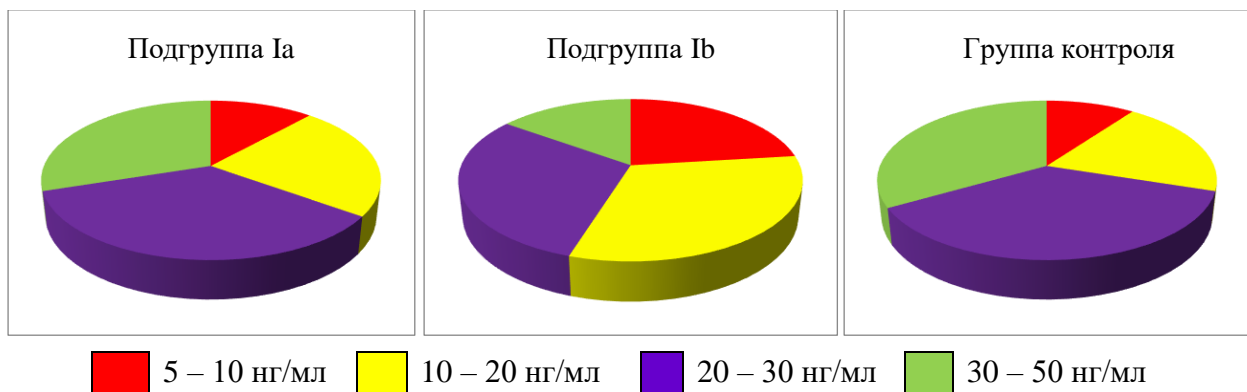


Рисунок 8 - Распределение обследованных женщин по уровню насыщения организма витамином D

Интерес представляет выявленная корреляционная взаимосвязь между витамином D, фолиевой кислотой и инсулином у обследованных беременных (**Рисунок 9**).

Показатели беременных подгруппы 1б демонстрируют выраженный тренд низкой концентрации фолиевой кислоты и витамина D в сыворотке крови с повышением уровня инсулина, и наоборот повышение уровня фолатов и витамина D и снижение уровня инсулина (подгруппа 1а и контрольная группа).

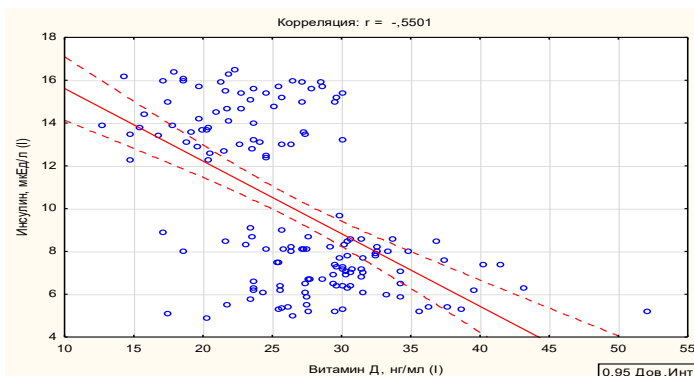


Рисунок 9 – Корреляционная взаимосвязь между витамином D, фолатами и инсулином сыворотки крови у обследованных беременных

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет главенствующую роль в формировании и развитии плаценты, стимулируя васкулогенез и ангиогенез. Избыточная его выработка свидетельствует о запуске компенсаторных механизмов организма в ответ на гипоксию, возникшую вследствие недостаточной перфузии. Среднее значение уровней VEGF у пациенток подгруппы 1б составило $67,66 \pm 1,79$ пг/мл, в подгруппе 1а – $52,69 \pm 4,78$ пг/мл, в группе контроля – $28,98 \pm 3,46$ пг/мл (норма 2,5 – 42,6 пг/мл). У пациенток с СПКЯ, чья беременность завершилась неблагоприятно – неразвивающейся беременностью, было выявлено чрезмерное увеличение концентрации VEGF - в 3,6 раз, по сравнению со средним значением контрольной группы.

Скрининговый ультразвуковой контроль, который был проведен в сроках 20-24 и 30-33 недель, обязательно включал в себя оценку скоростных параметров кровотока в маточных артериях и сосудах фетоплацентарного комплекса, изучение состояния плаценты и подсчет индекса амниотической жидкости, тщательное выполнение фетометрии. Дополнительные ультразвуковые исследования выполнялись по показаниям. Анализ фетометрических показателей продемонстрировал статистически значимое ($p < 0,05$) отставание размеров окружности живота по отношению к длине бедренной кости в сроках беременности 20-24 недели у 12 пациенток (25,5%) подгруппы 1б, у 5 пациенток подгруппы 1а (8,9%), группе контроля асимметричной формы задержки развития плода не было выявлено.

На основании результатов ультразвуковой фетометрии определялась степень задержки развития плода: в группе контроля случаев задержки не было; в 1а подгруппе задержка развития плода 1 степени диагностирована у 5 пациенток, в 1б подгруппе задержка развития плода 1 степени выявлена у 6 женщин, 2 степени — у 4, 3 степени — у 2. В подгруппах 1а и 1б выявлено наибольшее количество случаев отставаний в развитии (5 и 12 соответственно), но в подгруппе 1б их количество превышало в 2,4 раза. В то же время мы зарегистрировали статистически достоверные различия между 1а и 1б подгруппами в отношении степени тяжести задержки развития. Вышеприведенные результаты свидетельствуют об эффективности проведенной предгравидарной комплексной терапии в 1а подгруппе: к срокам 30-34 недели фетометрические показатели находились в пределах референтных значений, тогда как в 1б подгруппе протоколы ультразвуковых исследований свидетельствовали о сохранении задержки развития у 12 плодов.

Степень зрелости плаценты оценивали по критериям P. Grannum et al. (1979), основанной на выявлении характерных изменений в хориальной мембране, паренхиме плаценты и базальном слое, начиная с 26 недель беременности. У всех беременных из контрольной группы степень зрелости плаценты была I степени, что соответствовало норме. Полученные данные о степени зрелости плаценты в 1б подгруппе подтверждают неблагоприятное влияние измененных метаболических процессов при СПКЯ на течение беременности: в сроке 30-33 недель II и III степень зрелость плаценты выявлена у 38 пациенток, что составило 80,8%. В 1а подгруппе, где проводилась терапия до беременности, II и III степень зрелость плаценты была диагностирована в достоверно меньшем количестве случаев (у 18 (32,14%) беременных), что является прогностически благоприятным, поскольку преждевременное появление более «зрелых» стадий плаценты ухудшает перинатальные исходы.

Степень гемодинамических нарушений определяли при помощи классификации Стрижакова А.Н. и соавт. (1989). Были установлены значимые нарушения в маточноплацентарном и плодовоплацентарном кровообращении (МППК) у пациенток с СПКЯ. Данная тенденция сохранялась во 1а и 1б подгруппах на протяжении всего срока гестации: в 1а подгруппе I степень нарушения МППК диагностирована у 5 (8,9%) беременных, II степень нарушения МППК выявлена у 2 (3,5%), что статистически достоверно ниже по сравнению с 1б подгруппой, где наблюдалось увеличение количества беременных с I степенью нарушения МППК до 9 (19,1%) и II степенью нарушения МППК до 7 (14,8%). При этом в 1а подгруппе отмечено большее количество случаев с более легкой степенью нарушения МППК 5 (8,9%), а в подгруппе 1б преобладала II степень, и она составила 6 из 9 случаев.

Кардиотокографию проводили с 28 недель гестации с целью оценки функционального состояния плода в антенатальном периоде. Интранатально фетальный мониторинг проводили в непрерывном режиме.

Оценку сердечной деятельности плода проводили согласно шкале Fischer W. (1976) в модификации Савельевой Г.М. По совокупности данных кардиотокографии состояние сердечной деятельности плодов было оценено в 8-9, 6-7, 4-5, 4 и менее баллов.

Отмечены статистически достоверные различия между контрольной группой 1а и 1б подгруппами ($p < 0,05$) в сроках беременности 32-34 и 36-38 недель. В сроках гестации 32-34 нед. функциональное состояние плода оценено в контрольной группе в $9,3 \pm 0,4$ балла, в 1а подгруппе в $8,7 \pm 0,3$ балла, в 1б подгруппе в $6,3 \pm 0,4$ балла (что свидетельствовало о начальных изменениях состояния плода). В сроках беременности 36-38 нед. в контрольной группе количество баллов составило $9,1 \pm 0,4$, в 1а подгруппе в $7,9 \pm 0,4$ балла, в 1б подгруппе в $4,9 \pm 0,4$ (что свидетельствовало о серьезных изменениях состояния плода).

У беременных 1б подгруппы с количеством 5 и менее баллов улучшения показателей кардиотокограмм добиться не удалось, несмотря на проводимую терапию. Была лишь отмечена тенденция к замедлению дальнейшего ухудшения состояния плода ($6,3 \pm 0,4$ баллов в сроке беременности 32-34 нед. и $4,9 \pm 0,3$ в сроке 36-38 нед.). В связи с декомпенсацией состояния плода 5 (10,6%) пациенток были экстренно досрочно родоразрешены путем операции кесарева сечения. Проведение профилактических мероприятий в 1а подгруппе в период «нулевого триместра»

способствовало значительному снижению частоты возникновения задержки развития плода и фетоплацентарной недостаточности по сравнению с 1б подгруппой.

Развитие и течение преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности прямо взаимосвязаны. Фетоплацентарная недостаточность выявлялась с большей частотой 38 (80,8%) в 1б подгруппе, чем в 1а подгруппе 12 (28,5%), что объяснялось неблагоприятным влиянием экстрагенитального фона. Различия между указанными группами были статистически достоверными.

Течение беременности во всех группах сопровождали такие осложнения, как преэклампсия разной степени тяжести, задержка развития плода, фетоплацентарная недостаточность, что потребовало проведения лечебных мероприятий в условиях стационара.

Полученные данные показали, что минимальный средний срок беременности на момент родоразрешения был в 1б подгруппе — $35,4 \pm 1,2$ нед. (от 32 до 37,3 нед.), в отличие от соматически здоровых пациенток контрольной группы ($39,1 \pm 0,8$ нед. от 38 до 41 нед.) и беременных 1а подгруппы ($37,6 \pm 1,2$ нед., от 37 до 40 нед.). Как показывают полученные данные, эффективность проведенного лечения на этапе планирования беременности в 1а подгруппе была очевидной: срок беременности до родоразрешения удалось статистически достоверно пролонгировать до 37 до 40 нед. по сравнению с пациентками в 1б подгруппы от 32 до 36,7 нед. ($p < 0,05$). При этом в контрольной группе и 1а подгруппе досрочное родоразрешение не проводилось. В 1б подгруппе оно проведено 5 пациенткам (10,6%).

Основными показателями к досрочному родоразрешению в 1б подгруппе было нарастание тяжести преэклампсии и прогрессивное ухудшение состояние беременной (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты). Это требовало немедленного родоразрешения, что и объясняет довольно высокую частоту кесаревых сечений в 1б подгруппе. Данные наблюдения свидетельствуют о статистически достоверно ($p < 0,05$) более высокой частоте кесаревых сечений в 1б подгруппе 20 (42,5%) пациенток, по сравнению со 1а подгруппой 11 (19,6%) пациенток и с беременными контрольной группы 4 (13,7%).

Основными показаниями для кесарева сечения были: аномалии родовой деятельности в 1б подгруппе 4 (20%), в 1а – 2 (18%), 1 (25%) в группе контроля, тяжелая форма преэклампсии в 1б подгруппе 3 (15%), острая гипоксия плода в 1б подгруппе 6 (30%), в 1а – 3 (27,2%), ПОНРП в 1б подгруппе 2 (10%), клинический узкий таз в 1б подгруппе 2 (10%), в 1а – 2 (18,8%), в группе контроля 2 (50%), ЗРП в 1б подгруппе - 3 (15%), тазовое предлежание в 1а – 4 (36,6%), в группе контроля - 1 (25%). Данный анализ свидетельствуют о статистически достоверно ($p < 0,05$) более высокой частоте кесаревых сечений в 1б подгруппе по причине тяжелой формы преэклампсии, острой гипоксии плода, ПОНРП, ЗРП.

В контрольной группе родилось 29 детей; в 1а подгруппе — 56, в 1б подгруппе — 47 детей. В контрольной группе все новорожденные были доношенными, а в подгруппе 1а и 1б количество рожденных недоношенных детей составило 4 (7,14%) и 14 (29,7%) детей соответственно (**Рисунок 10**).

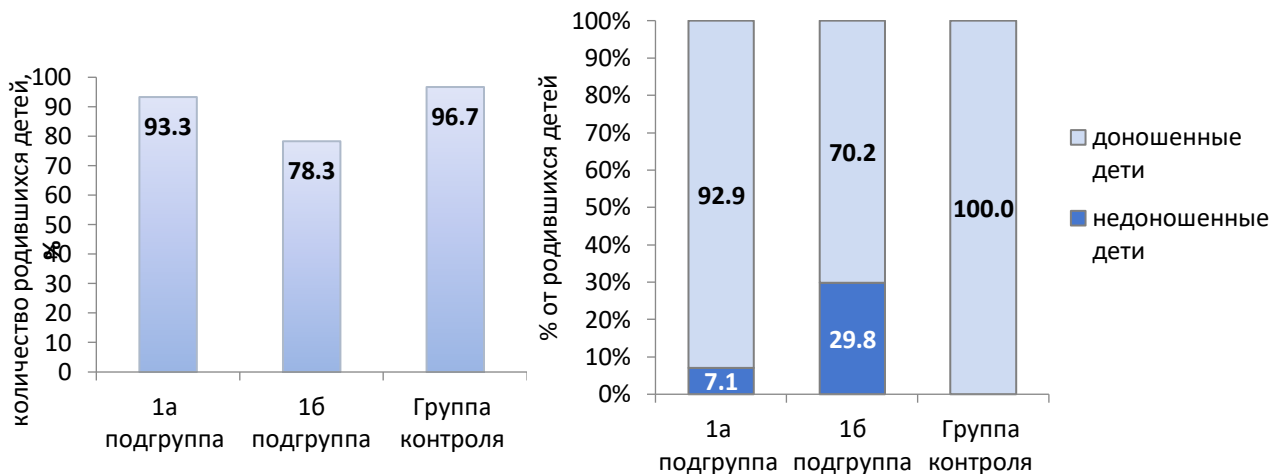


Рисунок 10 – Показатели доношенности новорожденных

Оценка фетометрические параметры новорожденных продемонстрировала наименьшие показатели у новорожденных в 1б подгруппе, матери которых не получали терапию на этапе планирования беременности: масса тела новорожденных составила $2837,6 \pm 241,2$ г (2543,4-3045,7), рост $47,6 \pm 2,2$ (45,4-49,8), что обусловлено значительным количеством случаев недоношенности и довольно высокой частотой диагностики в данной группе ЗРП. В подгруппе 1а масса тела новорожденных составила $3263,6 \pm 215,6$ г (3048 -3479,2), рост $49,4 \pm 1,8$ (47,6-51,2), в группе контроля $3312,4 \pm 178,2$ г (3490,6-3134,2), рост $51,3 \pm 2,3$ (49-53,6). В 1а подгруппе, где проводилась терапия «нулевого триместра», фетометрические параметры были значимо лучше, чем в 1б подгруппе. Полученные результаты свидетельствуют о том, что беременность, на фоне некомпенсированных метаболических нарушений, может приводить к рождению недоношенных маловесных детей. Терапия «нулевого триместра», позволяет улучшить весоростовые показатели, приблизив их к группе здоровых беременных.

Оценка состояния детей при рождении была проведена при помощи шкалы Апгар: в контрольной группе на 1-й минуте оценка по шкале Апгар составила $7,7 \pm 0,4$ балла, на 5-й минуте $8,4 \pm 0,2$ балла; в 1а подгруппе на 1 минуте $7,3 \pm 0,2$ и $7,9 \pm 0,4$ на 5 минуте, в 1 б подгруппе $6,4 \pm 0,5$ и $7,1 \pm 0,2$ соответственно. Данные проведенной оценки по шкале Апгар свидетельствуют о том, что состояние новорожденных на 1 минуте в 1б подгруппе было достоверно хуже, чем в контрольной группе и в подгруппе 1а. Все новорожденные контрольной группы были переведены из родильного зала в отделение новорожденных. В отделение реанимации и интенсивной терапии были переведены в 1б подгруппе 11 (23%) детей из 47, в 1а подгруппе — 4 (7,14%) ребенка из 56. Переводы новорожденных в реанимационное отделение были обусловлены недоношенностью, наличием задержки развития, острой дыхательной недостаточности, повреждением центральной нервной системы, что требовало динамического наблюдения за состоянием детей и оказания реанимационных мероприятий. Искусственная вентиляция легких с 1-й минуты жизни проводилась 2 новорожденным (4,2%) в 1б подгруппе, Средняя продолжительность искусственной вентиляции составила $4,7 \pm 0,8$ суток. Максимальная потеря массы тела у детей в контрольной группе и в

подгруппе 1а состоялась в первые 3-4 дня жизни, что соответствовало физиологической норме. В 1б подгруппе снижение массы тела было более выраженным и длительным и не завершилось к 5 дню жизни, что свидетельствовало о несовершенстве адаптационных и компенсаторных механизмов новорожденных данной группы.

Иммуногистохимическое исследование децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью, сформировавшейся на фоне СПКЯ продемонстрировало различия в количестве, функциональной активности и протеазном профиле тучных клеток в подгруппах основной группы и группе контроля. В подгруппе 1б установлено в 6,25 раз большее число активно дегранулирующих тучных клеток (**Рисунок 11**), тогда как в подгруппе 1а – только в 2,25 раз, что может быть обусловлено и самим фактом неразвивающейся беременности, степень дегрануляции выражена не значимо.

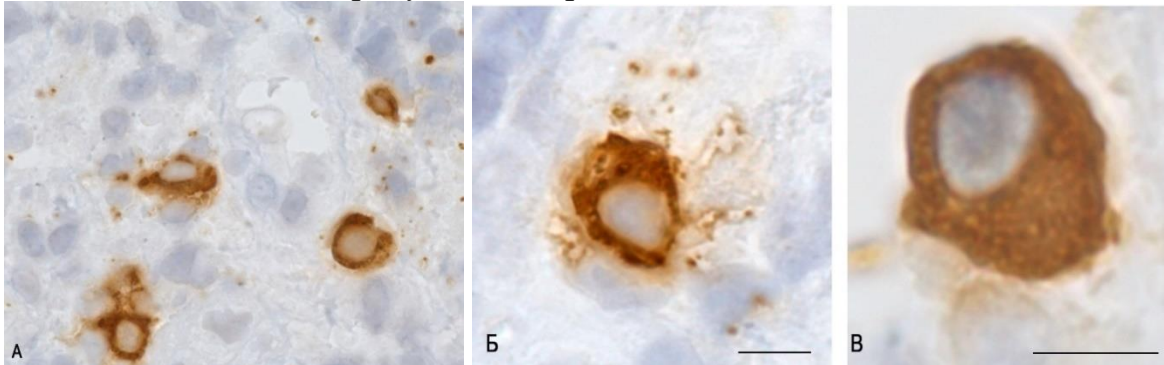


Рисунок 11 - Триптаза-позитивные клетки эндометрия подгруппы 1б
 Фиксация: 10% нейтральный формалин Методика: иммуногистохимическое окрашивание триптазы. Шкала = 5 мкм. А – Локальное скопление тучных клеток, секреция отдельных гранул, которые в большом количестве расположены во внеклеточном матриксе эндометрия. Б – секреция триптазы во внеклеточный матрикс. В – высокая экспрессия триптазы в тучной клетке.

Кроме того, было установлено различное процентное соотношение протеаз тучных клеток: в подгруппе 1б число клеток, экспрессирующих химазу, выше в 3,63 раза в сравнении с группой контроля и в 1,58 – по сравнению с подгруппой 1а, а также клеток с одновременной экспрессией обеих протеаз: в 4,56 и в 1,93 раз соответственно. Высокое содержание обеих протеаз в одной клетке представлено на **Рисунке 12**.

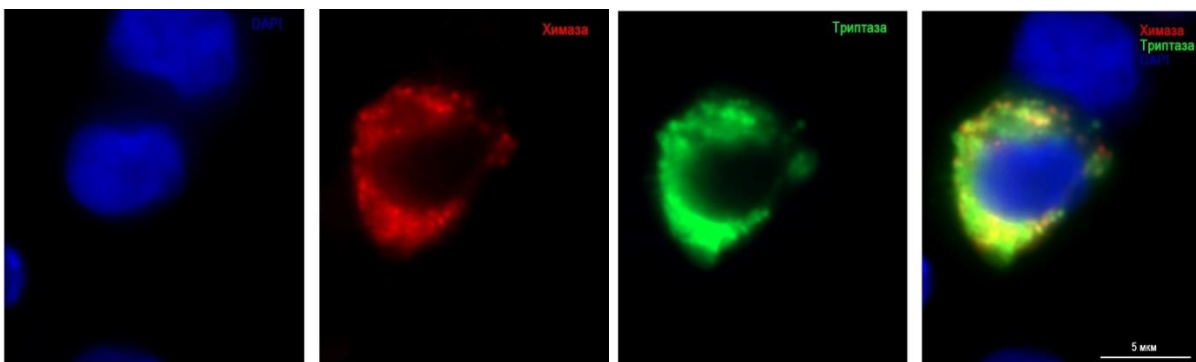


Рисунок 12 - Протеазный профиль тучных клеток эндометрия женщин подгруппы 1б. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: множественное иммуномаркирование триптазы и химазы. Тучная клетка обладает высоким содержанием как триптазы, так и химазы.

Таким образом, метаболические нарушения при СПКЯ могут отражаться на популяции иммунокомпетентных клеток децидуальной ткани, однако, ввиду небольшой выборки, необходимо проведение дальнейших исследований в данном направлении. В результате исследования сформулированы следующие теоретические выводы и сформулированы практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. Беременность у пациенток с некомпенсированным СПКЯ протекает иначе чем с компенсированным СПКЯ и характеризуется высокой частотой гестационных и перинатальных осложнений, формирование которых зависит от выраженности метаболических нарушений и наличия соматической патологии ($p < 0,05$). Частота встречаемости осложнений беременности при некомпенсированном СПКЯ увеличивается в 2,8 раза ($p < 0,05$), замершей беременности – в 3,1 раза ($p < 0,05$), преждевременных родов — в 2,9 раза ($p < 0,05$), по сравнению с беременными с компенсированным СПКЯ.

2. У беременных с некомпенсированным СПКЯ отмечен высокий уровень VEGF в первом триместре беременности. Повышенная экспрессия VEGF говорит об аномальной ангиогенной активности, вызванной недостаточной перфузией, что является ранним маркером гипоксии. Метаболическое программирование в предгравидарном и эмбриональном периоде развития у беременных исследуемых групп характеризуется высокой частотой встречаемости дефицита витамина D (в 2,1 раз выше ($p < 0,05$) в подгруппе 1б и контрольной группе чем в подгруппе 1а), низким уровнем фолиевой кислоты, высоким уровнем инсулина в подгруппе 1б. У беременных с некомпенсированным СПКЯ имеется обратная корреляционная связь между уровнем 25(OH)D, фолиевой кислотой, инсулином.

3. При неразвивающейся беременности, произошедшей на фоне метаболически некомпенсированного СПКЯ, содержание тучных клеток в децидуальной ткани возрастает в 6,25 ($p < 0,05$) раз по сравнению с группой контроля, степень их дегрануляции максимальна, возрастает удельный вес химаза-позитивных клеток, тогда как при неразвивающейся беременности на фоне отсутствия метаболических нарушений количество тучных клеток в децидуальной ткани выше всего в 2,25 раз ($p < 0,05$), дегрануляция и изменение соотношения протеаз выражены незначительно ($p < 0,05$). Максимальная дегрануляция протеаз может выступать одним из звеньев патогенеза тромбообразования при неразвивающейся беременности.

4. СПКЯ откладывает отпечаток на личном портрете пациенток: высокий уровень невротизации в 1б подгруппе был определен в 1,4 раза чаще ($p < 0,05$), по сравнению с подгруппой 1а, и в 3,9 раз ($p < 0,05$) – по сравнению с группой контроля. Максимальные показатели личностной тревожности на этапе

реализации фертильности и ранних сроках беременности были установлены в основной группе ($p < 0,05$), при этом высокий уровень тревожности у беременных с некомпенсированным СПКЯ выше в 4,7 раз, умеренного – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Беременные с СПКЯ, получавшие комплексную предгравидарную подготовку с адекватным мониторингом беременности с первого дня задержки менструации, демонстрируют лучшие показатели, характеризующие их психоэмоциональный статус.

5. Клиническими характеристиками беременности с некомпенсированным СПКЯ являются более частое развитие преэклампсии (28,3%), гестационного сахарного диабета (31,7%), угрозы преждевременных родов (11,7%), ранней и прогрессирующей фетоплацентарной недостаточности со снижением массоростовых показателей новорожденного (20%). Одним из звеньев патогенеза хронической фетоплацентарной недостаточности являются последствия развития дисфункции эндотелия в виде измененного кровотока, проявляющегося тромбозом, кровоизлияниями и некрозами в базальной децидуальной пластинке. Необходимость искусственной вентиляции легких и других реанимационных пособий новорожденным увеличивается в 8 раз ($p < 0,001$). Лабораторными характеристиками беременности с некомпенсированным СПКЯ являются достоверно большие показатели маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления: гомоцистеина, триглицеридов, мочевой кислоты ($p < 0,05$). Благоприятное завершение беременности зависит от степени компенсации СПКЯ.

6. Выявленные клинико-лабораторные особенности и морфофункциональные изменения в децидуальной ткани, позволяют разработать новые подходы к лечебным и профилактическим мероприятиям на этапе «нулевого триместра» у пациенток с СПКЯ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании беременности, оценке риска неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с СПКЯ необходимо учитывать стадию компенсации метаболического статуса, наличие исходной соматической патологии, а также акушерский анамнез.

2. В прогнозировании осложнений беременности при СПКЯ в качестве дополнительного критерия следует использовать определение уровней витамина D, гомоцистеина, инсулина.

3. Рекомендован мультидисциплинарный подход к лечению пациенток с дерматологическими проявлениями СПКЯ с привлечением дерматологов и психотерапевтов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций

1. Влияние нарушений вагинального биоценоза на популяцию тучных клеток децидуальной ткани в первом триместре беременности / В. В. Енькова, Е. В. Енькова, О. В. Хоперская, О. В. Гайская, Д. А. Атякшин, Е. Я. Сенцова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 76-82.

2. Особенности видового состава и функциональной активности тучных клеток в децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью и синдромом поликистозных яичников / В. В. Енькова, О. В. Хоперская, Е. В. Енькова, А. А. Олина, Л. А. Новикова // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 107-117.

3. Участие 25(ОН)D, мелатонина и тучных клеток в патогенетических механизмах неразвивающейся беременности при синдроме поликистозных яичников / В. В. Енькова, О. В. Хоперская, Е. В. Енькова, А. А. Олина, Е. В. Киселева // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 26–30.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций, тезисы докладов

4. Енькова, В. В. Особенности биохимического и гормонального статуса у пациенток с акне / В. В. Енькова, Л. А. Новикова, Е. В. Енькова // Материалы XXIII Всероссийского съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием. – Воронеж: Истоки, 2017. – С. 2590-2592.

5. Беременность при СПКЯ: особенности течения и отдаленные результаты / В. В. Енькова, Е. В. Енькова, Е. В. Киселева, О. В. Хоперская, Е. Я. Сенцова // Научный диалог: вопросы медицины: сборник научных трудов по материалам XXII международной научной конференции. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 18-22.

6. Синдром поликистозных яичников, современный взгляд на проблему / В. В. Енькова, О. В. Хоперская, Е. В. Енькова, Е. Я. Сенцова, Е. В. Киселева // Журнал естественнонаучных исследований. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 29–35.

7. Дерматологические аспекты синдрома поликистозных яичников в первом триместре беременности / В. В. Енькова, О. В. Хоперская, А.А. Олина, Е. В. Донцова // Журнал естественнонаучных исследований. – 2020. – №80. – С. 3-9.

8. Порядок оказания медицинской помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями: учебное пособие / В. В. Енькова, Е. В. Енькова, Е. В. Киселева, Н. В. Хороших, А. В. Хатунцев. – Воронеж, 2020. – 67 с.

ЕНЬКОВА ВАЛЕРИЯ ВАДИМОВНА
БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ.
ИСХОДЫ ДЛЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 16.09.2020. Формат 60×84/16.

