

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 618.3:616.36-008.8]-06-084(043.3)

**Бик-Мухаметова
Янина Игоревна**

**МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ
И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН
С ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ БЕРЕМЕННЫХ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск, 2023

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Захаренкова Татьяна Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Официальные оппоненты: **Арестова Ирина Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Хворик Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Оппонирующая организация: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

Защита состоится 18 октября 2023 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; e-mail: uchsovet@bsmu.by; тел: (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан _____ сентября 2023 года

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.01,
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н.Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ) является наиболее частым заболеванием печени, возникающим на фоне беременности, родов и в раннем послеродовом периоде [Полунина Т. Е., 2020; Chacko K., 2017]. На данном этапе развития медицинской науки и практики этиология и патогенез данного заболевания остаются до конца не изучены [Pusl T., 2007; Geenes V., 2009]. Диагноз основывается на клинической картине, особенно на наличии кожного зуда с ухудшением показателей функции печени и повышением уровня желчных кислот (ЖК) в сыворотке крови [Hañçerlioğullari N. et al., 2015; Majewska A. et al., 2019]. Заболевание развивается во второй половине беременности, преимущественно в третьем триместре [Успенская Ю. Б., 2017; Keitel V., 2016]. Симптомы заболевания проходят спонтанно после родов в течение 2–4 недель [Богуславская Н. Ю., 2017]. ВПХ относительно «доброкачественная» патология для самой женщины, не имеющая отдаленных последствий для ее здоровья [Diken Z., 2014]. В то же время у этих женщин нередко наблюдается осложненное течение беременности, и ВПХ отрицательно влияет на здоровье плода и новорожденного. Среди акушерских и перинатальных осложнений, возникающих на фоне ВПХ, наиболее часто наблюдаются преждевременные роды (ПР), выход мекония в амниотическую жидкость, синдром дыхательного расстройства у новорожденного, антенатальная гибель плода и ранняя неонатальная смертность [Geenes V. et al., 2016; Herrera E. et al., 2014].

Частота ПР у женщин с ВПХ колеблется в широких пределах (30–60% случаев) и значительно превышает общепопуляционную частоту ПР в развитых странах [Diken Z., 2014; Feng Ch. et al., 2018]. В основе патогенеза ПР у женщин с ВПХ предположительно лежит активация синтеза простагландина F_{2α} и повышение чувствительности миометрия к эндогенному окситоцину на фоне увеличения уровня ЖК [Geenes V., 2009].

Мекониальное окрашивание околоплодных вод (МООВ) как один из маркеров антенатального дистресса плода развивается в 16–58% случаев ВПХ [Diken Z., 2014; Feng Ch. et al., 2018]. Выход мекония в амниотическую жидкость повышает перинатальную смертность в 4 раза в сравнении с родами при светлых околоплодных водах. Тяжелым осложнением мекониального окрашивания околоплодных вод является неонатальная аспирация мекония, приводящая к развитию аспирационной

пневмонии и сопровождающаяся неонатальной смертностью в 4–19% случаев [Geenes V. et al., 2016; Козлов П. В., 2019].

Респираторный дистресс-синдром (РДС) у детей, рожденных матерями с ВПХ, развивается в 28,6% случаев, что в два раза превышает среднюю частоту РДС в популяции недоношенных новорожденных [Herraez E. et al., 2014; Козлов П. В., 2019]. РДС является непосредственной причиной неблагоприятного неонатального исхода в 30-50% случаев [Herraez E. et al., 2014; Козлов П. В., 2019]. В основе патогенеза развития РДС на фоне повышения уровня ЖК изучается изменение активности фосфолипазы А2 в альвеолах плода и новорожденного и вероятность формирования относительной несостоятельности сурфактанта, в том числе, у доношенных новорожденных от матерей с ВПХ [Geenes V., 2009; Козлов П. В., 2019].

В настоящее время для патогенетического лечения ВПХ используют лекарственные средства, содержащие урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) [Geenes V., 2009; Козлов П. В., 2019]. Эффективность применения УДХК для профилактики акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ВПХ имеет слабый уровень доказательности [Козлов П. В., 2019].

Таким образом, дифференцированный подход к обследованию и ведению женщин с ВПХ, обоснованное отнесение их в группу риска акушерских и перинатальных осложнений, оптимизация срока и метода родоразрешения, позволят снизить перинатальную заболеваемость и смертность, уменьшить экономические затраты на диагностику и лечение гестационных осложнений, обусловленных ВПХ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами) и темами:

Диссертационное исследование выполнено в 2017–2022 гг. в соответствии с утвержденным планом научно-исследовательской работы учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Научно-исследовательская работа соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг. (Указ Президента Республики Беларусь № 166 от 22.04.2015) и на 2021–2025 гг. (Указ Президента Республики Беларусь № 156 от 07.05.2021) и Государственным программам «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 гг.

(постановление Совета Министров Республики Беларусь № 200 от 14.03.2016) и на 2021–2025 гг. (постановление Совета Министров Республики Беларусь № 28 от 19.01.2021).

Работа проводилась в рамках инициативной межкафедральной научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП и кафедры педиатрии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» по теме «Разработать и внедрить в клиническую практику метод медицинской профилактики акушерских, перинатальных и младенческих осложнений при внутрипеченочном холестазах беременных» (№ государственной регистрации 20200378 от 25.03.2020, сроки выполнения работы — 01.01.2020–31.12.2021).

Цель исследования: разработать метод медицинской профилактики акушерских и перинатальных осложнений у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных, основанный на выявлении ранних доклинических предикторов и дифференцированном подходе к ведению беременности и родоразрешению.

Задачи исследования:

1. Определить факторы, влияющие на развитие внутрипеченочного холестаза беременных, особенности течения беременности, родов, послеродового периода у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных и раннего неонатального периода у их новорожденных.

2. Выявить клиничко-лабораторные показатели течения внутрипеченочного холестаза беременных, определяющие развитие акушерских и перинатальных осложнений, оценить роль оксидативного стресса и изменений цитокинового статуса.

3. Оценить морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса при внутрипеченочном холестазе беременных и его акушерских и перинатальных осложнениях.

4. Разработать патогенетически обоснованный метод определения вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений при внутрипеченочном холестазе беременных и дифференцированный подход к ведению и родоразрешению женщин с внутрипеченочным холестазом беременных для снижения частоты этих осложнений.

Объект исследования: пациентки с ВПХ и их новорожденные; беременные женщины, роженицы и родильницы без клиничко-лабораторных критериев холестаза и их новорожденные.

Предмет исследования: анамнестические данные; течение беременности, родов и послеродового периода; данные биохимического пренатального скрининга, проведенного на сроках 10 6/7–13 6/7 недель беременности (уровень ассоциированного с беременностью белка-А (РАРР-А), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), плацентарного фактора роста (PIGF)); результаты доплерометрии маточных артерий, проведенной на сроках 10 6/7–13 6/7 недель беременности (пульсационный индекс (ПИ)); результаты бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого урогенитального тракта; результаты биохимического исследования крови (концентрации ЖК, общего белка, общего билирубина, холестерина (ХС), аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина, мочевины); результаты спектрофотометрического определения реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты (TBARS) и суммарной концентрации нитрат- и нитрит-ионов в сыворотке крови (NOx); данные иммуноферментного анализа крови для определения провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов 4 и 6 (ИЛ-4 и ИЛ-6); результаты иммуноферментного анализа крови для определения половых гормонов (прогестерон, эстрадиол); результаты гистологического исследования последов, состояние здоровья новорожденных.

Научная новизна

Впервые выявлены значимые анамнестические и биохимические предикторы развития ПР, МООВ и РДС при ВПХ. Определена роль оксидативного стресса в развитии ВПХ и его акушерских и перинатальных осложнений. Выявлены особенности цитокинового статуса у женщин с ВПХ. Изучены морфофункциональные особенности фетоплацентарного комплекса при ВПХ и их место в патогенезе развития акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ВПХ. Разработана модель прогнозирования материнских и перинатальных осложнений для пациенток с ВПХ. Разработан патогенетически обоснованный метод определения вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений при ВПХ и дифференцированный подход к ведению и родоразрешению женщин с ВПХ, приводящий к снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений при поражениях печени во время беременности, родов и послеродовом периоде.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска ВПХ являются избыточная масса тела, заболевания щитовидной железы и желчного пузыря. ВПХ чаще развивается у женщин, чья беременность осложнилась анемией и острыми

респираторными инфекциями. Течение беременности у женщин с ВПХ осложняется ПР в 14,3% и МООВ в 13,6% случаев. У женщин с ВПХ вероятность оперативного родоразрешения в 4 раза выше, а развития дыхательных расстройств у новорожденного в 9 раз выше, чем у женщин без ВПХ.

2. Ранним доклиническим предиктором ВПХ является низкий показатель ПИ в левой маточной артерии в конце первого триместра беременности. При ВПХ наблюдаются более высокие уровни прогестерона крови и TBARS, более низкая суммарная концентрация NOx и дисбаланс цитокинового ответа с низким уровнем ИЛ-6 и ИЛ-4. У пациенток с ПР на фоне ВПХ наблюдаются более низкие концентрации PAPP-A и ХГЧ в конце первого триместра беременности, более низкий уровень прогестерона и высокая активность ЩФ в третьем триместре беременности. МООВ при ВПХ ассоциировано с низким уровнем PlGF, более высокой концентрацией эстрадиола, продуктов перекисного окисления липидов (TBARS) и биохимических показателей холестаза. РДС у детей от женщин с ВПХ возникает на фоне высокой концентрации продуктов перекисного окисления липидов (TBARS), снижения белково-синтетической функции печени с уменьшением концентрации общего белка в сыворотке крови, нарушения созревания ворсин хориона и инволютивно-дистрофических изменений в плаценте в виде отложения фибриноида.

3. Значимыми предикторами ПР при ВПХ являются значение PAPP-A в крови $\leq 0,83$ МоМ и уровень ХГЧ $\leq 0,51$ МоМ в первом триместре беременности; активность ЩФ в крови > 499 Ед/л. Прогностическая модель, включающая данные факторы, позволяет с чувствительностью 100% и специфичностью 97,0% прогнозировать ПР. Существенными предикторами МООВ при ВПХ являются: ВПХ в анамнезе; уровень PlGF в первом триместре беременности $\leq 0,60$ МоМ; уровень креатинина в крови ≤ 71 мкмоль/л; концентрация эстрадиола в третьем триместре $> 27,9$ нмоль/л. Комплексная оценка данных факторов риска позволяет прогнозировать МООВ с чувствительностью 100% и специфичностью 97,9%. РДС у детей, рожденных женщинами с ВПХ, ассоциируется с наличием хронической артериальной гипертензии у женщины, концентрацией общего белка в крови $\leq 76,4$ г/л, уровнем TBARS в сыворотке крови $> 17,32$ мкмоль/л, концентрацией прогестерона в крови ≤ 1743 нмоль/л в третьем триместре и сроком родоразрешения менее 265 дней гестации. Метод определения вероятности развития РДС на

основе этих предикторов позволяет прогнозировать данное осложнение с чувствительностью 85,7% и специфичностью 91,1%.

4. Разработанный метод определения вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений при внутрипеченочном холестазах беременных и дифференцированный подход к ведению и родоразрешению женщин с внутрипеченочным холестазом беременных позволяют на 65,0% снизить риск ПР, на 60,7% – риск МООВ и на 55,0% – риск РДС у новорожденных.

Личный вклад соискателя

Соискателем совместно с научным руководителем выбрана тема диссертации, определена цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования и критерии включения в него пациентов, определен объект исследования, базы и методы исследования клинического материала. Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по теме исследования, разработан алгоритм обследования пациентов, оформлена первичная документация, составлена электронная база данных.

Диссертантом лично осуществлялось первичное обследование, консультирование и ведение пациенток во время беременности, родов и первой недели послеродового периода, оценивались данные соматического и гинекологического анамнеза, особенности течения заболевания и развития осложнений, результаты лабораторного и инструментального обследования.

Исследование проведено на базе УО «Гомельский государственный медицинский университет», ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», УЗ «ГГКБ № 2», УЗ «ГГКБ № 3», У «ГОКБ». Диссертантом лично проводился сбор клинического материала. Определение показателей антиоксидантной системы проводилось совместно с сотрудниками ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси». Определение уровня желчных кислот, концентраций интерлейкинов 4 и 6, уровня половых гормонов проводилось совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Автором лично проведена статистическая обработка полученных результатов и написаны главы диссертации. Результаты исследования и положения, выносимые на защиту, сформулированы совместно с научным руководителем. Практические рекомендации представлены в виде инструкции по применению «Метод определения вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений при поражениях печени во время беременности, родов и послеродовом периоде», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь и внедрены в

практическое здравоохранение и в учебный процесс (8 актов о практическом использовании).

Основные научные результаты, полученные соискателем, отражены в журналах и сборниках научных трудов, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, личный вклад автора – 85% [1–А–7–А]; в сборниках научных статей, материалах международных и республиканских научно-практических конференций, личный вклад автора – 90% [8–А–14–А]; в инструкции по применению, личный вклад автора – 85% [15–А].

Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационной работы были доложены на республиканских научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2016, 2017, 2019, 2020); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидной патологии» (Гомель, 2018); XI Съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности (Минск, 2022).

Опубликованность результатов диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 15 работ общим объемом 7,2 авторского листа, в том числе 7 статей (4,8 авторского листа) в журналах и сборниках научных трудов, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, 7 статей в сборниках научных статей и материалах конференций (1,8 авторского листа), 1 инструкция по применению (0,6 авторского листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из титульного листа, содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, главы с аналитическим обзором литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, списка использованных источников и приложений.

Текст диссертации изложен на 97 страницах, работа иллюстрирована 19 рисунками и 30 таблицами, которые занимают 28 страниц. Список

использованных источников включает 50 русскоязычных работ, 213 работ зарубежных авторов, 15 собственных публикаций и занимает 23 страницы.

В приложениях представлена инструкция по применению и 8 актов о практическом использовании результатов диссертационного исследования, занимающие 14 страниц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное исследование методом сплошной выборки. В основную группу вошли 59 женщин с ВПХ (n=59), в группу сравнения были включены женщины без клинико-лабораторных признаков холестаза (n=30). Критериями исключения из исследования были: многоплодная беременность (O30); тяжелая преэклампсия (O14.1); печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках (K72). Динамическое наблюдение и медицинская помощь беременным женщинам на амбулаторном и стационарном этапе проводились согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17 (Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии») в учреждениях здравоохранения г. Гомеля с 2017 по 2021 гг.

Среди пациенток с диагнозом ВПХ, установленном в сроке менее 259 дней (подгруппа 1 (n=42)), у 6 (14,3%) женщин беременность завершилась преждевременно (подгруппа 1А), а у 36 беременных – родами в срок (подгруппа 1В). Течение беременности и родов у 8 (13,6%) пациенток с ВПХ осложнилось МООВ (подгруппа 2А), а в основную подгруппу 2В (n=51) вошли беременные женщины со светлыми околоплодными водами. У 14 (23,7%) женщин основной группы, течение раннего неонатального периода их новорожденных осложнилось развитием респираторного дистресс-синдрома (подгруппа 3А), а основную подгруппу 3В сформировали 45 женщин с ВПХ, у которых не было дыхательных расстройств у детей (подгруппа 3В).

Проверка адекватности построенных математических моделей прогнозирования выхода мекония в амниотическую жидкость, ПР и развития синдрома дыхательного расстройства у новорожденного проводилась на независимой выборке, состоящей из 51 пациента, поступившего на стационарное лечение в УЗ «ГГКБ №2» с диагнозом ВПХ.

Проверка эффективности метода медицинской профилактики выхода мекония в амниотическую жидкость, ПР и развития синдрома дыхательного расстройства у новорожденного проводилась на независимой выборке, состоящей из 20 беременных женщин, поступивших на стационарное лечение в УЗ «ГГКБ №2» с диагнозом ВПХ.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование беременных женщин одобрено комитетом по биоэтике учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». Получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем беременным проводилось клиническое исследование: изучение акушерско-гинекологического, соматического и анамнеза заболевания, общее клиническое обследование, специальный акушерский осмотр, лабораторное и инструментальное обследование; проводился пренатальный скрининг первого триместра беременности, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого урогенитального тракта; методом иммуноферментного анализа с использованием фотометра вертикального типа Sunrise Tecan (Австрия) проводили определение уровней эстрадиола, прогестерона и концентраций ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови женщин; спектрофотометрически на мультифункциональном микропланшетном ридере «Infinite M200» (Tecan Group Ltd, Швейцария) ферментативным методом проводили определение концентрации реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты (TBARS) и нитрит- и нитрат-ионов (NOx) в сыворотке крови; оценивали морфологические изменения последов гистологическим методом.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ «Statistica 13.2» и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium), база данных составлена в стандартном приложении Excel пакета Microsoft Office 2010, статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Факторы риска ВПХ. Доля женщин с избыточной массой тела в основной группе составила 30,5% и была выше доли беременных с избыточной массой тела в группе сравнения – 10,0% (OR=4,0; 95% CI 1,1–14,7; $p=0,041$). Доля женщин с патологией щитовидной железы в группе с ВПХ составила 49,2% и значимо превышала долю женщин с заболеваниями щитовидной железы в группе сравнения – 23,3% (OR=3,2; 95% CI 1,2–8,5; $p=0,022$). Заболевания желчного пузыря имели место у 27,1% женщин основной группы и отсутствовали у пациенток без ВПХ (OR=23,1; 95% CI 1,3–400,6; $p=0,031$).

Особенности течения беременности, родов и раннего неонатального периода при ВПХ. Течение беременности осложнилось анемией у 78,0% женщин с ВПХ, что имело статистически значимые различия с группой без ВПХ, в которой анемия диагностировалась реже – у 50,0% беременных ($\chi^2=5,975$; $p=0,015$). Острые респираторные инфекции (ОРИ), осложняли течение беременности у 50,8% пациенток основной группы, что почти в два раза превышало частоту ОРИ у женщин группы сравнения – у 26,7% беременных ($\chi^2=3,802$; $p=0,049$). Среди пациенток, у которых клиничко-лабораторные критерии ВПХ появились на сроках менее 259 дней, частота ПР составила 14,3%, в группе сравнения ПР не встречались ($p=0,037$). МООВ имели 13,6% пациенток основной группы и не имели женщины группы сравнения ($p=0,047$). Несвоевременный разрыв плодных оболочек осложнил течение беременности и родов у 27,1% женщин с ВПХ и не встречался в группе сравнения ($OR=23,1$; 95% CI 1,3–400,6; $p=0,031$). Среди пациенток с ВПХ частота оперативного родоразрешения составила 39,0% и была выше, чем в группе сравнения – 13,3% ($OR=4,2$; 95% CI 1,3–13,5; $p=0,018$). РДС развивался чаще у новорожденных основной группы: 23,7% детей, рожденных от матерей с ВПХ, составили группу 3А и 3,3% детей с дыхательными расстройствами были рождены женщинами группы сравнения ($OR=9,0$; 95% CI 1,1–72,3; $p=0,038$).

Анамнестические и биохимические предикторы акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ВПХ. Пациентки с ВПХ и МООВ чаще в анамнезе имели ВПХ – в 37,5% случаев, чем женщины с ВПХ и светлыми околоплодными водами – у 7,8% женщин ($OR=7,1$; 95% CI 1,2–40,9; $p=0,030$). Концентрация ЖК у женщин с ВПХ и МООВ была значимо выше, чем у пациенток с ВПХ и светлыми околоплодными водами и составила 23 (14;58) мкмоль/л против 12 (10;21) мкмоль/л ($P=0,011$). У женщин с ВПХ и ПР концентрация ЩФ значимо превышала ее уровень среди пациентов с ВПХ и срочными родами: 621 (502;708) Ед/л в подгруппе 1А и 377 (229;495) Ед/л в подгруппе 1В ($P=0,020$). Уровень ЩФ у женщин с ВПХ и МООВ был значимо выше, чем у пациентов с ВПХ и светлыми околоплодными водами: 596 (483;654) Ед/л в подгруппе 2А против 354 (225;501) Ед/л в подгруппе 2В ($P=0,009$). У пациентов с ВПХ и МООВ концентрация общего билирубина превышала его уровень у женщин основной группы со светлыми околоплодными водами: 16,5 (13,9;19,6) мкмоль/л в подгруппе 2А против 11,7 (8,5;16) мкмоль/л в подгруппе 2В ($P=0,014$). Концентрация общего белка в крови женщин подгруппы 3А была ниже уровня общего белка у женщин подгруппы 3В и

составила 73 (62;76) г/л против 78 (71;85) г/л ($P=0,016$). Выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы МООВ у женщин с ВПХ с уровнем креатинина в сыворотке крови ($r_s = -0,304$, 95% CI $-0,052 - -0,519$; $p=0,021$).

Роль оксидативного стресса в развитии ВПХ и его осложненного течения. У пациенток с ВПХ концентрация TBARS составила 16,42 (12,47;18,32) мкМ/л и была значимо выше уровня основных продуктов перекисного окисления липидов у женщин без ВПХ – 10,42 (5,37;11,48) мкМ/л ($P<0,0001$). Уровень NOx в сыворотке крови пациенток с ВПХ составил 10,20 (6,21;14,45) мкМ/л и был ниже концентрации NOx у женщин в группе сравнения – 16,08 (8,48; 25,11) мкМ/л ($P=0,013$). Концентрация TBARS у женщин с ВПХ и МООВ составила 19,09 (16,49;20,81) мкМ/л и значимо превышала их уровень у женщин основной группы со светлыми околоплодными водами – 15,25 (11,35;17,28) мкМ/л ($P=0,004$). Концентрация TBARS в крови женщин с ВПХ, у новорожденных которых развился РДС, составила 18,38 (16,60;29,28) мкМ/л и значимо превышала его уровни у пациенток основной группы, у детей которых не было дыхательных расстройств в неонатальном периоде – 15,56 (12,16;17,40) мкМ/л ($P=0,004$).

Особенности цитокинового статуса у женщин с ВПХ и при его акушерских и перинатальных осложнениях. Концентрация ИЛ-6 в крови женщин с ВПХ составила 3,43 (1,70;5,81) пг/мл и была ниже уровня данного провоспалительного цитокина в сыворотке крови беременных женщин группы сравнения – 4,61 (3,07;7,95) пг/мл ($P=0,041$). Уровень ИЛ-4 у пациенток с ВПХ также был значимо ниже его концентрации у женщин без ВПХ и составил 16,10 (1,25;79,79) пг/мл в основной группе против 155,71 (40,04;593,96) пг/мл в группе сравнения ($P=0,0007$). Коэффициент отношения ИЛ-4/ИЛ-6 у женщин с ВПХ составил 4,95 (0,34;23,68) и был ниже, чем у женщин группы сравнения – 49,35 (3,88;129,33) ($P=0,008$).

Морфофункциональные особенности фетоплацентарного комплекса у женщин с ВПХ и его акушерских и перинатальных осложнениях. Женщины, течение беременности которых в последующем осложнилось развитием ВПХ, имели более низкие значения ПИ в левой маточной артерии, чем беременные группы сравнения – 1,60 (1,37;1,89) против 1,90 (1,62;2,04) ($P=0,015$). ПИ в правой МА у женщин основной группы и МООВ составил 1,93 (1,68;2,05) и был выше, чем у женщин основной группы и светлыми околоплодными водами – 1,60 (1,29;1,76), ПИ в левой МА артерии в этих подгруппах значимо не отличался и составил 2,13 (1,38;2,72) у женщин подгруппы 2А и 1,59 (1,38;1,80) у

женщин подгруппы 2В ($P_{\text{правая}}=0,020$ и $P_{\text{левая}}=0,103$). Показатель PAPP-A в первом триместре беременности у женщин подгруппы 1А был значимо ниже, чем у пациенток подгруппы 1В и составил 0,75 (0,63;0,80) МоМ против 1,16 (1,03;1,38) МоМ ($P=0,002$). ПР у женщин с ВПХ ассоциировались с более низким уровнем ХГЧ в первом триместре беременности ($r_s = -0,337$, 95% CI - 0,587– - 0,028; $p=0,036$). У женщин с ВПХ МООВ ассоциировалось с более низкими показателями PlGF в первом триместре беременности ($r_s = -0,398$, 95% CI - 0,598– - 0,151; $p=0,003$). МООВ коррелировало с более высокими концентрациями эстрадиола в крови ($r_s=0,324$, 95% CI 0,074–0,536; $p=0,014$). Концентрация прогестерона у пациенток с ВПХ составила 1807 (1738;1874) нмоль/л и была значимо выше уровня прогестерона в группе сравнения 1630 (1512;1748) нмоль/л ($P<0,0001$). Уровень прогестерона у женщин с ВПХ и ПР был значимо ниже концентрации прогестерона у пациенток основной группы со срочными родами: 1655 (1548;1743) нмоль/л против 1831 (1743;1880) нмоль/л ($P=0,002$). Уровень прогестерона в крови у женщин подгруппы 3А составил 1743 (1692;1795) нмоль/л и был ниже его концентрации у пациенток подгруппы 3В – 1831 (1753; 1883) нмоль/л ($P=0,012$) и был ассоциирован с ПР ($r_s = -0,552$, 95% CI - 0,837 – - 0,030; $p=0,047$). У пациенток с ВПХ в подгруппе 3А инволютивно-дистрофические изменения были обнаружены в 64,3% последов, что в два раза превышало долю последов с инволютивно-дистрофическими изменениями у женщин подгруппы 3В – 28,9% последов ($p=0,026$). При этом основной формой инволютивно-дистрофических изменений было избыточное отложение фибриноида, наблюдаемая в 64,3% последов при развитии РДС у новорожденных против 26,7% последов женщин без дыхательных расстройств у детей ($p=0,023$). В 28,6% плацент женщин подгруппы 3А определялось нарушение созревания ворсин хориона, что было значимо чаще, чем в плацентах женщин подгруппы 3В – в 6,7% плацент ($p=0,048$).

Прогнозирование ПР у женщин с ВПХ. Множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением незначимых предикторов позволил выявить значимые предикторы развития ПР у женщин с ВПХ, которыми явились концентрация ЩФ в крови женщин > 499 Ед/л ($Se=83,3\%$, $Sp=77,8\%$; $AUC=0,801$; 95% CI 0,649–0,908; $p=0,008$), значение PAPP-A $\leq 0,83$ МоМ ($Se=100,0\%$, $Sp=85,3\%$; $AUC=0,897$; 95% CI 0,759–0,970; $p=0,0001$) и ХГЧ $\leq 0,51$ МоМ ($Se=66,7\%$, $Sp=91,2\%$; $AUC=0,772$; 95% CI 0,612–0,889; $p=0,002$) в конце первого триместра беременности и определить их прогностическую значимость (таблица 1).

Таблица 1. – Суммарный вклад предикторов ПР при ВПХ

Предикторы ПР	Коэффициент регрессии, β_0	Статистический уровень значимости, p
Уровень PAPP-A $\leq 0,83$ МоМ в конце первого триместра	0,393	0,0003
Уровень ХГЧ $\leq 0,51$ МоМ в конце первого триместра	0,245	0,038
Активность ЩФ в сыворотке крови > 499 Ед/л	0,191	0,032

При сумме баллов $> 0,393$ беременную женщину с ВПХ с чувствительностью 100% и специфичностью 97,1% можно отнести в группу риска ПР (AUC=0,978; 95% CI 0,873–0,995; p=0,0001).

Прогнозирование МООВ у женщин с ВПХ. Множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением незначимых предикторов позволил выявить значимые факторы риска развития МООВ у пациенток с ВПХ: концентрации креатинина в крови ≤ 71 мкмоль/л (Se=87,5%, Sp=56,9%; AUC=0,750; 95% CI 0,620–0,854; p=0,002), значение PlGF $\leq 0,60$ МоМ (Se=87,5%, Sp=81,2%; AUC=0,828; 95% CI 0,704–0,916; p=0,0001), концентрация эстрадиола в сыворотке крови $> 27,9$ нмоль/л (Se=62,5%, Sp=96,1%; AUC=0,773; 95% CI 0,646–0,872; p=0,007) и уточнить их прогностическую значимость (таблица 2).

Таблица 2. – Суммарный вклад предикторов МООВ при ВПХ

Предикторы МООВ	Коэффициент регрессии, β_0	Статистический уровень значимости, p
Концентрация эстрадиола в сыворотке крови $> 27,9$ нмоль/л	0,591	$<0,0001$
Уровень PlGF $\leq 0,6$ МоМ в конце первого триместра	0,317	$<0,0001$
Наличие ВПХ в анамнезе	0,252	0,007
Концентрация креатинина в сыворотке крови ≤ 71 мкмоль/л	0,163	0,006

При сумме баллов $> 0,415$ беременная женщина с ВПХ с чувствительностью 100% и специфичностью 97,9% относится в группу высокого риска МООВ (AUC=0,997; 95% CI 0,931–1,000; p=0,0001).

Прогнозирование РДС у новорожденных при ВПХ. Методом множественного регрессионного анализа с пошаговым исключением незначимых предикторов были определены значимые факторы риска развития дыхательных расстройств у детей, рожденных женщинами с ВПХ, ими явились наличие хронической артериальной гипертензии (OR=27,7; 95% CI 1,3–575,0; p=0,032), концентрация общего белка в крови женщин с ВПХ ≤ 76 г/л (Se=85,7%, Sp=55,6%; AUC=0,714; 95% CI 0,582–0,824; p=0,003), уровень

ТВАРS в сыворотке крови женщин с ВПХ > 17,32 мкмоль/л (Se=71,4%, Sp=75,6%; AUC=0,775; 95% CI 0,648–0,874; p=0,0005), концентрация прогестерона в сыворотке крови женщин с ВПХ ≤ 1743 нмоль/л (Se=64,3%, Sp=77,8%; AUC=0,725; 95% CI 0,593–0,833; p=0,002), родоразрешение в сроке менее 265 дней (Se=57,1%; Sp=84,4%; AUC=0,712; 95% CI 0,579–0,822; p=0,004) и рассчитана их прогностическая значимость (таблица 3).

Таблица 3. – Суммарный вклад предикторов развития РДС у детей, рожденных женщинами с ВПХ

Предикторы развития РДС у детей	Коэффициент регрессии, β ₀	Статистический уровень значимости, p
Наличие хронической артериальной гипертензии	0,483	0,013
Концентрация прогестерона в сыворотке крови ≤ 1743 нмоль/л в третьем триместре	0,294	0,001
Концентрация общего белка в сыворотке крови ≤ 76 г/л	0,273	0,001
Концентрация ТВАРS в сыворотке крови > 17,32 мкмоль/л	0,271	0,002
Срок родоразрешения менее 265 дней	0,223	0,023

Пороговое значение суммы биохимических предикторов оксидативного стресса, гормонпродуцирующей функции плаценты, белково-синтетической функции печени и срока родоразрешения составило > 0,544 (Se=85,7%, Sp=91,1%; AUC=0,944; 95% CI 0,852–0,987; p=0,0001).

Оценка эффективности метода медицинской профилактики развития акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ВПХ

Всем женщинам с высоким риском развития акушерских и перинатальных осложнений были проведены дополнительные диагностические, лечебные и профилактические мероприятия, согласно разработанному методу медицинской профилактики и группе риска. Эффективность метода медицинской профилактики представлена в таблице 4.

Таблица 4. – Клиническая оценка эффективности метода медицинской профилактики акушерских и перинатальных осложнений у пациентов с ВПХ (n=20)

Акушерские и перинатальные осложнения	Проведена медицинская профилактика (прогнозировали случаев; произошло – абс. (%))	Не проводилась медицинская профилактика (прогнозировали случаев; произошло – абс. (%))	Эффективность	Достоверность
ПР	10; 1 (10,0)	4; 3 (75,0)	65,0%	P=0,041
МООВ	8; 2 (25,0)	7; 6 (85,7)	60,7%	P=0,041
РДС	12; 3 (25,0)	15; 12 (80,0)	55,0%	P=0,007

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Факторами риска ВПХ являются избыточная масса тела (OR=4,0; 95% CI 1,1–14,7; p=0,041), заболевания щитовидной железы (OR=3,2; 95% CI 1,2–8,5; p=0,022) и желчного пузыря (OR=23,1; 95% CI 1,3–400,6; p=0,031). ВПХ чаще развивается у женщин, чья беременность осложнилась анемией (p=0,015) и острыми респираторными инфекциями (p=0,049). Течение беременности у женщин с ВПХ осложняется ПР в 14,3% (p=0,037) и МООВ в 13,6% случаев (p=0,047). У женщин с ВПХ вероятность оперативного родоразрешения в 4 раза выше (OR=4,2; 95% CI 1,3–13,5; p=0,018), а развития дыхательных расстройств у новорожденного в 9 раз выше (OR=9,0; 95% CI 1,1–72,3; p=0,038), чем у женщин без ВПХ [2–А, с. 27; 3–А, с. 55; 8–А].

2. Ранним доклиническим предиктором ВПХ является низкий показатель ПИ в левой маточной артерии в конце первого триместра беременности (P(U)=0,015). При ВПХ наблюдаются более высокие уровни прогестерона крови (P(U)<0,0001) и TBARS (P(U)<0,0001), более низкая суммарная концентрации NOx (P(U)=0,013) и дисбаланс цитокинового ответа с низким уровнем ИЛ-6 (P(U)=0,041) и ИЛ-4 (P(U)=0,0007). У пациенток с ПР на фоне ВПХ наблюдаются более низкие концентрации PAPP-A (P(U)=0,002) и ХГЧ (p=0,036) в конце первого триместра беременности, более низкий уровень прогестерона (P(U)=0,002) и высокая активность ЩФ (P(U)=0,020) в третьем триместре беременности. МООВ при ВПХ ассоциировано с низким уровнем PlGF (p=0,003), более высокой концентрацией эстрадиола (p=0,014), продуктов перекисного окисления липидов (TBARS) (P(U)=0,004) и биохимических показателей холестаза (P(U)_{ЖК}=0,011, P(U)_{ЩФ}=0,009, P(U)_{общий билирубин}=0,014). РДС у детей от женщин с ВПХ возникает на фоне высокой концентрации продуктов перекисного окисления липидов (TBARS) (P(U)=0,004), снижения белково-синтетической функции печени с уменьшением концентрации общего белка в сыворотке крови (P(U)=0,016), нарушения созревания ворсин хориона (p=0,048) и инволютивно-дистрофических изменений в плаценте в виде отложения фибриноида (p=0,023) [4–А, с. 54–55; 5–А; 6–А; 7–А, с. 56; 9–А; 10–А; 11–А; 12–А; 14–А].

3. Значимыми предикторами ПР при ВПХ являются значение PAPP-A в крови $\leq 0,83$ МоМ (Se=100%; Sp=85,3%; AUC=0,897; p=0,0001) и уровень ХГЧ $\leq 0,51$ МоМ (Se=66,7%; Sp=91,2%; AUC=0,772; p=0,002) в

первом триместре беременности; активность ЩФ в крови > 499 Ед/л (Se=83,3%, Sp=77,8%; AUC=0,801; p=0,008). Прогностическая модель, включающая данные факторы, позволяет с чувствительностью 100% и специфичностью 97,0% прогнозировать ПР (AUC=0,978; p=0,0001) [4–А, с. 54; 7–А, с. 56; 13–А; 15–А, с. 8].

4. Существенными предикторами МООВ при ВПХ являются: ВПХ в анамнезе (p=0,030); уровень PlGF в первом триместре беременности $\leq 0,60$ МоМ (Se=87,5%, Sp=81,2%; AUC=0,828; p=0,0001); уровень креатинина в крови ≤ 71 мкмоль/л (Se=87,5%, Sp=56,9%; AUC=0,750; p=0,002); концентрация эстрадиола в третьем триместре $> 27,9$ нмоль/л (Se=62,5%, Sp=96,1%; AUC=0,773; p=0,007). Комплексная оценка данных факторов риска позволяет прогнозировать МООВ с чувствительностью 100% и специфичностью 97,9% (AUC=0,997; p=0,0001) [4–А, с. 55; 7–А, с. 56; 15–А, с. 8–9].

5. РДС у детей, рожденных женщинами с ВПХ, ассоциируется с наличием хронической артериальной гипертензии у женщины (p=0,032), концентрацией общего белка в крови $\leq 76,4$ г/л (Se=85,7%, Sp=55,6%; AUC=0,714; p=0,003), уровнем TBARS в сыворотке крови $> 17,32$ мкмоль/л (Se=71,4%, Sp=75,6%; AUC=0,775; p=0,0005), концентрацией прогестерона в крови ≤ 1743 нмоль/л в третьем триместре (Se=64,3%, Sp=77,8%; AUC=0,725; p=0,002) и сроком родоразрешения менее 265 дней гестации (Se=57,1%; Sp=84,4%; AUC=0,712; p=0,004). Метод определения вероятности развития РДС на основе этих предикторов позволяет прогнозировать данное осложнение с чувствительностью 85,7% и специфичностью 91,1% (AUC=0,944; p=0,0001) [3–А, с. 55; 4–А, с. 55; 5–А; 7–А, с. 57; 15–А, с. 9].

6. Разработанный метод определения вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений при внутрипеченочном холестазах беременных и дифференцированный подход к ведению и родоразрешению женщин с внутрипеченочным холестазом беременных позволяют на 65,0% снизить риск ПР (p=0,032), на 60,7% – риск МООВ (p=0,016) и на 55,0% – риск РДС у новорожденных (p=0,036) [1–А, с. 83–84; 2–А, с. 27–28; 3–А, с. 55; 4–А, с. 54–55; 7–А, с. 56–57, 15–А, с. 8–10].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При постановке на диспансерный учет по беременности у женщин необходимо оценить вероятность развития ВПХ. У пациенток с высоким риском развития ВПХ (болезни щитовидной железы, желчного пузыря и желчевыводящих путей; избыточный вес; наследственная

предрасположенность; поражения печени при предыдущих беременностях или при приеме комбинированных оральных контрацептивов до беременности; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий) рекомендовано ограничить прием ЛС, обладающих холестатическим эффектом (парацетамол; метилдопа; прогестерон; антибиотики) [2–А, с. 27; 8–А].

2. При появлении клинических (зуд кожи, диспепсические расстройства, бессонница, связанная с кожным зудом, общая слабость) и/или лабораторных критериев поражений печени во время беременности и родов рекомендовано динамическое наблюдение и обследование женщины каждые 10–14 дней (биохимический анализ крови, определение уровня желчных кислот, эстрадиола и прогестерона, концентраций реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты (ТВАРС) в сыворотке крови) и оценка значимых предикторов и определение вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений при ВПХ [4–А, с. 54–55; 5–А; 7–А, с. 56; 15–А, с. 6–7].

3. При выявлении высокой вероятности ПР у женщин с ВПХ (суммарный диагностический коэффициент $> 0,393$) проводить наблюдение и ведение согласно группе риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и невынашивания: комплексное использование ЛС для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (группа № 37.2, 37.3), ЛС для микронутриентной терапия (группа № 41.1, 41.5) курсами по 14 дней каждый триместр, ЛС, улучшающие кровоток в тканях (группа № 28.1) в течение 10–14 дней один раз в триместр, прогестерона микронизированного (100 или 200 мг в сутки) интравагинально до 36 недель. При появлении ложных схваток в период до 37 полных недель беременности (О47.0): ЛС для токолиза (группа № 25) и кортикостероиды для системного применения для профилактики респираторного дистресс-синдрома у плода (группа № 8.1) [4–А, с. 54; 7–А, с. 56; 15–А, с. 10].

4. При выявлении высокой вероятности МООВ (суммарный диагностический коэффициент $> 0,415$) проводить наблюдение и ведение согласно группе риска по развитию фетоплацентарной недостаточности. Комплексное использование ЛС для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (группа № 37.2, 37.3), ЛС для микронутриентной терапия (группа № 41.1, 41.5) курсами по 14 дней каждый триместр, ЛС для дезагрегантной терапии (группа № 22.2) с 12 по 36 неделю, ЛС, улучшающие кровоток в тканях (группа № 28.1) в течение 10–14 дней один раз в триместр. При отсутствии необходимости в индукции родов и

родостимуляции, роды вести через естественные родовые пути. В родах проводить профилактику неонатальной аспирации мекония (группа № 24.2) [4–А, с. 54; 7–А, с. 56; 15–А, с. 10].

5. При высокой вероятности развития РДС у детей рожденных женщинами с ВПХ (суммарный диагностический коэффициент $> 0,544$), беременным рекомендовано сбалансированное питание, богатое белком, кальцием, природными антиоксидантами и витамином К, комплексное использование ЛС для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (группа № 37.2, 37.3); средства, снижающие проницаемость капилляров (группа № 27.1). При отсутствии других показаний со стороны женщины или плода, родоразрешение в сроке 265 дней и более через естественные родовые пути [4–А, с. 55; 12–А; 15–А, с. 10].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных изданиях для опубликования результатов диссертационных исследований

1–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Внутрипеченочный холестаза беременных с неблагоприятным перинатальным исходом // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 4 (62). – С. 78–84.

2–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Особенности анамнеза, клинического течения беременности, родов, послеродового периода у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных и раннего неонатального периода у новорожденных // Охрана материнства и детства. – 2020. – № 2 (36). – С. 23–28.

3–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Прогнозирование респираторного дистресс-синдрома у детей, рожденных женщинами с ВПХ, на основании особенностей анамнеза, клинического течения беременности, родов, послеродового периода у женщин и раннего неонатального периода у новорожденных // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е. А. Улезко [и др.]. — Минск: Медисонт, 2021. — Вып. 14. — С. 46–56.

4–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Анамнестические и биохимические предикторы акушерских и перинатальных осложнений при внутрипеченочном холестазе беременных // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 48–56.

5–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н., Козлов А.Е. Роль оксидативного стресса в развитии внутрипеченочного холестаза беременных и его акушерских и перинатальных осложнений // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 278–282.

6–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н., Голубых Н.М. Особенности цитокинового статуса при акушерских и перинатальных осложнениях у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных // Гепатология и гастроэнтерология. – 2022. – Т. 6, № 1. – С. 20–24.

7–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н., Голубых Н.М., Агеева И. И. Особенности функционирования фетоплацентарного комплекса при внутрипеченочном холестазе беременных и его акушерских и перинатальных осложнениях // Вестник ВГМУ. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 52–58.

Материалы конференций

8–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Факторы риска внутрипеченочного холестаза беременных // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 26-й итоговой науч. сессии Гом. гос. мед. ун-та Гомель, 3–4 ноября 2016 года / Гомельск. гос. мед. ун-т; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2017. – С. 85–88.

9–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Прогнозирование преждевременных родов у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 861–864.

10–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Прогнозирование развития респираторного дистресс-синдрома у детей, рожденных от матерей с внутрипеченочным холестазом беременных // Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 27-й итоговой сессии Гомельского государственного университета, Гомель, Гомель, 2–3 ноября 2017 года / Гомельск. гос. мед. ун-т; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2017. – Т. 3. – С. 96–98.

11–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Прогнозирование перинатальной смертности у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных // Студенческая медицинская наука XXI века. III Форум молодежных научных обществ: материалы XVIII междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и III Форума молодеж. науч. Обществ, Витебск, 14–15 нояб. 2018 г. : в 2 ч. / ВГМУ. – Витебск, 2018. – Ч. II. – С. 319–322.

12–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Патоморфологические изменения в плаценте у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных // Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидной патологии: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Гомель, 29–30 ноября 2018 года / Гомельск. гос. мед. ун-т; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2018. – С. 49–52.

13–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Белок ассоциированный с беременностью-А (РАРР-А), как фактор риска развития внутрипеченочного холестаза беременных // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 21–22 нояб. 2019 г. : в 5 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2019. – Т. 1. – С. 144–146.

14–А. Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Прогнозирование мекониального окрашивания околоплодных вод у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных // Актуальные проблемы медицины [Электронный ресурс] : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 30-летнему юбилею Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 12–13 нояб. 2020 г. : в 5 т. / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол. : И.О. Стома [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2020. – Т. 3. – С. 47–50.

Инструкция по применению

15–А. Захаренкова Т.Н., Бик-Мухаметова Я.И. Метод определения вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений при поражениях печени во время беременности, родов и послеродовом периоде : инструкция по применению № 087-0722 : разработ. : Гомельский гос. ун-т. ; утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 24.11.22. – Гомель. – 2022. – 19 с.

РЭЗІЮМЭ

Бік-Мухаметава Яніна Ігараўна

Медыцынская прафілактыка акушэрскіх і перынатальных

ускладненняў у жанчын з внутрпеченочным халестазам цяжарных

Ключавыя словы: внутрпеченочны халестаз цяжарных, меконіальнае афарбоўванне каляплодных вод, заўчасныя роды, прагназаваанне, прафілактыка, рэспіраторны дыстрэс-сіндром нованароджанага

Мэта даследавання: распрацаваць метады медыцынскай прафілактыкі акушэрскіх і перынатальных ускладненняў у жанчын з внутрпеченочным халестазу цяжарных, заснаваны на выяўленні ранніх даклінічных прэдыктар і дыферэнцыраваным падыходзе да вядзення цяжарнасці і родавырашэнні.

Метады даследавання: клінічны, бактэрыяскапічны, бактэрыялагічны, лабараторны, спектрафотаметрычны, імунаферментны, ультрагукавы, гісталагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: выяўлены значныя анамнэстычныя і біяхімічныя прэдыктары развіцця дачасных родаў, меканіяльнага афарбоўвання каляплодных вод і рэспіраторнага дыстрэс-сіндрому нованароджанага пры ВПХ. Вызначана роля аксідатыўнага стрэсу ў развіцці ВПХ і яго акушэрскіх і перынатальных ускладненняў. Выяўлены асаблівасці цытакінавага статусу ў жанчын з ВПХ і яго значэнне ў развіцці заўчасных родаў на фоне ВПХ. Вывучаны морфафункцыянальныя асаблівасці фетоплацентарнага комплексу пры ВПХ і іх месца ў патагенезе развіцця акушэрскіх і перынатальных ускладненняў у жанчын з ВПХ. Распрацавана мадэль прагназавання матчыных і перынатальных ускладненняў для пацыентак з ВПХ. Распрацаваны патагенетіцескі абгрунтаваны метады вызначэння верагоднасці развіцця акушэрскіх і перынатальных ускладненняў пры ВПХ і дыферэнцыраваны падыход да вядзення і родавырашэння жанчын з ВПХ, які прыводзіць да зніжэння частоты акушэрскіх і перынатальных ускладненняў пры паразах печані падчас цяжарнасці, родаў і пасляродавым перыядзе.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацавана і ўкаранёна ў практычную ахову здароўя і ў навучальны працэс інструкцыя па ўжыванні «Метады вызначэння верагоднасці развіцця акушэрскіх і перынатальных ускладненняў пры паразах печані падчас цяжарнасці, родаў і пасляродавым перыядзе».

Вобласць прымянення: акушэрства і гінекалогія, педыятрыя, адукацыйны працэс.

РЕЗЮМЕ

Бик-Мухаметова Янина Игоревна

Медицинская профилактика акушерских и перинатальных

осложнений у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, мекониальное окрашивание околоплодных вод, преждевременные роды, прогнозирование, профилактика, респираторный дистресс-синдром новорожденного

Цель исследования: разработать метод медицинской профилактики акушерских и перинатальных осложнений у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных, основанный на выявлении ранних доклинических предикторов и дифференцированном подходе к ведению беременности и родоразрешению.

Методы исследования: клинический, бактериоскопический, бактериологический, лабораторный, спектрофотометрический, иммуноферментный, ультразвуковой, гистологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: выявлены значимые анамнестические и биохимические предикторы развития преждевременных родов, мекониального окрашивания околоплодных вод и респираторного дистресс-синдрома новорожденного при ВПХ. Определена роль оксидативного стресса в развитии ВПХ и его акушерских и перинатальных осложнений. Выявлены особенности цитокинового статуса у женщин с ВПХ и его значение в развитии преждевременных родов на фоне ВПХ. Изучены морфофункциональные особенности фетоплацентарного комплекса при ВПХ и их место в патогенезе развития акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ВПХ. Разработана модель прогнозирования материнских и перинатальных осложнений для пациенток с ВПХ. Разработан патогенетически обоснованный метод определения вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений при ВПХ и дифференцированный подход к ведению и родоразрешению женщин с ВПХ, приводящий к снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений при поражениях печени во время беременности, родов и послеродовом периоде.

Рекомендации по использованию: разработана и внедрена в практическое здравоохранение и в учебный процесс инструкция по применению «Метод определения вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений при поражениях печени во время беременности, родов и послеродовом периоде».

Область применения: акушерство и гинекология, педиатрия, образовательный процесс.

SUMMARY

Bik-Mukhametova Yanina Igorevna

Medical prevention of obstetric and perinatal complications in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy, meconium staining of amniotic fluid, dangerous delivery, prognosis, prevention, respiratory distress syndrome of the newborn

Objective: to develop a method of medical prevention of obstetric and perinatal complications in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy, based on the identification of early preclinical predictors and a differentiated approach to pregnancy management and delivery.

Methods: clinical, bacterioscopic, bacteriological, laboratory, spectrophotometric, enzyme immunoassay, ultrasound, histological, registration.

Results and novelty: significant anamnestic and biochemical predictors of the development of preterm labor, meconium staining of amniotic fluid and respiratory distress syndrome of the newborn in ICP were revealed. A certain role of oxidative stress in the development of ICP and its obstetric and perinatal complications. The features of the cytokine status in women with ICP and its significance in the development of preterm labor against the background of ICP were revealed. The morphological and functional features of the fetoplacental complex in ICP and their place in the pathogenesis of obstetric and perinatal complications in women with ICP were studied. A model for predicting complications and perinatal complications in patients with ICP has been developed. A pathogenetically substantiated method has been developed for determining the likelihood of developing obstetric and perinatal complications in ICP and a differentiated approach to the management and delivery of women with ICP, leading to the incidence of obstetric and perinatal diseases in liver diseases during pregnancy, childbirth and the postpartum period.

Recommendations for use: instruction for the use «Method for determining the likelihood of obstetric and perinatal complications in liver diseases during pregnancy, childbirth and the postpartum period» have been developed and introduced into practical healthcare and into the educational process.

Application area: obstetrics and gynecology, pediatrics, educational process.

Научное издание

Бик-Мухаметова Янина Игоревна

**МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ
И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН
С ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ БЕРЕМЕННЫХ**

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

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Подписано в печать 11.09.2023.

Формат 60×84/16. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура Times New Roman.

Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,53. Тираж 66 экз. Заказ № 413.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.

ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.