

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК 618.36-008.64-074-085.225

**Янушко
Татьяна Владимировна**

**КОРРЕКЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПО
ХАРАКТЕРИСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ
МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД**

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

по специальности 14.00.01 – акушерство и гинекология

Гродно 2009

Работа выполнена в государственном учреждении образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

**Научный
руководитель:**

Егорова Татьяна Юрьевна,

кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

**Официальные
оппоненты:**

Пересада Ольга Анатольевна,

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Таганович Анатолий Дмитриевич,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 2 декабря 2009 г. в 10⁰⁰ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.08.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, аудитория №10, тел. 272-55-98.

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

Автореферат разослан 28 октября 2009 г.



Ученый секретарь Совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук,
доцент

А.В. Сикорский

ВВЕДЕНИЕ

С позиции современных знаний, плацентарная недостаточность (ПН) до настоящего времени остается ключевой проблемой акушерства и неонатологии, а также является главной медицинской проблемой во всех странах мира, в том числе и в нашей стране (О.А. Пересада, 2004; Л.Ф. Можейко и др., 2007).

Социальная и медицинская значимость данной проблемы в Республике Беларусь определяется неблагоприятной демографической ситуацией и сохранением высоких показателей перинатальной патологии (А.Н. Косинец и др., 2004). Это делает чрезвычайно актуальным как для науки, так и для практического акушерства изучение факторов патогенеза нарушений в системе мать-плацента-плод, как одних из основных причин патологии плода и новорожденного (Ю.К. Малевич, 2006; К.У. Вильчук, 2007). Многочисленные исследования показали, что более 60% перинатальной патологии возникает в антенатальный период, и одной из основных причин ее возникновения является плацентарная недостаточность. Частота плацентарной недостаточности, по данным различных авторов, колеблется от 13,5% до 49%, а перинатальная смертность при этом осложнении составляет 35-40% (Г.И. Герасимович, 1999; И.С. Сидорова и др., 2000; Г.П. Савельева и др., 2001; А.Н. Стрижаков и др., 2003). В структуре перинатальных потерь около 20% составляют нераспознанные случаи синдрома задержки развития плода (СЗРП) (Е.И. Боровкова, 2006).

Изучению патогенетических механизмов развития ПН посвящено большое число научных исследований, однако механизмы их возникновения остаются до конца не выясненными. Большинство авторов, рассматривающих данную проблему, отмечают полизиологичность и мультифакториальность причин, которые приводят к дисбалансу адаптационных механизмов в организме матери, лежащих в основе нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов, циркуляторных расстройств и инволюционно-дистрофических процессов в системе мать-плацента-плод, негативно влияя на внутриутробное состояние и развитие плода (А.П. Милованов, 2001).

В последние годы все больший интерес вызывает изучение роли гомоцистеина и продуктов его метаболизма в генезе плацентарной недостаточности (А.Д. Макацария, 2006). Известно, что в настоящее время гипергомоцистеинемия ассоциируется с различными осложнениями беременности. Доказана связь повышенного уровня гомоцистеина с привычным невынашиванием беременности (В.М. Сидельникова, 2002) и врожденными пороками развития у плода (А.Р. Плоцкий, 2008).

В современной литературе мало данных о состоянии кислородтранспортной функции крови у беременных с хронической плацентарной недостаточностью и динамике ее изменения, тогда как изучение в период между началом срыва адаптационных механизмов в плаценте и первыми клиническими

проявлениями плацентарной недостаточности может способствовать разработке методов ранней диагностики, профилактики и лечения этой патологии.

Одним из первых клинических проявлений плацентарной недостаточности является внутриутробная гипоксия плода (Ю.В. Рец, 2008), отсутствие ее своевременной диагностики приводит к формированию СЗРП (О.Б. Панина, 2000). Длительная внутриутробная гипоксия, в отсутствие адекватной коррекции оказывает губительное воздействие на центральную нервную систему плода, обуславливает высокую частоту соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных (О.А. Пересада, 2004).

Рост количества беременных с данной патологией, а также неуменьшающееся число детей с задержкой роста и развития, несмотря на разработку и широкое внедрение в диагностику и лечение новых медицинских технологий, направленных на сохранение здоровья матери и ребенка, оставляют эту проблему в числе весьма актуальных (О.Н. Харкевич, 2001).

Разработка новых методов диагностики и профилактики плацентарной недостаточности, основанная на изучении ее патогенетических механизмов развития, позволит в ранние сроки диагностировать начало внутриутробного страдания плода, на ранних этапах его развития начать профилактические меры по коррекции выявленных нарушений, предупредить формирование СЗРП, уменьшить перинатальную заболеваемость и смертность. Это значительно снизит экономические и социальные затраты на лечение детей с тяжелой неврологической патологией, будет способствовать улучшению демографической ситуации в Республике Беларусь (О.Н. Харкевич, 2001; А.Н. Косинец и др. 2004; К.У. Вильчук, 2007).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами. Диссертация выполнена в рамках государственной программы фундаментальных исследований МЗ РБ «Современные технологии в медицине» госрегистрация № 20065772, кафедральной темы «Разработка методов диагностики и коррекции плацентарной недостаточности», госрегистрация № 20090037 от 12.01.2009г.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета ГрГМУ 10.01.2005г. протокол №4.

Цель исследования - разработать и обосновать новые методы диагностики хронической плацентарной недостаточности для оптимизации лечения, направленного на профилактику рождения маловесных детей.

Задачи исследования:

1. Изучить кислородтранспортную функцию крови у женщин с физиологическим течением беременности и беременностью, осложненной хронической плацентарной недостаточностью, динамику ее изменения при различных методах лечения.
2. Определить диагностическое значение показателей обмена гомоцистеина, уровня гормонов у беременных и установить их прогностическое влияние на массо-ростовые показатели новорожденных.
3. Обосновать и доказать необходимость включения инстенона в комплексную терапию хронической плацентарной недостаточности и оценить его клиническую эффективность по сравнению с традиционными методами лечения.
4. Разработать на основании полученных данных лечебно-диагностический алгоритм терапии хронической плацентарной недостаточности, направленный на снижение риска рождения маловесных детей.

В соответствии с поставленной целью и задачами работы объектом исследования явились 192 женщины, из них 32 женщины в небеременном состоянии и 160 беременных женщин. Из 160 беременных 40 были с физиологическим течением беременности и составили группу сравнения, основную группу обследуемых составили 120 женщин, течение беременности которых осложнилось хронической плацентарной недостаточностью, возникшей в различные сроки гестации второго и третьего триместров беременности.

Предметом исследования была плазма крови.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Течение беременности у женщин с хронической плацентарной недостаточностью (ХПН) характеризуется нарушением показателей кислородтранспортной функции крови, что обуславливает наличие хронической гипоксии у плода на всем протяжении второго и третьего триместров беременности.
2. Одним из механизмов, определяющих концентрацию гомоцистеина и цистеина в крови беременных во второй половине беременности, является изменение соотношения уровней прогестерона и эстриола, что может играть существенную патогенетическую роль в реализации эффектов воздействия хронической плацентарной недостаточности на течение беременности и развитие плода.
3. Определение уровня гомоцистеина в крови беременных в 19-24 недели гестации является эффективным прогностическим маркером риска рождения маловесных детей.
4. Применение препарата инстенон в комплексной терапии ХПН у беременных повышает клиническую эффективность лечения, оказывает достоверное положительное влияние на состояние маточно-плацентарной гемодинамики, внутриутробное состояние плода, кислородтранспортную функцию крови,

гормональный гомеостаз, что способствует снижению частоты рождения маловесных новорожденных.

Личный вклад соискателя

Наблюдение всех пациенток, включенных в данное исследование, проведение лабораторных исследований, обоснование и применение терапии во время беременности, а также методов контроля за лечением женщин в стационаре и в амбулаторных условиях проведено автором самостоятельно. Обобщены данные литературы по проблеме плацентарной недостаточности, механизмам, влияющим на ее формирование и воздействие на внутриутробное развитие плода. Статистическая обработка полученных данных, анализ результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично. Разработан лечебно-диагностический алгоритм терапии хронической плацентарной недостаточности у беременных женщин, направленный на снижение риска рождения маловесных детей. Вклад соавторов совместных публикаций определялся выполнением лабораторных этапов исследований [3,4,11,12,13], совместным клиническим наблюдением за обследуемыми беременными [7,14], методологической помощью научного руководителя в интерпретации ряда полученных и сформулированных выводов [1,4,6]. Результаты проведенных исследований, за период 2004-2009 гг. вошедших в диссертационную работу, внедрены на кафедре акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», УЗ «Городское клиническое объединение «Скорая медпомощь», государственном ЛПУ «Барановичский городской родильный дом», УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр».

Апробация результатов диссертации

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Республиканской научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье женщин в период перименопаузы» (Минск, 2004); на научно-практической конференции, посвященной 60-летию службы скорой помощи и 10-летию УЗ «ГКО «СМП» (Гродно, 2005); на научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А.Н. Габузова (Гродно, ГрГМУ, 2005); научно-практической конференции «Актуальные проблемы охраны здоровья детей» (Гродно, 2005); Республиканской научно-практической конференции «Здоровая мать – здоровый ребенок. Ведение беременных с экстрагенитальной патологией» (Минск, 2005г); научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Гродненского областного клинического роддома (Гродно, 2005); на VIII съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь «Безопасное материнство в XXI веке» (Витебск, 2007); II Международном молодежном конгрессе в Санкт-Петербурге, посвященном 110-летию СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Санкт-

Петербургские научные чтения (Санкт-Петербург, 2007); научно-практической конференции « Современные проблемы репродуктивной медицины (Минск, 2008); на научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора В.Ч. Брежского (Гродно, ГрГМУ, 2008); Республиканской научно-практической конференции «Здоровая мать – здоровый ребенок. Ведение беременных с экстрагенитальной патологией» (Минск, 2009).

Опубликованность результатов

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них – 6 статей в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень изданий, утвержденных ВАК Республики Беларусь – (2-единолично) общим объемом 3,15 авторских листа, 7 статей в сборниках и материалах конференций и 2- тезисы докладов научных конференций (4-единолично) общим объемом 1,81 авторских листа. Общее количество страниц опубликованных материалов 60.

Получено 2 положительных решения по заявке на изобретение в РБ

- 1) № а20090417 от 26.05.2009г.: «Способ оценки риска рождения маловесных детей у женщин с хронической плацентарной недостаточностью»;
- 2) № а20090418 от 20.06.2009г.: «Способ профилактики рождения маловесных детей у женщин с хронической плацентарной недостаточностью».

Имеется 5 актов о внедрении результатов исследования в лечебный процесс и в учебный процесс ГрГМУ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания методов исследования, 6 глав изложения результатов собственных исследований и их обсуждения, обобщения полученных результатов, заключения и указателя литературы, включающего 118 источников на русском языке и 178 на английском языке. Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы, 39 рисунков.

Работа выполнена в Учреждении Образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Основное содержание работы

Материалы и методы исследования

Проведено открытое, контролируемое клинико-лабораторно-инструментальное обследование 192 женщин. Из них 32 женщины обследовались во внебеременном состоянии и 160 в период беременности: 40 женщин с физиологическим течением беременности, составивших группу сравнения, а основную группу обследуемых составили 120 женщин, течение беременности которых осложнилось хронической плацентарной недостаточностью, возникшей в различные сроки гестации. Все исследуемые беременные были разделены на 4 группы: 19-24 недели беременности, 25-28 недель, 29-33 недели и 34-38

недель беременности. К каждой из групп была подобрана группа сравнения, состоящая из женщин с аналогичным сроком гестации и физиологическим течением беременности. С целью разработки новых принципов коррекции хронической плацентарной недостаточности, нормализации внутриутробного состояния плода в комплексной терапии хронической плацентарной недостаточности использовался препарат инстенон.

У всех пациенток изучали клинические данные, анамnez, проводили следующие методы обследования:

1. Общеклинические методы обследования (массо-ростовой индекс; наружные акушерские приемы обследования).
2. Лабораторные (общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, общий анализ мочи).
3. Инструментальные (УЗИ плода и маточно-плацентарного комплекса, допплерометрия сосудов маточно-плодового комплекса, биофизический профиль плода, КТГ плода).
4. Радиоиммунологические методы (прогестерон, кортизол, эстриол, тестостерон в крови беременных женщин).
5. Высокоэффективная жидкостная хроматография (общий гомоцистеин, цистеин, цистеинилглицин, глутатион в крови беременных женщин).
6. Кислородтранспортная функция крови беременных женщин (pH , P_vCO_2 , HCO_3 , TCO_2 , P_vO_2 , KE, Hb, C_vO_2 , S_vO_2 , MetHb, P_{50} , ABE, SBE, SBC).

Гормоны ФПК определялись с помощью радиоиммунных наборов, производимых Институтом биоорганической химии Национальной академии наук Республики Беларусь. Определение уровня гомоцистеина, цистеина, цистеинилглицина, глутатиона в плазме крови осуществлялось методом высокоэффективной хроматографии с флюоресцентной детекцией с использованием высоко-реагентного восстановителя SBD-F на аппарате «Agilent1100». Кислотно-основное состояние (КОС) крови и сродство гемоглобина крови (СГК) к кислороду и его модуляторы в исследуемых пробах крови определяли при температуре 37°C с помощью микрогазоанализатора “Synthesis-15” фирмы “Instrumentation Laboratory”. Сродство гемоглобина к кислороду (СГК) оценивалось по показателю $\text{p}50$, определяемому расчетным методом при температуре 37°C , $\text{pH}=7.4$ и $\text{pCO}_2=40$ мм рт. ст. ($\text{p}50_{\text{станд}}$) по формулам J.W. Severinghaus. Кислотно-основное состояние крови определялось на основании номограмм Siggaard-Andersen. Все лабораторные исследования проведены под руководством сотрудников ЦНИЛ ГрГМУ.

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0». Проверка на нормальное распределение результатов проводилась при помощи критерия Шапиро-Уилкса. Распределение всех цифровых результатов в нашем исследовании соответству-

ет закону нормального распределения Гаусса. В связи с этим для сравнительного анализа независимых групп мы использовали тест ANOVA, а также тест Стьюдента с определением t-критерия. Для корреляционного анализа применяли расчет коэффициента Пирсона. Статистически достоверными различия и корреляцию считали при $p < 0,05$. Кроме того, нами применялись кластерный и дискриминантный анализ, а также статистические методы доказательной медицины: критерии оценки факторов риска, шансов развития заболевания, отсутствия фактора риска, отношения шансов, критерии эффективности терапии. Для оценки эффективности теста использовали метод оценки площади под характеристической кривой (ROC-кривой). Для построения и обработки ROC-кривых использовался программный пакет SPSS 16.0.

Результаты собственных исследований

Из 160 обследованных беременных женщин первобеременных было 88, повторнобеременных 72. Все обследованные женщины являлись городскими жителями и проживали в благоустроенных квартирах. Из них 54 (34%) - служащие, 45 (28%) - рабочие, 22 (13,7%) - учащиеся и 39 (24,3%) на момент обследования не работали. Возраст беременных колебался от 17 до 40 лет и в среднем составил $26,7 \pm 1,95$. Рост обследованных женщин колебался от 150 см до 180 см и в среднем составил $165,7 \pm 0,43$ см. Патология щитовидной железы (эндемический зоб) наблюдалась у 35 женщин (21,8%). Частота патологии органов дыхания встречалась у 24 обследуемых (15%). Наличие заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, дискинезии желчевыводящих путей) наблюдалось у 35 женщин (21,8%). Патология сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана) имела место у 21 беременной (13,1%). Миопия различной степени тяжести отмечена у 19 человек (11,8%). У 46 беременных женщин экстрагенитальных заболеваний не было, что составило 28,7%.

Гинекологические заболевания в анамнезе имели место у 99 женщин и составили 61,8%. Патология шейки матки наблюдалась у 71 женщины (44,3%), хронические воспалительные заболевания придатков были у 37 (23,1%), первичное бесплодие - у 11 наблюдаемых (6,8%), вторичное - у 6 женщин (3,7%). Исследуемая группа и группа сравнения беременных были сопоставимы по возрасту, паритету родов и частоте экстрагенитальной патологии.

В исследуемую группу «резерва родов» вошли молодые нерожавшие женщины без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, средний возраст которых составил 21-22 года.

При изучении кислородтранспортной функции крови установлено, что ХПН у беременных сопровождается изменением показателей кислотно-щелочного состояния крови, проявляющимся гиперкапнией и ацидемией, а также нарушением кислородтранспортной функции крови и гипоксемией, ко-

торые наиболее выражены во 2-м триместре беременности: у женщин с ХПН отмечается достоверное снижение pH в крови по сравнению с пациентками с нормальным течением беременности ($p<0,05$). Параллельно отмечался рост парциального напряжения углекислого газа $PvCO_2$: у женщин с ХПН на сроках беременности 19-24 недели - 9,7% ($p<0,05$), а в сроках 25-28 и 29-33 недели – на 11% ($p<0,05$). Обнаружено достоверное снижение парциального напряжения кислорода в крови: в группе 19-24 недели беременности PvO_2 снижалось на 22% ($p<0,05$) по сравнению с контролем, в группе беременных с гестационным сроком 25-28, 29-33 и 34-38 недель снижение, соответственно, составило 13% ($p<0,01$), 12% ($p<0,05$) и 9% ($p<0,05$), по сравнению с показателем у женщин при физиологически протекающей беременности аналогичного срока. Уровни CvO_2 и SvO_2 у беременных в сроке гестации 19-24 недели с ХПН были достоверно ниже, по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения, и составили по CvO_2 – 61% ($p<0,001$), а по SvO_2 – 49% ($p<0,001$). Для женщин со сроком гестации 25-28 и 29-33 недели отличие в значении показателей CvO_2 и SvO_2 , по отношению к группе сравнения, было примерно одинаково и составило для CvO_2 – 36% ($p<0,001$), а для SvO_2 – 13% ($p<0,01$). Отмечено увеличение показателя $P_{50(\text{реальное})}$ у беременных с хронической плацентарной недостаточностью на 19-24 и 25-28 неделе гестации на 6,6% ($p<0,05$) и 4,6% ($p<0,05$), соответственно. Включение в комплексное лечение инстенона, по сравнению с традиционной терапией, эффективно улучшает состояние кислородтранспортной функции крови у беременных с ХПН с максимальной результативностью при раннем начале лечения. На фоне терапии инстеноном происходит нормализация показателей кислотно-основного состояния: снижение степени ацидемии у пациенток при ХПН с гестационным сроком 19-24 и 25-28 недель на 8% ($p<0,04$) и 13% ($p<0,05$), что не отличается от аналогичного показателя в контрольной группе. Выявлено снижение парциального напряжения углекислого газа в крови в этих же группах пациенток на 10% ($p<0,01$) и 13% ($p<0,001$), соответственно. В группе беременных при ХПН с гестационным сроком 19-24 и 25-28 недель отмечались статистически значимые увеличения насыщения гемоглобина кислородом на 38% ($p<0,002$) и 21% ($p<0,001$) соответственно, рост парциального напряжения на 20% ($p<0,001$) и 22% ($p<0,001$) и концентрации кислорода в крови на 49% ($p<0,001$) и 24% ($p<0,01$). Отмечалось снижение показателя P_{50} (на 5% у пациенток с гестационным сроком 19-24 ($p<0,03$) и на 5% в 25-28 ($p<0,05$) недель беременности), увеличение кислородной емкости (КЕ) крови в группах пациенток с гестационным сроком 19-24 и 25-28 недель беременности на 7% ($p<0,05$) и 5% ($p<0,05$), соответственно.

При сравнительной характеристике гормонального статуса и основных показателей обмена гомоцистеина при физиологическом течении беременности и при хронической плацентарной недостаточности установили,

что у женщин с ХПН статистически значимый рост гомоцистеина начинается со 2-го триместра беременности, достоверный по отношению к группе здоровых беременных соответствующего гестационного срока. Уровень прогестерона у женщин с ХПН достоверно ниже, по сравнению с нормально протекающей беременностью на всех сроках гестации ($p < 0,01$). Содержание гомоцистеина в сыворотке крови на протяжении второго и третьего триместров как нормально протекающей беременности, так и беременности, осложненной ХПН, положительно коррелирует с величиной соотношения прогестерон/эстриол, а также со сроком гестации ($r=0,789, p<0,001$); $r=0,57, p<0,001$). Уровень глутатиона достоверно отрицательно коррелирует со сроком гестации у беременных, течение беременности у которых осложнилось ХПН, с максимальным падением в конце 3-го триместра беременности. При изучении эффекта традиционной терапии и терапии с включением инстенона на основные показатели обмена гомоцистеина и аминотиолов, а также гормонального статуса у женщин с ХПН нами проанализирована динамика изменения соотношения прогестерон/эстриол под воздействием традиционной терапии и терапии инстеноном. Выявлено, что на сроке гестации 19-24 недели традиционная терапия приводит к значительному увеличению этого показателя, применение инстенона приводило к подобному эффекту, но только в группе беременных с ХПН гестационного срока 25-28 недель. В результате применения традиционной терапии отмечено достоверное увеличение уровня гомоцистеина на 24% ($p<0,03$) у беременных с ХПН с гестационным сроком 19-24 недели. Такого эффекта не наблюдалось при применении инстенона. Традиционная терапия приводила к значительному снижению концентрации гомоцистеина на 25% ($p<0,02$) в группе женщин с ХПН 34-38 недель гестации, а после терапии инстеноном достоверное на 34% ($p<0,03$) увеличение уровня гомоцистеина у женщин с ХПН на 34-38 неделе беременности.

Проанализировав взаимосвязь концентрации гомоцистеина и связанных с ним метаболитов, а также оценив клиническую эффективность терапии инстеноном при различных сроках гестации на улучшение массостовых показателей новорожденных, мы получили данные о том, что вес ребенка при рождении коррелирует с концентрацией гомоцистеина у матери, однако характер этих корреляционных связей зависит от того, на каком гестационном сроке определялся уровень гомоцистеина. Концентрация гомоцистеина в крови беременных гестационного срока 19-24 недели отрицательно коррелирует с массой ребенка при рождении, причем, уровень этой аминокислоты в крови беременных данного гестационного срока $\geq 6,2$ мкмоль/л является значимым фактором риска рождения у них маловесных детей (риск рождения маловесного ребенка при уровне гомоцистеина $\geq 6,2$ мкмоль/л = 0,642857; риск рождения маловесного ребенка при уровне гомоцистеина $< 6,2$ мкмоль/л = 0,076923; шансы рождения маловесного ребенка при уровне гомоцистеина

$\geq 6,2 \text{ мкмоль/л} = 1,8$; шансы рождения маловесного ребенка при уровне гомоцистеина $< 6,2 \text{ мкмоль/л} = 0,083333$). Используя разработанный нами алгоритм, мы определили, что точкой разделения является концентрация гомоцистеина 6,2 мкмоль/л. Это значит, что концентрация гомоцистеина 6,2 мкмоль/л и более является фактором риска рождения у этой женщины ребенка массой менее 3000 г (см. таблицу 1 и таблицу 2).

Таблица 1 - Концентрация гомоцистеина в крови беременных гестационного срока 19-24 недели и частота рождения у них детей с массой тела до 3000 г

Показатель		Клинические группы	
		Беременные с ХПН, N=30	Здоровые беременные, N=10
Гомоцистеин, мкмоль/л	M±m	6,22±0,29*	4,78±0,49
	ДИ, 95%	5,63 – 6,82	3,68 – 5,89
	Макс-мин	3,62 – 10,51	2,79 – 8,15
Число новорожденных с массой тела менее 3000 г	Абс	8	1
	%	26,6	10
	ДИ, 95%	10,7 – 42,4	0 – 28,5

Примечание 1- * - разница по сравнению со здоровыми беременными ($p<0,05$)

Примечание 2- ДИ- доверительный интервал

Примечание 3- М-среднее значение в группе наблюдения

Примечание 4 - m- ошибка среднего

Таблица 2 - Оценка концентрации гомоцистеина в крови беременных гестационного срока 19-24 недели как фактора риска рождения маловесных детей

Фактор риска	Число новорожденных	
	С массой $< 3000 \text{ г}$	С массой $\geq 3000 \text{ г}$
Гомоцистеин $\geq 6,2 \text{ мкмоль/л}$	9	5
Гомоцистеин $< 6,2 \text{ мкмоль/л}$	2	24

Проанализировав эффект терапии у беременных с ХПН с применением препарата инстенона, в сравнении с традиционной терапией, на массо-ростовые показатели новорожденных, мы оценили эффективность этих двух терапевтических подходов в зависимости от срока гестации, в котором проводилось лечение. Установлено, что терапия инстеноном, по сравнению с традиционной терапией, более эффективно предупреждает рождение маловесных детей у беременных с ХПН, причем данный эффект наиболее выражен при начале терапии в сроке 19-24 недели. В результате однофакторного анализа ANOVA нами выявлены различия между группами как по значению веса новорожденного

($F = 12,6$, при $p < 0,001$), так и по показателю коэффициента роста новорожденных ($F = 7,9$, при $p = 0,001$). Установлено, что новорожденные от женщин с ХПН, в терапию которых был включен инстенон, не отличались по показателю массы тела и коэффициента роста от детей, родившихся от здоровых беременных. В то же время, массо-ростовые показатели новорожденных от матерей с ХПН, пролеченных традиционным методом, были достоверно ниже как по сравнению с группой здоровых женщин (на 13% по массе тела, на 6% по коэффициенту роста), так и женщин, леченых с применением инстенона (на 8% по массе тела, на 6% по коэффициенту роста) (см. таблицу 3).

Таблица 3 – Массо-ростовые показатели новорожденных от женщин с ХПН, получавших лечение на разных сроках гестации

Группы беременных		Массо-ростовые показатели новорожденных	
Гестационный срок	Вид терапии	Масса тела, г	Массо-ростовой индекс
19-24 недели	Традиционная терапия (N=14)	3278,6±118,9	2,33±0,03
	Терапия инстеноном (N=16)	3506,7±118,8	2,51±0,05*
	Здоровые беременные (N=10)	3445,0±155,0	2,39±0,09
25-28 недель	Традиционная терапия (N=12)	3366,7±102,8	2,30±0,05
	Терапия инстеноном (N=18)	3459,4±75,5	2,38±0,02
	Здоровые беременные (N=10)	3425,0±146,1	2,33±0,04
29-33 недели	Традиционная терапия (N=19)	3063,9±133,4	2,23±0,07
	Терапия инстеноном (N=11)	3445,8±116,5*	2,44±0,08*
	Здоровые беременные (N=10)	3875,0±139,8* ⁺	2,42±0,05*
34-38 недель	Традиционная терапия (N=15)	2981,3±117,2	2,18±0,06
	Терапия инстеноном (N=15)	3146,4±91,9	2,25±0,05
	Здоровые беременные (N=10)	3625,0±180,8* ⁺	2,42±0,05*

Примечание 1 - * - достоверные различия по отношению к группе беременных, леченых традиционной терапией

Примечание 2 - + - достоверные различия по отношению к группе беременных, леченых с применением препарата инстенон.

Нами обнаружена отрицательная корреляционная связь между массой новорожденного ($r = -0,395$, $p=0,002$), коэффициентом роста ($r = -0,467$, $p<0,001$) и сроком проведения терапии инстеноном. Уровень коэффициента роста новорожденных при старте терапии инстеноном в гестационном сроке 19-24 недель был на 5% ($p = 0,038$) больше, чем при начале лечения в сроке 25-28 недель; на 7% ($p = 0,44$) больше, чем при проведении терапии в гестационном сроке 29-33

недели и на 11% ($p = 0,002$) больше, чем для беременных, пролеченных инстеноном в сроке беременности 34-38 недель. Установлено, что применение инстенона в терапии беременных с плацентарной недостаточностью эффективнее предупреждает рождение маловесных детей, по сравнению с лечением без инстенона, и этот эффект максимальен в гестационном сроке 19-24 недели.

На основании этих результатов нами был разработан лечебно-диагностический алгоритм оценки риска и профилактики рождения маловесных детей у женщин с ХПН (рисунок 1).

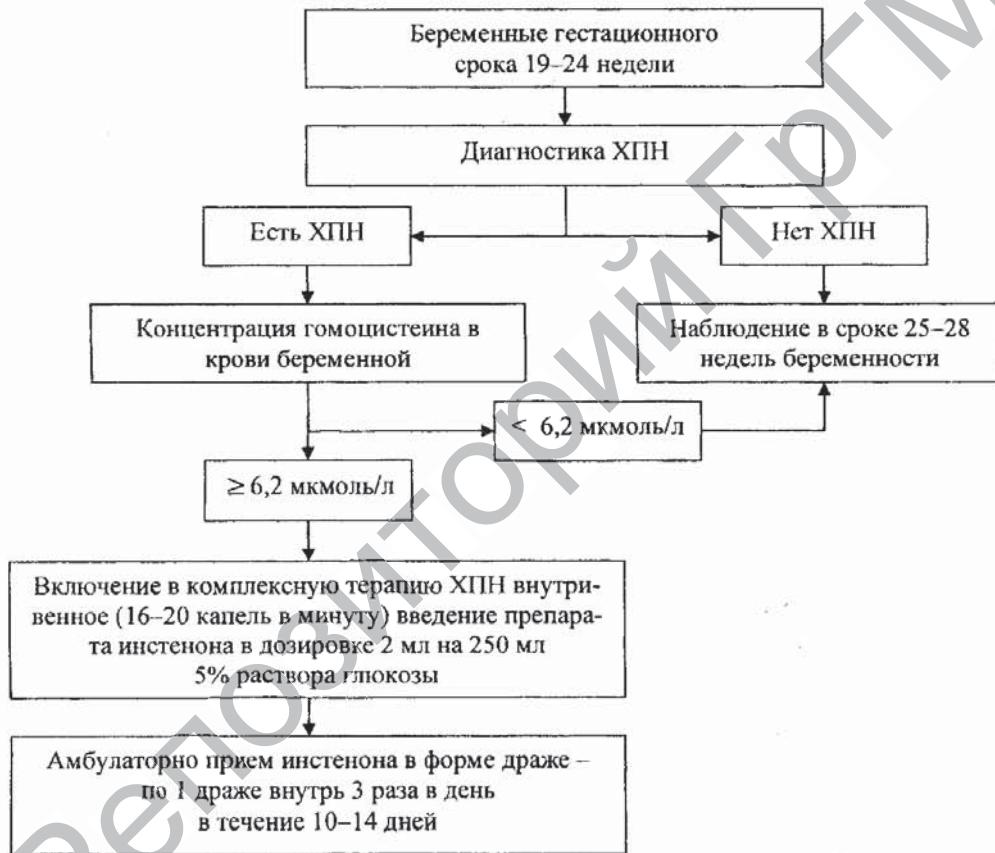


Рисунок 1 – Лечебно-диагностический алгоритм оценки риска и профилактики рождения маловесных детей у женщин с ХПН

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Течение беременности у женщин с хронической плацентарной недостаточностью протекает на фоне патогенетических изменений в системе мать-плацента-плод, что необходимо учитывать при проведении лечебных мероприятий.

На основании выполненных исследований по изучению основных звеньев патогенеза и течения ХПН, а также оценки клинической эффективности сравниваемых методов лечения были сделаны следующие выводы:

1. Хроническая плацентарная недостаточность у беременных сопровождается изменением показателей кислотно-основного состояния крови, нарушением показателей кислородтранспортной функции крови, наиболее выраженным во втором триместре беременности: у женщин с ХПН отмечается достоверное снижение pH в крови, по сравнению с пациентками с нормальным течением беременности ($p < 0,05$). Параллельно отмечался рост парциального напряжения углекислого газа PvCO₂: у женщин с ХПН на сроках беременности 19-24 недели - 9,7% ($p < 0,05$), 25-28 и 29-33 недель - 11% ($p < 0,05$). Обнаружено достоверное снижение парциального напряжения кислорода в крови – в группе 19-24 недели беременности PvO₂ снижалось на 22% ($p < 0,05$), по сравнению с контролем; в группе беременных с гестационным сроком 25-28, 29-33 и 34-38 недель снижение составило 13% ($p < 0,01$), 12% ($p < 0,05$) и 9% ($p < 0,05$), соответственно, в сравнении с женщинами при физиологически протекающей беременности аналогичного срока. Отмечается увеличение показателя P_{50(реальное)} у беременных с хронической плацентарной недостаточностью на 19-24 и 25-28 неделе гестации в 6,6% ($p < 0,05$) и 4,6% ($p < 0,05$), соответственно [1,2,3,7,8,12].

2. Динамика изменения гомоцистеина у женщин на протяжении гестационного процесса коррелирует с изменением величины соотношения прогестерон/эстриол, различается у беременных при физиологически протекающей беременности и у женщин с ХПН: концентрация гомоцистеина в группе женщин с ХПН в сроке 29-33 недели беременности на 43% ($p < 0,001$) выше, по сравнению с данным показателем у беременных в сроке 25-28 недель гестации, и на 27% ($p < 0,02$) больше, чем у женщин с ХПН гестационного срока 19-24 недели. Уровень гомоцистеина у женщин с ХПН выше, по сравнению с данным показателем у здоровых беременных только у пациенток со сроком беременности 29-33 недели ($p < 0,05$). Содержание гомоцистеина в сыворотке крови на протяжении второго и третьего триместров как нормально протекающей беременности, так и беременности, осложненной ХПН, положительно коррелирует с величиной соотношения прогестерон/эстриол, а также со сроком гестации ($r=0,57, p < 0,001$) [4,6,13,14,15].

3. Концентрация гомоцистеина в крови беременных гестационного срока 19-24 недели отрицательно коррелирует с массой ребенка при рождении и уровень этой аминокислоты в крови беременных данного гестационного срока \geq 6,2 мкмоль/л является значимым фактором риска рождения у них маловесных детей (риск рождения маловесного ребенка при уровне гомоцистеина \geq 6,2 мкмоль/л = 0,642857; риск рождения маловесного ребенка при уровне гомоцистеина $<$ 6,2 мкмоль/л = 0,076923; шансы рождения маловесного ребенка при уровне гомоцистеина \geq 6,2 мкмоль/л = 1,8; шансы рождения маловесного ребенка при уровне гомоцистеина $<$ 6,22 мкмоль/л = 0,083333) [5,6,14].

4. Комплексная терапия с применением инстенона, по сравнению с традиционной терапией, более эффективно улучшает состояние кислородтранспортной функции крови у беременных с ХПН с максимальной результативностью при раннем начале лечения: на фоне терапии инстеноном нами отмечено снижение степени ацидемии у пациенток с ХПН с гестационным сроком 19-24 и 25-28 недель на 8% ($p < 0,04$) и 13% ($p < 0,05$), что не отличается от аналогичного показателя в контрольной группе. Выявлено снижение парциального напряжения диоксида углерода в крови для этих же групп пациенток на 10% ($p < 0,01$) и 13% ($p < 0,001$), соответственно. В группе беременных с ХПН с гестационным сроком 19-24 и 25-28 недель отмечались статистически значимые увеличения насыщения гемоглобина кислородом на 38% ($p < 0,002$) и 21% ($p < 0,001$), соответственно, рост парциального напряжения на 20% ($p < 0,001$) и 22% ($p < 0,001$) и концентрации кислорода в крови 49% ($p < 0,001$) и 24% ($p < 0,01$). Отмечалось снижение у пациенток показателя P_{50} (на 5% у пациенток с гестационным сроком 19-24 ($p < 0,03$) и 25-28 ($p < 0,05$) недель беременности), увеличение кислородной емкости (КЕ) крови в группах пациенток с гестационным сроком 19-24 и 25-28 недель беременности на 7% ($p < 0,05$) и 5% ($p < 0,05$), соответственно [2,3,9,10,11,12,15].

5. Комплексная терапия с применением инстенона, по сравнению с традиционной терапией, более эффективно предупреждает рождение маловесных детей у беременных с ХПН, причем данный эффект наиболее выражен при начале терапии в сроке 19-24 недели: выявлены различия между группами как по значению веса новорожденного ($F = 12,6$, при $p < 0,001$), так и по показателю коэффициента роста новорожденных ($F = 7,9$, при $p = 0,001$). Выявлено, что новорожденные от женщин с ХПН, в терапию которых был включен инстенон, не отличались по показателю массы тела и коэффициента роста от детей, родившихся от здоровых беременных. Массо-ростовые показатели новорожденных от матерей с ХПН, пролеченных традиционным методом, были достоверно ниже как по сравнению с группой здоровых женщин (на 13% по массе тела, на 6% по коэффициенту роста), так и женщин, леченых с применением инстенона (на 8% по массе тела, на 6% по коэффициенту роста). Обнаружена отрицатель-

ная корреляционная связь между массой новорожденного ($r = -0,395$, $p=0,002$), коэффициентом роста ($r = -0,467$, $p<0,001$) и сроком проведения терапии инстеноном. Уровень коэффициента роста новорожденных при старте терапии инстеноном на гестационном сроке 19-24 недели был на 5% ($p = 0,038$) больше, чем при начале лечения в сроке 25-28 недель, на 7% ($p = 0,44$) больше, чем при проведении терапии в гестационном сроке 29-33 недели и на 11% ($p = 0,002$) больше, чем у беременных, пролеченных инстеноном в сроке беременности 34-38 недель [5,9,10,11,12].

Рекомендации по практическому использованию результатов

При оказании амбулаторной и стационарной помощи беременным с диагностированной хронической плацентарной недостаточностью компенсированной и субкомпенсированных форм акушеры-гинекологи должны проводить следующие мероприятия:

- у беременных женщин в сроках гестации 19-24 недели определять концентрацию гомоцистеина в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии;

- в случае, если концентрация гомоцистеина в крови в данном гестационном сроке составляет 6,2 мкмоль/л и более, прогнозировать высокий риск рождения маловесных детей;

- беременным женщинам с уровнем гомоцистеина 6,2 мкмоль/л и более проводить следующее лечение: внутривенное введение препарата инстенон в дозировке 2 мл в 250 мл 5% раствора глюкозы 5 раз через день медленно (16–20 капель в минуту); далее беременным рекомендуется амбулаторный прием инстенона в форме драже - по 1 драже внутрь 3 раза в день в течение 10-14 дней.

Применение данного метода будет полезным специалистам таких областей медицины, как акушерство, неонатология и педиатрия.

Рекомендуется для использования в лечебно-профилактических учреждениях Республики Беларусь: в женских консультациях с наличием дневного стационара, консультативных центрах, отделениях патологии беременности больниц, акушерских отделениях родильных домов, где метод может иметь широкую сферу применения.

Лечебный, социальный и экономический эффект связан с повышением эффективности лечения хронической плацентарной недостаточности, снизить материальные затраты на комплексное выхаживание детей с малой массой тела при рождении и необходимость проведения реанимационных мероприятий, коррекцию дыхательных нарушений и лечение тяжелой неврологической патологии, что будет способствовать улучшению демографической ситуации в Республике Беларусь.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Янушко, Т.В. Современные подходы к лечению хронической плацентарной недостаточности / Т.В. Янушко, Т.Ю. Егорова, М.В. Белуга // Журнал ГГМУ. - 2005. - № 3. - С. 196-198.
2. Янушко, Т.В. Состояние кислородтранспортной функции крови у беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью / Т.В. Янушко // Медицинские новости. - 2007. - № 2, том 1.- С. 59-61.
3. Янушко, Т.В. Особенности кислородтранспортной функции крови у беременных с хронической плацентарной недостаточностью / Т.В. Янушко, В.В. Зинчук, Т.Ю. Егорова // Рецепт. - 2008. - № 3 (59). - С. 56-62.
4. Янушко, Т.В. Взаимосвязь физиологических изменений уровня гомоцистеина и его метаболитов со сдвигами в гормональном статусе у женщин второй половины неосложненной беременности / Т.В. Янушко, Т.Ю. Егорова, В.Р. Шулика, А.В. Наумов // Журнал ГГМУ. - 2008. - № 4.- С. 58-61.
5. Янушко, Т.В. Влияние терапии инстеноном у женщин с хронической плацентарной недостаточностью на массо-ростовые показатели новорожденных / Т.В. Янушко // Медицинские новости. - 2009. - № 4 (172). - С. 65-68.
6. Янушко, Т.В. Современные представления о физиологических механизмах регуляции гестационного процесса у женщин на поздних сроках неосложненной беременности / Т.В. Янушко, Т.Ю. Егорова, М.В. Белуга, А.В. Наумов, Е.М. Дорошенко // Репродуктивное здоровье. - 2009. - №3. - С. 33-43.

Статьи в научных сборниках, материалах конференций

7. Янушко, Т.В. Особенности анамнеза и течения беременности у женщин с хронической плацентарной недостаточностью / Т.В. Янушко, Т.Ю. Егорова // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины: материалы науч. – практ. конф., посвящен. 60-летию службы скорой помощи и 10-летию УЗ «ГКО «СМП». – Гродно, 2005. - С. 152-154
8. Янушко, Т.В. Изучение клинической эффективности применения инстенона при хронической плацентарной недостаточности / Т.В. Янушко // Актуальные вопросы перинатологии: материалы науч. – практ. конф. с междунар. участием, посвящен. 60-летию Гродн. обл. клинич. родил. дома. – Гродно, 2005.- С. 458-462.
9. Янушко, Т.В. Опыт применения препарата инстенона при лечении хронической плацентарной недостаточности / Т.В. Янушко // Санкт-Петербургские научные чтения / II Международный молодежный конгресс.- Санкт-Петербург, 5-7 декабря 2007. - С. 14

10. Янушко Т.В. Метаболическая терапия хронической плацентарной недостаточности / Т.В. Янушко // Сборник материалов VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь. – Витебск, 2007. – С. 458.

11. Янушко Т.В. Динамика изменения уровня гомоцистеина во второй половине неосложненной беременности / Т.В. Янушко, А.В. Наумов // Проблемы медицины в современных условиях: материалы науч. - практ. конф., посвящ. 20-летию УЗ «Городской клинической больницы №4 г. Гродно». – Гродно, 2009. - С. 116.

12. Янушко Т.В. Объективная оценка эффективности применения препарата инстенона на основные показатели кислотно-основного состава крови беременных с хронической плацентарной недостаточностью с гестационным сроком 19-24 недели / Т.В. Янушко // Проблемы медицины в современных условиях: материалы науч. - практ. конф., посвящ. 20-летию УЗ «Городской клинической больницы №4 г. Гродно». – Гродно, 2009. - С. 141.

13. Янушко Т.В. Оценка гормонального статуса у беременных женщин во втором и третьем триместрах на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности / Т.В. Янушко, В.Р. Шулика // Проблемы медицины в современных условиях: материалы науч. - практ. конф., посвящ. 20-летию УЗ «Городской клинической больницы №4 г. Гродно». – Гродно, 2009. - С. 132.

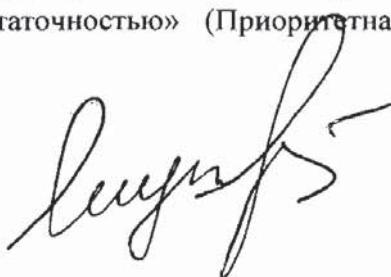
Тезисы докладов

14. Янушко Т.В. Анализ особенностей анамнеза и течения беременности у женщин с хронической плацентарной недостаточностью / Т.В. Янушко, Т.Ю. Егорова // Тез. док. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти профессора А.Н. Габузова. – Гродно, ГрГМУ, 2005. - С. 165-166.

15. Янушко Т.В. Эффект инстенона на кислородтранспортную функцию крови у беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью / Т.В. Янушко, Н.В. Зинчук // Тез. док. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти профессора В.Ч. Бржесского. – Гродно, ГрГМУ, 2008. - С. 185-186.

Приоритетные справки на изобретение

1. Способ оценки риска рождения маловесных детей у женщин с хронической плацентарной недостаточностью» (Приоритетная справка № a20090417 от 26.05.2009г.). Способ профилактики рождения маловесных детей у женщин с хронической плацентарной недостаточностью» (Приоритетная справка № a20090418 от 20.06.2009г.).



РЭЗЮМЭ

Янушка Таццяна Уладзіміраўна

Карэкцыя хранічнай плацэнтарнай недастатковасці ў цяжарных жанчын па
характэрystыцы метабалічных зменаў у сістэме маці-плацэнта-плод

Ключавыя слова: цяжарнасць, хранічная плацэнтарная недастатковасць (ХПН), кіслародтранспартная функцыя крыві, роднасць гемаглабіна крыві да кіслароду, гомацыстэін, цыстэін, глутаціён, цыстэінілгліцын, прагестэрон, экстрыёл, карцізол, тэстастэрон, інстэнон, маса-роставы індэкс, немаўля.

Мэта: распрацаваць і аргументаваць новыя методы дыягностыкі хранічнай плацэнтарнай недастатковасці для аптымізацыі лячэння, накіраванага на прафілактыку нараджэння малаважкіх дзяцей.

Методы даследавання: клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, статыстычныя.

Вынікі даследавання і іх навізна: прааналізаваны асноўныя звёны патагенезу і цячэння ХПН, а таксама клінічная ацэнка эфектыўнасці параўноўваемых методаў лячэння. Вызначаны новыя карэляцыйныя сувязі паміж узроўнем гомацыстэіну, прагестэрон/экстрыёлавымі суадносінамі і тэрмінам цяжарнасці. Выяўлены дакладна залежныя карэляцыйныя сувязі паміж узроўнем гомацыстэіну ў тэрміне 19-24 тыдні цяжарнасці і вагай дзіцяці пры нараджэнні. Даказана клінічная эфектыўнасць тэрапіі інстэнонам у параўнанні з традыцыйнай тэрапіяй пры папярэджанні нараджэння малаважкіх дзяцей у цяжарных з ХПН, прычым дадзены эфект найбольш выражаны пры пачатку тэрапіі у тэрміне 19-24 тыдні цяжарнасці.

З мэтай ацэнкі рызыкі і прафілактыкі нараджэння малаважкіх дзяцей у жанчын з ХПН распрацаваны лячэбна-дыягнастычны алгарытм.

Рэкамендацыі па выкарыстанню: распрацаваны лячэбна-дыягнастычны алгарытм ацэнкі рызыкі і прафілактыкі нараджэння малаважкіх дзяцей у жанчын з ХПН. Вынікі мэтазгодна выкарыстоўваць пры назіранні за цяжарнымі жанчынамі.

Вобласць прыменення: акушэрства.

РЕЗЮМЕ

Янушко Татьяна Владимировна

Коррекция хронической плацентарной недостаточности у беременных женщин по характеристике метаболических изменений в системе мать-плацента-плод.

Ключевые слова: беременность, хроническая плацентарная недостаточность (ХПН), кислородтранспортная функция крови, сродство гемоглобина крови к кислороду, гомоцистеин, цистеин, глутатион, цистеинилглицин, прогестерон, эстриол, кортизол, тестостерон, инстенон, массо-ростовой индекс, новорожденный.

Цель: разработать и обосновать новые методы диагностики хронической плацентарной недостаточности для оптимизации лечения, направленного на профилактику рождения маловесных детей.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, статистические.

Результаты исследования и их новизна: проанализированы основные звенья патогенеза и течения ХПН, а также клиническая оценка эффективности сравниваемых методов лечения. Установлены новые корреляционные связи между уровнем гомоцистеина, прогестерон/эстриоловым соотношением и сроком беременности. Обнаружены достоверно зависимые корреляционные связи между уровнем гомоцистеина в сроке 19-24 недели беременности и массой ребенка при рождении. Доказана клиническая эффективность терапии инстеноном, по сравнению с традиционной терапией, в предупреждении рождения маловесных детей у беременных с ХПН, причем данный эффект наиболее выражен при начале терапии в сроке 19-24 недели беременности.

С целью оценки риска и профилактики рождения маловесных детей у женщин с ХПН разработан лечебно-диагностический алгоритм.

Рекомендации по использованию: результаты разработанного лечебно-диагностического алгоритма оценки риска и профилактики рождения маловесных детей у женщин с ХПН целесообразно использовать при наблюдении за беременными женщинами.

Область применения: акушерство.

SUMMARY

Yanushko Tatyana Vladimirovna

Correction of chronic placental insufficiency in pregnant women according to the assessment of metabolic alterations in the system of mother-placenta-fetus

Key words: pregnancy, chronic placental insufficiency (CPI), blood oxygen transport function, affinity of blood hemoglobin to oxygen, homocysteine, cysteine, glutathione, cysteinilglycine, progesterone, estriol, cortisol, testosterone, instenone, mass-growth index, newborn.

Purpose: To elaborate and justify new methods of chronic placental insufficiency diagnosis for optimization of treatment aimed at prevention of small for-date-newborn birth.

Results of the study and their novelty: Basic links of pathogenesis and the course of CPI as well as a clinical assessment of the compared treatment method efficacy have been analyzed. New correlative relations between homocysteine level, progesterone/estriol ratio and pregnancy period have been determined. Evidently dependent correlative relations between homocysteine level in the pregnancy period of 19-24 weeks and baby weight at birth have been found out. Clinical efficacy of instenone therapy as compared to the traditional therapy in the prevention of small for-date-newborn birth in pregnant women with CPI has been proved, this effect being the most marked at the beginning of the therapy in the pregnancy period of 19-24 weeks. The medical-diagnostic algorithm has been elaborated with the purpose of risk assessment and prevention of small for-date-newborn birth in pregnant women with CPI.

Recommendations for use: It is reasonable to use the results of the study on observation for pregnant women.

Field of employment: Obstetrics.