

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

САФАРОВА
Гюлай Агамуса кызы

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ
ЖЕНЩИН СО СПОРАДИЧЕСКИМ СЛУЧАЕМ
НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Игитова Марина Борисовна

Барнаул – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Этиологические факторы спорадических случаев и привычных репродуктивных потерь по типу неразвивающейся беременности...	14
1.2 Патогенетические факторы невынашивания беременности, связанные с образом жизни и экологией	21
1.3 Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности	28
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Клиническая характеристика обследованных женщин	36
2.2 Методы клинических, инструментальных и лабораторных исследований.....	42
2.2.1 Анализ медицинской документации	42
2.2.2 Методы клинического и лабораторного обследования	43
2.3. Статистическая обработка данных.....	46
Глава 3 ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СПОРАДИЧЕСКИХ И ПРИВЫЧНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ ПО ТИПУ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ	48
3.1 Результаты стандартного обследования женщин с неразвивающейся беременностью.....	48
3.2 Факторы риска неразвивающейся беременности	55
Глава 4 ПОКАЗАТЕЛИ НУТРИЕНТНОГО СТАТУСА И АНТИТЕЛ К ЭНДО- И КСЕНОБИОТИКАМ У ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В АНАМНЕЗЕ	60

4.1 Показатели нутриентного статуса пациенток с неразвивающейся беременностью.....	60
4.2 Результаты исследования уровня антител к бензо[а]пирену и стероидным гормонам у женщин с неразвивающейся беременностью.....	63
Глава 5 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК СО СПОРАДИЧЕСКИМ СЛУЧАЕМ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ	76
5.1 Комплексная прегравидарная подготовка женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе	77
5.2 Сравнительный анализ течения беременности у женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе в зависимости от наличия или отсутствия прегравидарной подготовки	78
5.3 Родоразрешение женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе.....	80
5.4 Перинатальные исходы у женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в зависимости от наличия или отсутствия прегравидарной подготовки	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	95
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Количество деторождений в Российской Федерации за последние годы неуклонно снижается [23, 77]. Это определяется как социальным фактором – планированием семьи с одним или двумя детьми, так и нарастанием в популяции нарушений репродуктивного здоровья. В супружеских парах бесплодие выявляется более чем в 15% случаев, ранние репродуктивные потери имеют место в 15-20% от наступивших беременностей и частота их не снижается, несмотря на разработанные в последние годы многочисленные методы диагностики, профилактики и лечения. Практически каждая 5-я беременность самопроизвольно теряется, и поэтому данная проблема имеет особое социальное значение, учитывая современную неблагоприятную демографическую ситуацию [7, 18, 51, 91].

В структуре невынашивания одну из ведущих позиций занимает неразвивающаяся беременность (НрБ), ежегодно показатель ее частоты возрастает, составляя в разных странах от 2,8% до 15% [47, 72, 80, 91].

Наличие в анамнезе женщины НрБ отрицательно характеризует ее репродуктивную функцию. При отсутствии реабилитации и прегравидарной подготовки в каждом втором случае происходит повторная потеря беременности, а в 27,4% наблюдениях отмечается три и более эпизода невынашивания [50, 98]. Спорадическая потеря беременности возникает случайным образом на протяжении репродуктивного периода жизни женщины. Привычная потеря беременности (Recurrent Pregnancy Loss, RPL) считается отдельным заболеванием, ей подвержены 1-3% женщин. В качестве основных ее причин, которые достаточно хорошо изучены, выделяют генетические, эндокринные, анатомические, иммунные и инфекционные факторы [87, 123, 140, 141]. В то же время причинам спорадических репродуктивных потерь не уделяется должного внимания, хотя эпизод неразвивающейся беременности может возникнуть

у соматических здоровых женщин в любом возрасте, в том числе у первобеременных. Появление новых диагностических возможностей, позволяющих уточнить этиологические и патогенетические факторы неразвивающейся беременности, способствует стойкому научному интересу к данной проблеме, учитывая, что 25-57% случаев данного осложнения имеют неустановленный генез [47, 136].

Степень разработанности темы исследования

Исследование причин невынашивания беременности было начато в середине XX века и показало важную роль нарушений развития плодного яйца в этом осложнении, поскольку при проведении анализа материала абортусов была выявлена высокая частота генетических нарушений и аномалий развития [47].

В настоящее время генез неразвивающейся беременности, как и всех репродуктивных потерь, рассматривается с мультифакторных позиций [91, 110]. Большая часть спорадических потерь на сроке до 10 недель гестации происходит из-за различных нарушений на уровне хромосом, таких, как трисомии, моносомии и полиплоидии [146, 148]. Известно, что репродуктивное здоровье населения отражает состояние общества в целом и может рассматриваться как индикатор экологического и социального фона, поскольку многие факторы (профессиональные условия, семейное положение и образ жизни, экологическое неблагополучие) оказывают влияние на репродуктивную функцию организма человека [66, 67]. При беременности под воздействием ряда химических веществ нарушается состояние фето-плацентарного комплекса на органном, клеточно-тканевом и субклеточном уровнях, что способствует возникновению спонтанных абортов, мертворождений и врожденных пороков развития плода. Особое внимание уделяется тератогенной активности полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), таких как бензо[а]пирен (БП) [12, 39, 73, 111]. Кроме того, негативным фактором, способствующим репродуктивным потерям, является недостаточная обеспеченность беременных, как и всего населения РФ, витаминами и минеральными веществами [15, 21, 57].

Несмотря на большое внимание исследователей к проблеме этиологии и факторов риска НрБ, частота невыясненных причин данного осложнения остается на высоком уровне [51, 65], что требует дальнейших исследований с целью использования патогенетически обоснованных методов прегравидарной подготовки для улучшения исхода последующей беременности.

Цель исследования

Улучшить исходы гестации у женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности посредством прегравидарной подготовки с учетом влияния неблагоприятных факторов – воздействия гормоноподобного ксенобиотика бензо[а]пирена и нутриент-дефицитных состояний.

Задачи исследования

1. Выявить различия в факторах риска неразвивающейся беременности у пациенток со спорадическим и привычным невынашиванием на прегравидарном этапе с использованием стандартных методов обследования.
2. Оценить роль дефицита ионов цинка, меди, магния и фосфора, как наиболее значимых для эмбриогенеза минералов, в генезе неразвивающейся беременности при спорадических и привычных репродуктивных потерях.
3. Сравнить уровень антител к химическому мутагену – бензо[а]пирену и стероидным гормонам (эстрадиолу, прогестерону) у женщин со спорадическим случаем и привычными невынашиванием по типу неразвивающейся беременности.
4. Определить критические уровни концентраций антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу, и прогестерону у пациенток со спорадическим невынашиванием.
5. Провести сравнительный анализ эффективности прегравидарной подготовки пациенток со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе с учетом выявленных нарушений.

Научная новизна исследования

Выявлены значимые различия в факторах риска неразвивающейся беременности у пациенток при спорадических случаях и при привычном невынашивании. Расширены представления о роли нутриент-дефицитных состояний в генезе спорадических репродуктивных потерь по типу неразвивающейся беременности.

Продемонстрирована негативная роль наличия антител к ксенобиотику бензо[а]пирену в сыворотке крови, а также высоких уровней антител класса А и G к эстрадиолу и прогестерону у пациенток со спорадическим случаем неразвивающейся беременности.

Разработана индивидуальная программа коррекции зарегистрированных нарушений, включающаяся в себя отказ от курения (пассивного и активного), пребывание в местностях с «чистым» воздухом, рациональное питание с ограничением жиров, исключением копченостей и достаточным содержанием нутриентов, дефицит которых был установлен в процессе обследования, либо дотацию нутриентов посредством использования витаминно-минеральных комплексов в виде пищевых добавок.

Установлена и доказана клиническая эффективность и позитивное влияние комплексной прегравидарной подготовки с учетом выявленных нарушений на исходы беременности у пациенток со спорадическим случаем неразвивающейся беременности.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическое значение работы состоит в изучении патогенетических факторов неразвивающейся беременности на основе стандартных методов обследования. По итогам анализа факторов риска возникновения данного осложнения выявлено отсутствие таковых в 40% случаев при привычном невынашивании беременности и 70% случаев при спорадическом невынашивании по типу неразвивающейся беременности.

Выявлены изменения в нутриентном статусе женщин с привычным невынашиванием и спорадическими репродуктивными потерями и обоснована целесообразность его оценки для коррекции дефицита нутриентов на этапе прегравидарной подготовки.

Изучен ряд неблагоприятных факторов внешней среды, которые могут способствовать возникновению НрБ. Установлено, что наиболее существенные отклонения в уровне антител к гормоноподобному ксенобиотику бензо[а]пирену имеются у пациенток со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе, что предполагает разработку комплексной прегравидарной подготовки с учетом влияния выявленных нарушений.

Комплекс прегравидарных мероприятий внедрен в работу женской консультации и акушерского стационара КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11, г. Барнаул» и КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (акты внедрения от 1 февраля 2021 года).

Основные положения диссертации используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 15 марта 2021 года).

Методология и методы исследования

Диссертационная работа проведена в период 2017-2021 гг. на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Ремнева О.В.). Проект исследования был утвержден 23 ноября 2017 г. (протокол № 11) и соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Сбор клинического материала выполнен на клинических базах кафедры – в КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11, г. Барнаул» (главный врач – д.м.н., профессор Коломиец А.А.), КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (главный врач – к.м.н. Смирнов К.В.).

Работа проведена в два этапа, дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Объектами настоящего исследования явились пациентки со спорадическими и привычными репродуктивными потерями по типу НрБ, прерывание беременности у которых имело место в течение последнего календарного года, а также женщины с реализованной репродуктивной функцией. В работе были использованы общеклинические, биохимические, ультразвуковые и статистические методы.

На **первом этапе** работы с целью определения патогенетических факторов неразвивающейся беременности проведено проспективное исследование случай-контроль (2017-2018 годы), которое включало обследование 100 женщин в возрасте от 19 до 44 лет, разделенных на три группы. I группу составили 50 пациенток с одним случаем неразвивающейся беременности в анамнезе в сроки от 6 до 16 недель. II группу составили 20 женщин с привычным невынашиванием по типу неразвивающейся беременности. В III группу (контрольную) вошли 30 женщин с реализованной детородной функцией, у которых в анамнезе не было случаев самопроизвольного прерывания беременности.

По итогам первого этапа работы, в соответствии с поставленными задачами, на **втором этапе** проведена прегравидарная подготовка женщин с однократным случаем неразвивающейся беременности в анамнезе по разработанной автором программе с учетом выявленных нарушений, включающая отказ от курения (пассивного и активного), пребывание в местностях с «чистым» воздухом, рациональное питание с ограничением жиров, исключением копченостей и достаточным содержанием нутриентов, дефицит которых был установлен в процессе обследования, либо дотацию нутриентов посредством использования витаминно-минеральных комплексов в виде пищевых добавок, а также фолатов. Выполнен анализ течения последующей беременности, оценка ее исхода для матерей и новорожденных.

Положения, выносимые на защиту

1. Недостаток нутриентов в организме женщин является фактором, способствующим репродуктивным потерям по типу неразвивающейся беременности.
2. Повышение концентрации антител к бензо[а]пирену ассоциировано со спорадическими репродуктивными потерями по типу неразвивающейся беременности.
3. Прегравидарная подготовка женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности, проведенная с учетом влияния неблагоприятных факторов окружающей среды и особенностей нутриентного статуса, способствует благополучному вынашиванию беременности и улучшению перинатальных исходов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных данных и обоснованность результатов достигнута благодаря достаточному количеству единиц наблюдения и использованию современных методов статистической обработки данных с применением компьютерных программ MS Excel 2013, Statistica 10 и MedCalc Version 18.2.1 (лицензия Z2367-F3DD4-83E2E8-A6963-ED902).

Основные материалы и результаты диссертации были представлены и обсуждены на XXII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2018); Краевой научно-практической конференции «Современные проблемы акушерско-гинекологической практики и пути их решения» (Барнаул, 2018); XX Городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу» (Барнаул, 2018); XXIII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2019); XXI Городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу» (Барнаул, 2019); Краевой научно-практической онлайн-конференции

«Актуальные вопросы акушерско-гинекологической практики» (Барнаул, 2020); конференции «День науки АГМУ» (Барнаул, 2021).

Результаты исследования применяются в практической деятельности женской консультации и акушерского стационара КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11», г. Барнаул» (главный врач – д.м.н., профессор Коломиец А.А.) и КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (главный врач – к.м.н. Смирнов К.В.).

Основные положения диссертации используются при проведении занятий со студентами, клиническими ординаторами и врачами акушерами-гинекологами на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Личный вклад автора

Личный вклад диссертанта заключается в определении целей, задач и разработке дизайна научного исследования. Систематизация литературных данных, анализ полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций проводились автором самостоятельно. На этапах прегравидарного обследования и подготовки, а также в течение беременности ведение пациенток в 90% случаев было осуществлено соискателем, в том числе лично диссертантом выполнена часть ультразвуковых исследований. Автором сформирована база данных, выполнена подготовка публикаций и оформление диссертации.

По теме диссертации опубликованы в 7 печатных работах, из них 3 – в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 1 – в международном журнале базы SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, главы материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 21 рисунок и 25 таблиц. Список литературы включает в себя 156 источников (92 русских и 64 иностранных).

Соответствие диссертации паспорту полученной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Глава 1

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Этиологические факторы спорадических случаев и привычных репродуктивных потерь по типу неразвивающейся беременности

Неразвивающаяся беременность является полиэтиологичной патологией, среди причин которой описывают генетические, эндокринные, иммунологические нарушения и инфекционные заболевания [49, 72, 87, 91]. Основная проблема для исследователей – отличить спорадические выкидыши от проявлений привычного невынашивания, так как при первом случае прогноз последующих беременностей составить затруднительно [85, 137]. Случаи выкидышей, описанные самими пациентками, не всегда точны. Согласно зарубежным исследованиям, лишь 71% случаев выкидышей, описанных самими пациентками, можно проверить через больничные записи [110].

Результаты исследования этиологии привычной потери беременности, всесторонне изложенные в научной литературе, представляют собой данные о влиянии различных факторов, таких как генетика, возраст, антифосфолипидный синдром, маточные аномалии, гормональные или метаболические нарушения, инфекции, аутоиммунные нарушения, качество спермы, а также факторы, связанные с образом жизни пациенток. При анализе причин репродуктивных потерь установлено, что генетические и иммунологические факторы преобладают на очень ранних сроках беременности; гормональные причины имеют наибольшее значение в 7-9 недель; аутоиммунные причины (АФС) и тромбофилии – в 10-16 недель, а в более поздних сроках гестации – инфекционные заболевания и истмико-цервикальная недостаточность [10, 95].

В настоящее время генетический фактор принят за одну из ведущих причин неразвивающейся беременности ранних сроков, проявляется в виде спонтанной остановки развития эмбриона с хромосомным дисбалансом [1, 46, 92, 94, 147]. По данным С.Г. Ворсановой и соавт. (2020), до 80 % случаев НрБ в I триместре связаны с различной геномной патологией [45]. Согласно данным систематического обзора М.М. Van den Berg et al. (2014), распространенность хромосомных аномалий при однократном спорадическом выкидыше составляет 45% [95% CI 38-52] (13 исследований, 7 012 образцов). При повторном выкидыше данный показатель был сопоставим с таковым при спорадической потере беременности (распространенность 39%, [95% CI 29-50], 6 исследований, 1 359 образцов) [154]. В результате анализа продуктов зачатия, проведенного А.А. Mathur et al. (2014), представлена возможность выяснить, связана ли потеря беременности с генетическими нарушениями эмбриона (анеуплоидией) [127]. L.A. Bernardi et al. (2012) предлагают следующую стратегию: проводить кариотипирование абортусов после второй репродуктивной потери и переходить к прочим методикам исследования для выяснения причин привычной потери беременности только в случаях эуплоидии [101]. В тоже время Американский Конгресс Акушеров и Гинекологов (ACOG, 2013) считает, что опубликованных доказательств недостаточно, и для регулярного анализа кариотипа продуктов зачатия оснований нет [150]. Безусловно, определение «хромосомных» показателей эмбриона позволяет прояснить причину данного случая невынашивания беременности, но не поможет найти общие причины заболевания. Согласно генетическим исследованиям продуктов зачатия, около 60% потерь ранней беременности ассоциируются со спорадическими хромосомными аномалиями – как правило, трисомиями [92, 146, 147]. Анеуплоидия, которая встречается одинаково часто у женщин с привычной и спорадической потерей беременности, является признанным этиологическим фактором невынашивания, причем частота потерь беременности по данной причине увеличивается с возрастом женщины [94, 96, 147].

В процессе прегравидарного обследования супружеским парам с привычными репродуктивными потерями рекомендуется кариотипирование, чтобы выявить любые сбалансированные структурные хромосомные аномалии [62, 149, 153]. Исследования M. Sugiura-Ogasawara et al. (2011), M.T.M. Franssen et al. (2006) показали, что последующая потеря беременности зависит от характера аномалии родительского кариотипа, причем высокий риск невынашивания присущ носителям взаимных транслокаций и инверсий по сравнению с транслокациями Робертсона или другими типами аномалий [118, 144]. Несмотря на то, что кариотипирование родителей может дать информацию о повышенном риске потери следующей беременности тем супругам, у которых диагностированы хромосомные аномалии, для остальных пар данное исследование не имеет заметного преимущества [146, 151].

Среди факторов, приводящих к репродуктивным потерям, возросла роль эндокринных заболеваний [47]. К ним относятся гиперандрогения (18%), недостаточность лютеиновой фазы (10%), гиперпролактинемия (5%), заболевания щитовидной железы с нарушением функции (18%), а также их сочетание (10%) [1, 49, 121, 141]. Кроме того, с потерей беременности ассоциируется неконтролируемый диабет [81]. На репродуктивную функцию женщин также значительное влияние оказывает ожирение. По данным S. Pandey et al. (2005), увеличение индекса массы тела приводит к субфертильности, недостаточной эффективности лечения бесплодия, а также к потере беременности [130]. В систематическом исследовании, в котором участвовали 1 644 женщин с ожирением и 3 288 женщин контрольной группы, сообщается, что у женщин с ожирением привычная потеря беременности превалирует в сравнении с женщинами с нормальным ИМТ (0,4% против 0,1%, OR 3,51 [95% CI 1,03-12,01]) [42]. C. Boots et al. (2011) выявили, что среди женщин, страдающих привычной потерей беременности (n=491), более высокая частота выкидышей наблюдается у пациенток с ожирением, нежели у женщин с нормальным весом (OR 1,71 [95% CI 1,05-2,8]) [102]. В этом исследовании также говорится, что увеличение ИМТ

является вторым по значимости фактором (после возраста женщины), связанным с привычной потерей беременности [102].

Крупное зарубежное тест-контрольное исследование показало, что и дефицит массы тела ($ИМТ < 18,5 \text{ кг/см}^2$) имеет значительную связь со спорадическими выкидышами в первом триместре беременности ($OR\ 1,72$ [$95\% \text{ CI } 1,17-2,53$]) [129]. В то же время в исследовании Т. Tulandi and Н.М. Al-Fozan (2016), посвященном оценке патогенетических факторов невынашивания у 696 женщин с привычной потерей беременности, повышенного риска у женщин с недостаточной массой тела по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ выявлено не было ($OR\ 0,12$ [$95\% \text{ CI } 0,15-1,00$]) [153]. Однако пары, страдающие привычной потерей беременности, должны быть проинформированы о том, что материнское ожирение или чрезмерный дефицит массы тела ассоциированы с акушерскими осложнениями и могут отрицательно повлиять как на вероятность успешного исхода гестации, так и на общее состояние здоровья. Поэтому женщинам рекомендуется стремиться привести свой индекс массы тела к «здоровому» диапазону [42, 76].

Нарушения иммунных механизмов, которые обеспечивают все процессы развития беременности, входят в структуру основных причин репродуктивных потерь [32, 87, 119]. Г.Т. Сухих и соавт. (2018), И.В. Менжинской и соавт. (2016), и другими исследователями изучена роль антифосфолипидного синдрома (АФС) в патогенезе НрБ [10, 68, 75, 125]. Ряд зарубежных авторов считает, что антифосфолипидные антитела оказывают негативное влияние на трофобласт: ингибируют дифференциацию ворсистого цитотрофобласта и его экстраваляцию в децидуальной оболочке матки, индуцируют апоптоз синцитиотрофобласта и воспалительные процессы на поверхности синцитиотрофобласта [95]. В популяции данные антитела присутствуют в крови у 2-4% против 27-42% у пациенток с привычным невынашиванием беременности. По данным М. Empson et al. (2005), степень риска потери плода повышается с 25-34% до 90% в случае наличия антител без лечения [135]. Большинство

экспертов признают АФС причиной привычной потери беременности, поддающейся лечению [99].

Существует гипотеза, согласно которой привычная потеря беременности имеет отношение к аллоиммунному расстройству, при котором у матери не формируется иммунная реакция для защиты отторжения плода [6, 90]. В отношении роли родительского человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), материнских антител к отцовским лейкоцитам, эмбриотоксических антител матери и антиспермальных антител мнения неоднозначны, а имеющихся данных недостаточно для достоверных выводов о целесообразности, надежности или эффективности данного обследования и лечения [26, 78, 82, 90, 131].

Многие исследователи высказывают мнение, что тромботические осложнения, обусловленные генетическими дефектами гемостаза беременной, могут привести к НрБ [9, 59, 106]. Скрининг на наличие наследуемых тромбофилий (в частности, Лейден-фактор V и мутации гена протромбина, белков C и S, недостатка антитромбина) может быть клинически обоснован, если у пациентки в прошлом была венозная тромбоэмболия, проявившаяся как однократный фактор риска (например, при наличии хирургического вмешательства), либо есть ближайший родственник, у которого зафиксирована/подозревается тромбофилия высокого риска. G. Lissalde-Lavigne et al. (2006) предполагают, что между наследственной тромбофилией и потерей беременности существует связь, однако проспективные исследования, проведенные R.M. Silver et al. (2010), этого не подтверждают [110, 138]. P.G. De Jong et al. (2011) считают, что клиническое тестирование женщин с привычной потерей беременности на наличие наследственных форм тромбофилии на сегодняшний день нецелесообразно [107].

W.B. Davenport и W.H. Kutteh (2014) указывают, что аллели MTHFR 1298C, MTRR 66G и MTHFR 677T регистрируются чаще в семьях с анэмбрионией [106]. Согласно мнению И.Н. Фетисовой (2009), при изменениях процесса метилирования ДНК и гипергомоцистеинемии у женщин с полиморфизмом генов

MTNFR нарушается деление и дифференцировка клеток на ранних этапах гестации [86].

Немаловажное значение в этиологии неразвивающейся беременности отводится инфекционным факторам. По мнению отечественных ученых, 10% случаев раннего прерывания беременности связано с острой инфекцией матери. Хронические инфекционно-воспалительные заболевания женщины вызывают фетопатии. В этом случае внутриутробная гибель эмбриона/плода может возникнуть под действием других факторов [48, 50]. По данным В.М. Сидельниковой и Г.Т. Сухих (2010), удельный вес женщин с привычным невынашиванием и наличием антител к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) и вирусу простого герпеса (ВПГ) колеблется от 55 до 85%, тогда как В.Е. Радзинский и соавт. (2016) отмечают 100%-ное носительство этих антител у пациенток с НрБ [47, 72]. Однако анализ зарубежных источников свидетельствует, что убедительных данных в пользу инфекционных причин привычной потери беременности нет, поэтому и рекомендации для стандартного тестирования на эти патогены при оценке причин привычного невынашивания отсутствуют [122]. Учитывая недостаточное количество проспективных исследований, которые связали бы наличие инфекционного агента с привычной потерей беременности в ранние сроки, в настоящее время предполагают, что для использования антибиотиков на этапе прегравидарной коррекции нет достаточных оснований [142, 149].

К анатомическим факторам, которые ассоциируются с потерей беременности, а также с другими осложнениями (преждевременные роды, неправильное расположение плода, повышение риска оперативного родоразрешения) относятся врожденные аномалии матки. Обзор большого числа исследований позволяет сделать вывод, что аномалии развития матки регистрируются с частотой 4,3% (от 2,7% до 16,7%) от общего числа фертильных женщин и у 12,6% (от 1,8% до 37,6%) пациенток, страдающих привычной потерей беременности [49, 72]. Высокий уровень невынашивания беременности наблюдается у женщин с перегородкой матки (n=499, потери 44,3%), двурогой

(n=627, потери 36,0%) и седловидной маткой (n=241, потери 25,7%). Коррекция перегородки матки оказывает позитивное влияние (n=366, 83,2% успешных родов, варьируется от 77,4% до 90,9%) и показана женщинам с привычной потерей беременности [110, 145]. Главный недостаток этих данных – отсутствие рандомизированных исследований.

В ряде случаев невынашивания беременности клиническое значение имеет наличие миомы матки, особенно при субмукозном, интерстицио-субмукозном и перешеечном расположении узлов [8]. По мнению Американского Общества Репродуктивной Медицины, лечение пациенток с привычной потерей беременности и миомой матки, а также полипами эндометрия и синдромом Ашермана (внутриматочные синехии), является спорным решением, поскольку нет подтвержденных данных, что хирургическое вмешательство снижает степень риска потери беременности. Поскольку рандомизированных исследований в данной области мало и их сложно проводить, общей рекомендацией является хирургическая коррекция наиболее серьезных маточных аномалий [110].

На XVIII Конгрессе Международной федерации акушеров-гинекологов был утвержден основной вывод относительно практических основ терапии пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе по типу неразвивающейся беременности. Именно тогда было предложено считать неразвивающуюся беременность патологическим состоянием, ассоциированным с хроническим эндометритом [49]. Безусловно, эндометрит не всегда является этиологическим фактором неразвивающейся беременности, но в процессе отторжения некротизированных ворсин хориона всегда возникает воспалительная реакция. При хроническом эндометрите нарушаются процессы нормальной имплантации и плацентации вследствие нарушения циклической трансформации и рецептивности эндометрия, что приводит к потере беременности на ранних сроках [2, 48, 55, 78, 103, 113].

Таким образом, причины репродуктивных потерь многочисленны и разнообразны, но у 50 % пациенток установить патогенетические факторы невынашивания беременности не представляется возможным.

1.2 Патогенетические факторы невынашивания беременности, связанные с образом жизни и экологией

Многочисленными исследованиями установлено, что на репродуктивную функцию человека оказывают влияние образ жизни, климатогеографические особенности, профессиональные условия и экологические факторы, а также бытовые интоксикационные воздействия [66, 67, 72, 91].

В.М. Сидельникова и Г.Т. Сухих (2010) считают, что на уровень репродуктивных потерь существенное влияние оказывают профессиональные условия [72]. Отмечено, что самопроизвольное прерывания беременности зависит от характера труда матери и наличия вредных производственных факторов, несмотря на перевод на условия облегченного труда в период гестации [66, 67]. Женщины, трудящиеся на производстве, а также сочетающие работу с учебой, чаще сталкиваются с таким осложнением беременности, как невынашивание [83].

Очевидно, что потеря желанной беременности оказывает большее влияние на эмоциональное состояние женщины [89, 105]. Ряд исследований указывает на то, что подверженность матери стрессу во время беременности является возможным фактором риска неблагоприятного исхода беременности, но степень влияния стресса на риск выкидыша или привычной потери беременности остается неясной [139]. Очевидно, что потерянная беременность оказывает сильнейшее психологическое давление на родителей [100, 114]. Отечественными учеными был изучен психологический профиль пациенток с невынашиванием беременности и выявлено, что пациенткам со спорадическими потерями был свойственен высокий нейротизм: реакция на стрессовые события была неадекватная, чрезмерно выраженная [28]. Нерожавшие пациентки с привычным невынашиванием характеризовались эмоциональной неустойчивостью и неадекватными механизмами преодоления стресса [89]. Два нерандомизированных исследования показали значительное улучшение показателей рождаемости в специализированных клиниках при наличии тесного мониторинга и поддержки

пациенток [124]. Согласно зарубежным данным, между стрессом и привычной потерей беременности есть связь, но не существует доказательств того, что стресс является прямой причиной репродуктивной потери [124].

Одним из факторов риска невынашивания является пищевое поведение [3, 33]. Неправильное и нерациональное питание отрицательно сказывается на течении гестации, способствуя увеличению числа осложнений беременности и родов, а также перинатальных заболеваний [27, 57, 93]. Кроме того, с повышенным риском потери беременности ассоциируется повышенное потребление кофеина (более 3 чашек кофе в день) и алкоголя (3-5 напитков в неделю) [155]. Согласно результатам обсервационных исследований, проведенных Т. Tulandi и Н.М. Al-Fozan (2017), существует связь между количеством потребляемого кофеина и репродуктивными потерями [152]. Ретроспективное тест-контрольное исследование показало, что кофеин является фактором риска привычного невынашивания беременности. Относительная вероятность привычной потери беременности была выше у женщин высоким (более 300 мг/день) или средним (150-300 мг/день) потреблением кофеина перед зачатием и в ранние сроки гестации, по сравнению с малым (менее 150 мг/день), и составила 16,016 [95% CI 6,54-39,61] и 3,045 [95% CI 1,23-7,28] соответственно [152].

Известно, что употребление алкоголя оказывает негативное влияние на беременность и неонатальные исходы, поэтому женщинам рекомендуется избегать этого во время беременности [128]. Относительно потери беременности доказательства менее убедительны, но исследования A.N. Andersen et al. (2000) показывают, что употребление алкоголя по время гестации повышает риск самопроизвольного выкидыша [126].

В последние годы внимание исследователей обращено на риски гестационных осложнений, возрастающих под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды [31]. Так, по данным недавних работ, проведенных в Японии, была установлена взаимосвязь между аномалиями расположения плаценты и загрязнением воздуха токсическими веществами, включая диоксид

азота и диоксид серы [112]. Косвенно подтверждает влияние токсических экологических факторов на вероятность предлежания плаценты географическая неравномерность встречаемости данного осложнения на территории Китая [134].

Согласно результатам исследования О.О. Ajayi et al. (2012), в крови 30 женщин с привычным невынашиванием беременности в сравнении с показателями 30 женщин без репродуктивных потерь был выявлен высокий уровень хлорорганических пестицидов, что может свидетельствовать о наличии связи между их использованием и привычной потерей беременности [97]. А.В. Дзюбайло и соавт. (2017, 2020), Л.В. Дикаревой и соавт. (2015), Н.Ф. Измеровым (2012) было рассмотрено воздействие угарного газа и полициклических ароматических углеводородов на организм беременных при курении, сжигании древесины, угля и других биомасс. Источниками подобных веществ являются также автомобильный транспорт и асфальт. Согласно результатам исследований, эти вещества оказывают влияние на иммунные реакции организма, течение и исходы беременности [16, 24, 31, 58]. Радиоактивные нуклиды реализуют свою токсичность, воздействуя на ДНК матери и плода, что проявляется в виде различных мутаций, которые имеют цитотоксичные проявления, а также обладают канцерогенными и тератогенными свойствами [17, 24].

Еще в XX веке предположили, что курение ассоциировано с повышением риска спорадической потери беременности вследствие негативного влияния на функцию трофобласта [104]. Зарубежные исследования показывают, что дети женщин, куривших при беременности, имеют ряд проблем, включая синдром внезапной смерти, ожирение, психосоциальные проблемы и злокачественные новообразования [129]. Безусловно, отказ от курения рекомендуется всем беременным без исключения [25, 58, 64]. Пары с привычной потерей беременности должны быть проинформированы о том, что курение может отрицательно повлиять на шансы вынашивания беременности. В то же время исследований, которые оценивали бы эффект отказа от курения на вероятность успешных родов при наличии повторных репродуктивных потерь в анамнезе,

найти не удалось, и убедительных доказательств того, что курение является патогенетическим фактором невынашивания беременности, не существует. Но, исходя из установленной связи между курением и неблагоприятными акушерскими исходами, а также между курением и общим здоровьем пациентов, можно заключить, что, даже в отсутствие проспективных исследований, парам с репродуктивными потерями в анамнезе следует рекомендовать отказ от курения.

Основным токсическим веществом табачного дыма является гормоноподобный ксенобиотик бензо[а]пирен (БП) [4, 5, 19, 109, 120]. Источниками БП, помимо курения, являются широко используемые в пищевом рационе копчёные продукты, масла и жиры. А.Н. Глушковым и соавт. (2015) в процессе изучения специфических иммунных реакций на низкомолекулярные тератогены окружающей среды и стероидные гормоны при физиологическом течении беременности было выявлено, что при повышении уровня антител к бензо[а]пирену увеличивается концентрация эстрадиола и снижается концентрация прогестерона в сыворотке крови [12]. Авторы установили, что наличие антител к бензо[а]пирену влияет на содержание стероидных гормонов опосредованно, через иммунные реакции на вещества схожей химической структуры [12, 73]. К.С. Красильникова и соавт. (2015), А.Н. Глушков и соавт. (2015) предполагают, что бензо[а]пирен может связываться с рецепторами к половым стероидам [11, 12]. Также БП негативно воздействует на ткани организма, в том числе плаценту, путем ингибирования пролиферации клеток трофобласта [5, 109, 111]. В результате ряда исследований был установлен факт наличия иммунохимического дисбаланса (повышенное значение соотношений уровней) аутоантител к прогестерону, эстрогену и бензо[а]пирену при врожденных пороках развития плода [38, 73].

Для обеспечения нормального течения гестации важную роль играют микронутриенты, необходимые в процессах гаметогенеза, оплодотворения, развития эмбриона и плода [13, 21]. Е.Ю. Егорова и соавт. (2019) указывают, что потребность человека в витаминах и минеральных веществах – объективная величина, сложившаяся в ходе эволюции [57]. Согласно определению ВОЗ,

дефицит микронутриентов является главным кризисом в питании населения Земли в XX веке (Глобальная стратегия ВОЗ, 2009). Недостаточная обеспеченность витаминами при беременности может являться одной из причин репродуктивных потерь, недоношенности, малого веса при рождении и пороков развития ребенка, а также снижает устойчивость организма женщины к инфекционным заболеваниям [21, 53, 155]. В зарубежной литературе имеются исследования, оценивающие воздействие данных факторов на привычную потерю беременности. Согласно полученным результатам, у 35 обследованных пациенток с привычной потерей беременности уровень цинка, меди и витамина Е в сыворотке крови были значительно ниже, а уровень селена, свинца и кадмия – значительно выше в сравнении с показателями контрольной группы из 34 женщин [97]. Это является свидетельством того, что наличие тяжелых металлов и дефицит микроэлементов может быть фактором риска привычного невынашивания беременности. С биологической точки зрения, серьезный дефицит цинка, входящего в состав металлоферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, может оказать значительное влияние на исход беременности. Известно такое заболевание, как акродерматическая энтеропатия – аутосомно-генетический рецессивный дефект метаболизма цинка, который приводит к ингибированию поглощения данного элемента [88, 167]. О.О. Ajayi et al. (2012) установили, что у пациенток с этим заболеванием беременность чаще завершается спонтанными абортами, регистрируется анэнцефалия, ахондропластическая карликовость и рождение детей с недостаточным весом [97]. В случаях, когда пациентки принимали с пищей высокие дозы цинка для поддержания нормальной концентрации данного элемента в плазме во время гестации, беременность протекала нормально [156]. Поскольку цинк входит в состав ДНК-связывающих белков («цинковые пальцы»), в частности ДНК-полимеразы, при его дефиците могут возникнуть хромосомные аномалии за счет изменения структуры фермента [15, 22, 34, 37]. Кроме того, именно данный элемент в составе карбоангидраз, находящихся в эритроците, необходим для процесса удаления углекислого газа. По данным кокрановской библиотеки, в ряде исследований добавки цинка

снижали риск преждевременных родов, не влияя на другие показатели, хотя не исключено, что результаты могли отражать общую недостаточность питания участниц исследований [35]. Исследования А.А. Олиной (2017) выявили, что дефицит цинка при НрБ встречается в 79,5% случаев и повышается до 88,5% при повторных эпизодах данного осложнения [56].

Таким образом, дефицит цинка в организме матери повышает степень риска неблагоприятного исхода как для нее, так и для ребенка. Тем не менее, строгие доказательства того, что терапия препаратами цинка является показанной в случаях его дефицита, по-прежнему отсутствуют, поскольку в ряде работ, зафиксировавших связь между уровнем цинка и материнским здоровьем, не были учтены сопутствующие факторы.

Такой элемент, как медь, участвует в многочисленных реакциях окислительно-восстановительного и энергетического обмена. Данный эссенциальный микроэлемент принимает активное участие в процессах дыхания. Ион меди и гем в виде кофакторов входят в состав цитохрома С-оксидаза, который является основным ферментом «дыхательной цепи» переноса электронов. Дефицит меди может оказывать негативное влияние на процессы обмена йода, а также приводит к развитию анемии, нарушению формирования сердечно-сосудистой и костной системы плода [15, 21]. Ионы меди значимы в процессах образования гемоглобина и не могут быть заменены никакими другими элементами, так как благодаря им железо транспортируется в костный мозг и превращается в органически связанную форму. Данный нутриент играет важную роль в процессе обмена азота благодаря тому, что он входит в состав нитратредуктазного комплекса. Также медь принимает активное участие в процессах обмена и насыщения тканей кислородом [44, 54].

Не менее значимым элементом для репродукции является магний, который регулирует процесс передачи генетического материала и необходим для реализации биохимических процессов, активируя более чем 300 ферментов. Ион магния принимает участие в синтезе структурных компонентов ДНК и синтезе белков. Доказано, что при беременности возрастает значение нормального

функционирования соединительной ткани, так как она соединяет различные компоненты плаценты и формирует основу хориона, а магний оказывает значительное влияние на ее структуру. Поэтому дефицит магния может стать причиной невынашивания беременности [21, 63, 79]. По данным кластерного рандомизированного исследования, применение магнийсодержащих препаратов в период гестации приводит к снижению риска задержки роста плода и преждевременных родов, но этот вывод не был подтвержден в ряде отдельных рандомизированных исследований [35].

К числу важнейших в биологическом отношении элементов относится фосфор, который входит в состав органических соединений, необходимых для осуществления процессов обмена веществ. Значимую роль в процессах жизнедеятельности организма имеет неорганический фосфат (остаток фосфорной кислоты) и его соли, которые вместе с кальцием формируют минеральный компонент костной ткани – оксиапатит [54, 57]. Фосфолипиды входят в состав клеточной стенки. Фосфат, как компонент нуклеотидов и нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), участвует в кодировке, хранении и передаче генетической информации. Процесс синтеза нуклеиновых кислот и белков, а также рост и деление клеток не обходится без данного элемента. Органический фосфор имеет важное значение в энергетическом обеспечении процессов жизнедеятельности: накопление и использование энергии происходит в виде АТФ и креатинфосфата. Особая роль фосфора в катаболизме определяется не только тем, что он является составной частью АТФ. Данный элемент сопровождает и участвует во всех процессах обмена глюкозы в организме [21].

Давно доказанным фактом является важность фолиевой кислоты в процессе гестации, и в последние годы активно изучается значение этого соединения в процессе апоптоза. Предполагается, что влияние недостатка фолатов в клетках цитотрофобласта опосредовано через усиление апоптоза, обусловленного уменьшением синтеза тимидина, участвующего в синтезе ДНК, и, следовательно, эти процессы в ранние сроки беременности могут приводить к гибели эмбриона [21, 62, 70, 133].

Таким образом, негативное влияние недостатка витаминов и минералов на здоровье матери и ребенка достаточно хорошо изучено [21, 44, 53, 60]. Важно отметить, что при коррекции дефицита нутриентов позитивный эффект достигается за счет восполнения их совокупности. Пока невозможно ответить на вопрос, насколько могут быть полезны витаминно-минеральные комплексы беременным, так как на сегодняшний день отсутствуют доказанные результаты их эффективности. Для некоторых видов дефицита нутриентов установлена максимальная эффективность в ранние сроки гестации. Так, использование пищевых добавок на основе фолатов рекомендуется за 3 месяца до зачатия, а пищевые добавки на основе железа имеют максимальный эффект в первом триместре беременности [14, 62, 133]. При этом исследований, которые доказывают необходимость использования витаминно-минеральных комплексов беременными, нет.

1.3 Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности

Для того, чтобы супружеская пара вступила в запланированную беременность в наилучшем состоянии здоровья, в современной медицине разработан комплекс профилактических мероприятий с целью минимизации рисков гестационных и перинатальных осложнений – прегравидарная подготовка, которая доказанно снижает риск осложнений беременности и родов, а также заболеваемости новорожденных, в том числе рождения детей с пороками развития [30, 36, 40, 62].

Прегравидарное консультирование должно быть проведено всем женщинам репродуктивного возраста на любом приеме акушера-гинеколога вне зависимости от того, планирует или не планирует пациентка беременность. У женщин с соматическими заболеваниями и репродуктивными проблемами прегравидарная подготовка имеет определяющее значение [42, 52, 84]. Именно поэтому,

при наличии в анамнезе женщины неразвивающейся беременности, подготовка к будущему зачатию и имплантации является обязательным этапом ведения [41, 69]. Все основные диагностические мероприятия и обследования регламентированы в клиническом протоколе «Прегравидарная подготовка» (МАРС, 2016) и методических рекомендациях «Неразвивающаяся беременность» (МАРС, 2015) [49, 62]. Современная прегравидарная подготовка включает три основных этапа: прегравидарное консультирование, обследование и лечебно-профилактические мероприятия в соответствии выявленными нарушениями. Тактика диагностических и лечебных мероприятий у женщин с экстрагенитальными заболеваниями регламентирована соответствующими документами и проводится совместно с врачами смежных специальностей [62]. Решение вопроса о планировании беременности в случаях тяжелой соматической патологии принимается коллегиально.

Прегравидарное консультирование должно начинаться за 3-6 месяцев до планирования зачатия, во время его проведения даются рекомендации по модификации образа жизни и проводится периконцепционная оценка репродуктивного здоровья супружеской пары: сбор анамнеза (персонального и семейного), оценка соматического статуса женщины, специальное акушерско-гинекологическое обследование, лабораторные клинические исследования, а также консультации смежных специалистов [40]. Наличие в семейном анамнезе случаев врождённых пороков развития, привычных репродуктивных потерь и антенатальной гибели плода является показанием к проведению медико-генетического консультирования и обследования [49, 62].

Лечебно-профилактические мероприятия проводятся по индивидуальной программе и включают коррекцию выявленных в ходе обследования пациентки заболеваний и нарушений, а также профилактическое назначение витаминно-минеральных комплексов. Рядом исследователей установлено, что коррекция нутриент-дефицитных состояний улучшает акушерский и перинатальный прогноз, особенно у женщин старшей возрастной группы и имеющих соматические заболевания [34, 36, 42, 93]. Важную роль для предупреждения

возникновения врожденных аномалий развития плода имеет достаточное поступление фолиевой кислоты, необходимой для синтеза ДНК и РНК, незаменимых аминокислот и эритроцитов, а также метаболизма гомоцистеина [15, 70, 86, 133]. Доказанным фактом является то, что применение фолатов до зачатия и в первом триместре гестации способствует снижению частоты врожденных пороков развития [70, 133]. Кроме того, применение фолатов во время прегравидарной подготовки и в первом триместре беременности значительно снижает уровень гомоцистеина [62].

Для процесса нормальной жизнедеятельности организма важнейшим обстоятельством является баланс его химического состава. Преморбидный фон формируется за счет отклонений в содержании химических элементов, которые возникают из-за воздействия экологических, профессиональных и климатогеографических факторов [66]. Так, относительно коррекции дефицита цинка было выполнено два рандомизированных исследования и установлено, что дотация данного элемента сопряжена со снижением числа преждевременных родов на 14% [115]. В сравнительном исследовании зарубежных ученых было отмечено, что дети, рожденные матерями, получавшими дотации цинка, имели более высокий вес и показатели оценки функционального состояния в сравнении с новорожденными контрольной группы. Также в данной группе отмечались более высокие значения оценки по шкале Апгар [129].

Таким образом, прегравидарная подготовка должна проводиться с учетом установленных факторов риска конкретной пациентки. Именно такой подход, направленный на нивелирование выявленных корригируемых нарушений перед наступлением беременности, позволит увеличить шансы на успешное зачатие, снизить частоту ранних потерь беременности, гестационных и перинатальных осложнений и может способствовать рождению не только живого, но и здорового ребенка, что приведет к улучшению здоровья популяции в целом.

Резюме

Неразвивающаяся беременность, составляющая в структуре ранних репродуктивных потерь 45-88%, отрицательно влияет на дальнейшую реализацию репродуктивной функции женщин, приводит к психоэмоциональным расстройствам и социальной дезадаптации. Несмотря на многочисленные исследования относительно причин невынашивания беременности, этиология неразвивающейся беременности нередко остается не установленной. Среди возможных причин данного патологического состояния безусловно значимым, но малоизученным, является влияние токсических факторов окружающей среды, а именно гормоноподобных ксенобиотиков – трансплацентарных мутагенов, которые могут способствовать гибели эмбриона. В современной литературе также не представлены убедительные доказательства ассоциированности репродуктивных потерь и дефицита нутриентов. На наш взгляд, при обследовании пациенток с неразвивающейся беременностью целесообразно сделать акцент на состоянии нутриентного статуса и влиянии факторов внешней среды. Возможно, исследования в указанных направлениях смогут дополнить и расширить представления о патогенетических факторах неразвивающейся беременности, оптимизировать программу прегравидарной подготовки, проведение которой позволит улучшить репродуктивный прогноз.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа проведена в период 2017-2021 гг. на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Ремнева О.В.). Проект исследования был утвержден 23 ноября 2017 г. (протокол № 11) и соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Сбор клинического материала выполнен на клинических базах кафедры – в КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11, г. Барнаул» (главный врач – д.м.н., профессор Коломиец А.А.) и КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (главный врач – к.м.н. Смирнов К.В.).

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач работа проводилась в два этапа.

Первый этап работы (2017-2018 гг.) – прегравидарное обследование женщин с НрБ в анамнезе с целью уточнения патогенетических факторов данного осложнения (проспективное когортное исследование). Были сформированы три клинические группы: I группа – 50 пациенток с одним случаем неразвивающейся беременности; II группа – 20 женщин с привычным невынашиванием по типу неразвивающейся беременности; III группа (контрольная) – 30 женщин с реализованной детородной функцией и отсутствием случаев самопроизвольного прерывания беременности. Дизайн первого этапа представлен на рисунке 2.

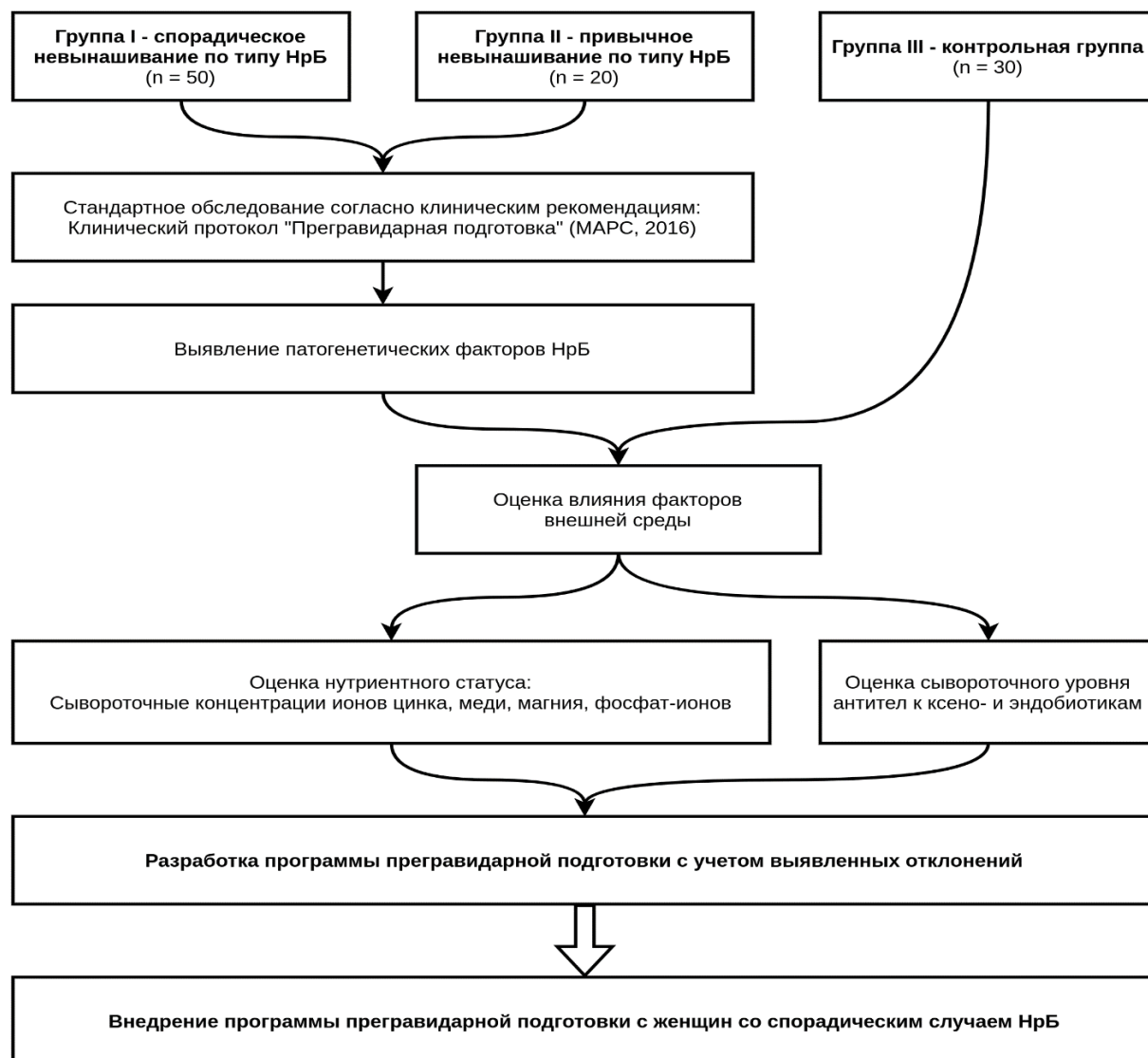


Рисунок 2 – Дизайн I этапа исследования

Критерии включения в I группу: спорадический случай неразвивающейся беременности в сроки от 6 до 16 недель в течение последнего календарного года, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из I группы: привычное невынашивание беременности в анамнезе, отказ от участия в исследовании.

Критерии включения во II группу: два и более случая неразвивающейся беременности в анамнезе, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из II группы: спорадический случай неразвивающейся беременности в анамнезе, отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в III группу: отсутствие репродуктивных потерь в анамнезе, наличие срочных родов в анамнезе, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из III группы: наличие репродуктивных потерь в анамнезе, отсутствие срочных родов в анамнезе, тяжелые соматические заболевания, отказ от участия в исследовании.

На первом этапе работы, в соответствии с клиническими рекомендациями «Прегравидарная подготовка» (2016, МАРС) [62], была выполнена оценка патогенетических факторов спорадических и привычных репродуктивных потерь по типу НрБ. Дополнительно к стандартному обследованию у всех пациенток выполнено исследование концентрации уровней ионов цинка, меди, магния и фосфат-ионов в сыворотке крови. Также осуществляли ультразвуковой фолликулогенез и оценивали уровень прогестерона в сыворотке крови на 21-24 день менструального цикла. Кроме того, у всех женщин было проведено исследование содержания антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону в сыворотке крови.

По результатам обследования была разработана патогенетически обоснованная и комплексная программа прегравидарной подготовки с учетом выявленных нарушений, а именно исходного нутриентного статуса пациенток и уровня антител к бензо[а]пирену в сыворотке крови.

На втором этапе работы проведен сравнительный анализ течения и исходов гестации у женщин с однократным случаем неразвивающейся беременности в анамнезе (исследование «случай-контроль»). В зависимости от проведенных прегравидарных мероприятий с учетом выявленных нарушений, из числа женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе были выделены две группы: IV группа – 42 пациентки, получившие прегравидарную подготовку в полном объеме; V группа – 50 женщин, отказавшиеся от подготовки в полном объеме по различным причинам.

Дизайн второго этапа исследования представлен на рисунке 3.

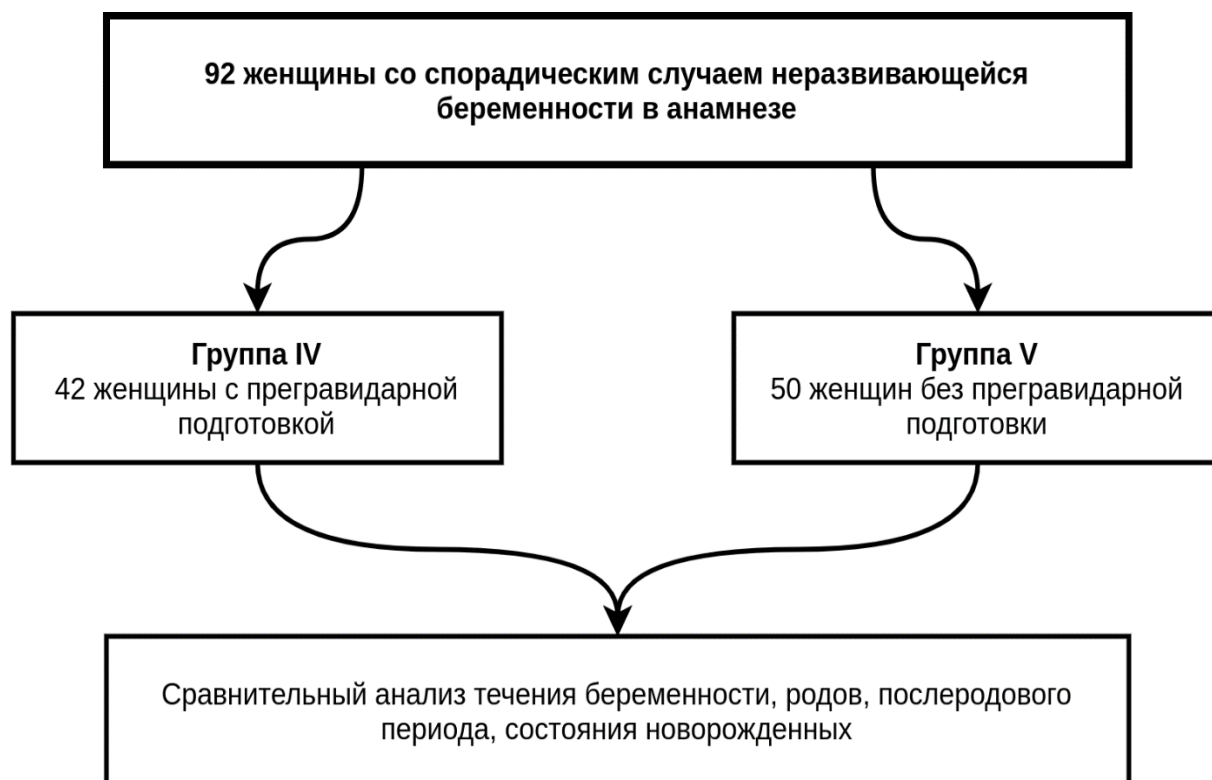


Рисунок 3 – Дизайн II этапа исследования

Критерии включения в IV группу: спорадический случай неразвивающейся беременности в анамнезе, прегравидарная подготовка в полном объеме с учетом выявленных нарушений, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из IV группы: привычное невынашивание по типу неразвивающейся беременности в анамнезе, неполный объем прегравидарной подготовки, отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в V группу: спорадический случай неразвивающейся беременности в анамнезе, отсутствие прегравидарной подготовки в полном объеме, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из V группы: привычное невынашивание по типу неразвивающейся беременности в анамнезе, прегравидарная подготовка в полном объеме с учетом выявленных нарушений, отказ от участия в исследовании.

2.1 Клиническая характеристика обследованных женщин

У всех женщин проведен анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, выполнено клинико-лабораторное обследование, проанализировано течение последней неразвивающейся беременности и возможные причины ее возникновения. Женщины также были консультированы терапевтом и по показаниям – другими специалистами соматического профиля.

Средний возраст женщин I группы составил $31,1 \pm 6,2$ года, II группы – $31,4 \pm 6,0$ ($p=0,427$), III группы – $30,8 \pm 8,3$ года ($p=0,868$ в сравнении с I группой, $p=0,380$ в сравнении со II группой).

Социальная характеристика женщин I, II и III групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Социальная характеристика женщин I, II и III групп

Показатель	Группы женщин						p
	I (n=50)		II (n=20)		III (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возраст							
До 20 лет	2	4,0	0	0	1	3,3	p I-II=0,910 p I-III=0,649 p II-III=0,837
21-30 лет	23	46,0	7	35,0	11	36,7	p I-II=0,567 p I-III=0,559 p II-III=0,857
31-35 лет	10	20,0	5	25,0	8	26,7	p I-II=0,890 p I-III=0,678 p II-III=0,843
Старше 35 лет	15	30,0	8	40,0	10	33,3	p I-II=0,601 p I-III=0,950 p II-III=0,857

Продолжение таблицы 1

Показатель	Группы женщин						p
	I (n=50)		II (n=20)		III (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Место жительства							
Сельская местность	3	6,0	1	5,0	2	6,7	p I-II=0,684 p I-III=0,725 p II-III=0,719
Город	47	94,0	19	95,0	28	93,3	p I-II=0,684 p I-III=0,725 p II-III=0,719
Образование							
Неполное среднее	3	6,0	1	5,0	1	3,3	p I-II=0,684 p I-III=0,725 p II-III=0,662
Среднее	17	34,0	11	55,0	9	30,0	p I-II=0,177 p I-III=0,902 p II-III=0,141
Высшее	30	60,0	8	40,0	20	66,7	p I-II=0,211 p I-III=0,718 p II-III=0,116
Профессия							
Учащиеся	2	4,0	0	0	5	16,7	p I-II=0,910 p I-III=0,124 p II-III=0,148
Служащие	30	60,0	11	55,0	14	46,7	p I-II=0,903 p I-III=0,355 p II-III=0,775
Рабочие	3	6,0	1	5,0	1	3,3	p I-II=0,684 p I-III=0,995 p II-III=0,662
Домохозяйки	15	30,0	8	40,0	10	33,3	p I-II=0,601 p I-III=0,953 p II-III=0,855

Продолжение таблицы 1

Показатель	Группы женщин						p
	I (n=50)		II (n=20)		III (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Семейное положение							
Зарегистрированный брак	43	86,0	18	90,0	19	63,3	p I-II=0,955 p I-III=0,037 p II-III=0,075
Не зарегистрированный брак	6	12,0	2	10,0	7	23,3	p I-II=0,859 p I-III=0,311 p II-III=0,410
Вне брака	1	2,0	0	0	4	13,3	p I-II=0,633 p I-III=0,122 p II-III=0,243

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что пациентки изучаемых групп по социальным факторам существенно не различались. Большинство женщин всех групп состояли в зарегистрированном браке, но в III группе таких пациенток было меньше, чем в I группе.

Курящих женщин в I группе было 7 (14,0%), во II группе – одна (5,0%, $p=0,320$ в сравнении с I группой), в III группе – также одна (3,3%, $p=0,169$ в сравнении с I группой и $p=0,659$ в сравнении со II группой). Во всех группах количество пациенток, потребляющих кофеин в избыточном количестве, было сопоставимо: в I группе – 8 пациенток (16,0%); во II группе – 4 женщины (20,0%, $p=0,960$); в III группе – 5 женщин (16,7%, $p=0,814$ в сравнении с I группой; $p=0,940$ в сравнении со II группой).

Таким образом, социальная характеристика женщин I, II и III групп демонстрирует отсутствие существенных различий.

Антропометрические показатели женщин I, II и III групп, представленные в таблице 2, свидетельствуют, что средний рост пациенток был практически одинаковым, средняя масса тела пациенток I и III групп также была сопоставима,

но средний показатель ИМТ женщин II группы несколько превышал параметры I и III групп.

Таблица 2 – Антропометрические показатели женщин I, II и III групп

Показатель	Группы женщин			p
	I (n=50)	II (n=20)	III (n=30)	
	M±σ	M±σ	M±σ	
Рост, см	165,5±4,5	165,7±3,9	165,9±4,7	p I-II=0,798 p I-III=0,702 p II-III=0,916
Вес, кг	64,3±13,0	69,1±12,6	64,2±9,3	p I-II=0,143 p I-III=0,964 p II-III=0,105
ИМТ, кг/м ²	23,4±4,3	25,2±4,4	23,2±3,1	p I-II=0,097 p I-III=0,846 p II-III=0,050

На втором этапе работы выполнен сравнительный анализ течения и исхода гестации, а также состояния новорожденных в период их пребывания в родильном доме у женщин с одним случаем неразвивающейся беременности в анамнезе, разделенных на две группы в зависимости от проведенных прегравидарных мероприятий с учетом выявленных нарушений. IV группу составили 42 пациентки, получившие прегравидарную подготовку в полном объеме, V группу – 50 женщин без подготовки в полном объеме по различным причинам.

Средний возраст беременных IV группы составил 32,1±4,2 года, V группы – 30,7±5,8 года (p=0,344).

Анализ социальных особенностей женщин IV и V групп (таблица 3) показал, что статистически значимых различий по месту проживания и уровню образования в изучаемых группах пациенток выявлено не было. Большинство женщин исследуемых групп состояли в зарегистрированном браке.

Таблица 3 – Социальный статус женщин IV и V групп

Признаки	Группы женщин				p
	IV (n=42)		V (n=50)		
	абс.	%	абс.	%	
Место жительства					
Сельская местность	3	7,1	4	8,0	0,810
Город	39	92,9	46	92,0	0,810
Образование					
Среднее	17	9,5	22	16,0	0,835
Высшее	25	59,5	28	56,0	0,897
Вид занятости					
Учащиеся	3	7,1	5	10,0	0,910
Служащие	19	45,2	20	40,0	0,768
Рабочие	4	9,5	6	12,0	0,965
Домохозяйки	16	38,2	19	38,0	0,837
Семейное положение					
Зарегистрированный брак	40	95,2	44	88,0	0,392
Не зарегистрированный брак	2	4,8	5	10,0	0,583
Вне брака	0	0	1	2,0	0,930

В ходе изучения антропометрических показателей женщин исследуемых групп (таблица 4) было выявлено, что их средний рост и вес до беременности значимо не различались.

Таблица 4 – Антропометрические показатели женщин IV и V групп

Показатель	Группы женщин		p
	IV (n=42)	V (n=50)	
	M±σ	M±σ	
Рост, см	165,2±4,5	163,2±6,1	0,098
Масса тела до беременности, кг	61,2±6,3	62,6±7,2	0,424
ИМТ, кг/м ²	24,4±4,7	25,8±5,7	0,818

Анализ соматической отягощенности женщин сравниваемых групп (таблица 5) показал сопоставимый удельный вес экстрагенитальных заболеваний.

Таблица 5 – Соматический анамнез женщин IV и V групп

Соматические заболевания	Группы женщин				p
	IV (n=42)		V (n=50)		
	абс.	%	абс.	%	
Заболевания щитовидной железы	5	11,9	7	14,0	0,989
Заболевания желудочно-кишечного тракта	9	18,0	6	12,0	0,349
Заболевания мочевыводящих путей	9	21,4	13	26,0	0,790
Заболевания ЛОР-органов и органов дыхания	7	16,7	10	20,0	0,888
Артериальная гипертензия	3	7,1	3	6,0	0,839
Нейро-циркуляторная дистония	11	26,2	8	16,0	0,345
Избыточная масса тела и ожирение	7	16,7	16	32,0	0,147
Дефицит массы тела	2	4,8	5	10,0	0,583
Хронические гепатиты В и С, сифилис	1	2,4	2	4,0	0,878
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	6	14,3	9	18,0	0,844
Анемия	12	28,6	9	18,0	0,340

Курили до и во время беременности 5 пациенток IV группы (11,9%) и 4 женщины V группы (8,0%, $p=0,783$).

Особенности менструальной функции женщин групп сравнения отражены в таблице 6 и демонстрируют отсутствие существенных различий.

Таблица 6 – Особенности менструальной функции женщин IV и V групп

Признак	Группы женщин				p
	IV (n=42)		V (n=50)		
	Me	интеркварт. размах	Me	интеркварт. размах	
Возраст менархе, лет	12	12-13	13	12-14	0,453
Длительность менструального цикла, дней	28	27-30	29	27-31	0,490
Длительность менструального кровотечения, дней	5	4-6	5	4-6	0,311

Показатели акушерско-гинекологического анамнеза женщин IV и V групп (таблица 7) существенно не различались.

Таблица 7 – Акушерско-гинекологический анамнез женщин IV и V групп

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	IV (n=42)		V (n=50)		
	абс.	%	абс.	%	
Гинекологический анамнез					
Миома матки, эндометриоз	5	11,9	7	14,0	0,989
Аномалии развития матки	0	0	1	2,0	0,930
Нарушение менструальной функции	4	9,5	4	8,0	0,910
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	7	16,7	10	20,0	0,888
Акушерский анамнез					
Срочные роды в анамнезе	30	71,4	36	72,0	0,864
Преждевременные роды в анамнезе	2	4,7	5	10,0	0,583
Кесарево сечение в анамнезе	11/32	34,4	21/41	51,2	0,230
Эктопическая беременность	3	7,0	1	2,0	0,489
Искусственные аборты	10	23,8	16	32,0	0,524

Таким образом, клинико-анамнестические характеристики беременных IV и V групп были практически одинаковы.

2.2 Методы клинических, инструментальных и лабораторных исследований

2.2.1 Анализ медицинской документации

На прегравидарном этапе исследования для каждой женщины была разработана карта наблюдения на основе объективного общеклинического, гинекологического и лабораторного обследования, включая выкопировку данных

из учетной формы № 030/у. На втором этапе работы анализ медицинской документации женщин состоял из изучения данных из индивидуальной карты беременной и родильницы ф. № 111(у), обменной карты ф. № 113(у), истории родов ф. № 096(у), истории развития новорожденного ф. 097(у). Оценивали социальные параметры, соматические и гинекологические заболевания, исходы предыдущих и течение настоящей беременности, результаты стандартного обследования, данные о лечении и родоразрешении беременной.

Состояние новорожденных оценивали по шкале V. Apgar (1952) на 1-й и 5-й минутах жизни. Сведения относительно антропометрических показателей и заболеваний в течение периода пребывания ребенка в родильном доме были получены посредством выкопировки данных из истории развития новорожденного (УФ 097/У).

2.2.2 Методы клинического и лабораторного обследования

Клиническое обследование женщин на прегравидарном этапе проводилось в соответствии с методическими рекомендациями, отражающими результаты консенсуса МАРС (2015, 2016 гг.) по вопросам подготовки к следующей беременности пациенток с НрБ в анамнезе [49, 62]. Согласно этим документам, за 3-6 месяцев до предполагаемого зачатия было проведено обследование, которое включало в себя сбор анамнеза, осмотр и физикальное обследование. Все женщины групп сравнения были консультированы терапевтом, а также другими смежными специалистами по показаниям.

Лабораторные исследования включали определение концентрации прогестерона в сыворотке на 21-23 день менструального цикла, а также, по показаниям уровня ТТГ, свободного Т4 и гомоцистеина.

К инструментальным методам относились трехкратное ультразвуковое исследование органов малого таза (ультразвуковой фолликулогенез) на аппарате

Tochiba Aplio XG, проводившееся на 7-8-ой, 14-16-й и 21-24-й дни менструального цикла.

На втором этапе исследования диспансерное наблюдение беременных проводилось в соответствии с Приказом МЗ РФ № 572н от 1 ноября 2012 года (в настоящее время утратил силу) [71]. Всем беременным было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование, выполнено трехкратное ультразвуковое исследование с доплерометрией на аппаратах экспертного класса Voluson E8, Tochiba Aplio XG. Согласно классификации М.В. Медведева (1990) оценивались гемодинамические параметры и выявлялись нарушения маточно-плацентарного (МПК) и плодово-плацентарного (ППК) кровообращения [1]. Посредством ультразвуковой фетометрии проводилась диагностика задержка роста плода с помощью процентильных таблиц. Функциональное состояние плода оценивали на основе регистрации КТГ на фетальных мониторах Sonicaid® Team и Sonicaid® Team Duo (Oxford Medical), результаты интерпретировали согласно современным клиническим рекомендациям [1].

Лабораторные методы исследования

Материалом для изучения являлась сыворотка крови, полученная после забора крови натощак (утром, в 08:00) из локтевой вены в объеме 10 мл в вакуумные пробирки Vacutainer, содержащие активатор свертывания (кремнезем). Затем пробирки со свернувшейся кровью подвергались центрифугированию (в течение 10 минут со скоростью 2 500 оборотов в минуту). Если требовалось хранение материала более 7 суток, сыворотку помещали в пробирки типа Eppendorf объемом 0,5 мл. Заморозку осуществляли при температуре -20 °С. Перед проведением анализа образцы медленно размораживали при комнатной температуре (23-25 °С) и перемешивали.

Методы определения уровня нутриентов в сыворотке крови

Исследование уровня нутриентов в сыворотке крови проводили с использованием автоматического биохимического анализатора БиАн АБхФк-02 (ЗАО НПП «Техномедика», Россия). Для определения концентрации ионов магния использовали набор реагентов «Магний-витал» (Кат. № В25.01, Витал, Россия), концентрации ионов цинка – набор реагентов «Цинк-витал» (Кат. № В22.01, Витал, Россия), концентрации фосфат-ионов – набор реагентов «Фосфор-витал» (Кат. № В16.01, Витал, Россия), концентрации ионов меди – набор реагентов «Медь-витал» (Кат. № В20.01, Витал, Россия).

Нормативными диапазонами концентраций ионов были следующие значения: ионов цинка – 12-24 мкмоль/л, ионов меди – 10-23 мкмоль/л, ионов магния – 0,8-1,0 ммоль/л, фосфат-ионов – 0,87-1,45 ммоль/л.

Лабораторные исследования выполнены на кафедре общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – к.м.н., доцент Кореновский Ю.В.).

Методы определения уровня антител к ксено- и эндобиотикам в сыворотке крови

Исследование концентрации Ig классов А и G к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа согласно методике, разработанной в ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН Института экологии человека СО РАН (г. Кемерово) с использованием конъюгатов бензо[а]пирена, эстрадиола и прогестерона с бычьим сывороточным альбумином (BSA), который был синтезирован по методике, описанной в работе А.Н. Глушкова и соавт. (2015) [11, 12]. Регистрацию адсорбированных на планшете антител проводили с помощью субстратного буфера, содержащего тетраметилбензидин (ТМВ, США), на фотометре (Пикон, Россия) при длине волны 450 нм. Уровни антител выражали в условных единицах (УЕ).

Исследование проводилось на базе лаборатории иммунохимии ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово (заведующая лабораторией иммунохимии, к.фарм.н. Поленок Е.Г.).

2.3. Статистическая обработка данных

С целью проведения статистического анализа результатов исследования использовали программы Statistica 10, MedCalc Version 18.2.1 (лицензия Z2367-F3DD4-83E2E8-A6963-ED902) и MS Excel 2013. Обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики. При нормальном распределении рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и среднее квадратичное отклонение (σ) признаков. При этом достоверность статистических различий оценивалась при помощи критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения признаков цифровые значения были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-75 перцентиль), проверка статистических гипотез проводилась с использованием критериев Манна–Уитни. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Для анализа относительных значений использовали критерий хи-квадрат (χ^2 , $df=1$). Для оценки степени воздействия каждого из установленных факторов риска неразвивающейся беременности рассчитывали отношения шансов (Odds ratio, OR). По величине RR (Relative risk) оценивали относительный риск спорадических случаев НрБ. В каждом случае вычисляли 95% доверительный интервал (95% CI) [117].

В процессе сравнения трех и более групп между собой использовалась поправка Бонферрони по формуле:

$$p = p' \times N, \quad (1)$$

где p' – полученный при сравнении двух групп между собой уровень значимости;

N – число сравнений групп между собой;

p – рассчитанный с учетом поправки уровень значимости [20].

Предварительный расчет необходимого количества пациенток в группах, который позволил бы с уровнем значимости 0,05, мощностью 70% и предельно допустимой ошибкой 5% предсказать клиническое значимое количество единиц наблюдения в группах сравнения. Определение репрезентативного объема выборок проводилось с использованием номограммы Альтмана [61]:

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2}{2}, \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{\bar{p}(1 - \bar{p})}} - \text{стандартизованная разница}, \quad (2)$$

где $\bar{p}$ – p -средняя;

$p_1=0,5$ (частота спорадического невынашивания у пациенток);

$p_2=0,25$ (целевая частота спорадического невынашивания при изучаемой прегравидарной подготовке).

$$\bar{p} = \frac{0,5 + 0,25}{2} = 0,375$$

$$\text{стандартизованная разница} = \frac{0,25}{\sqrt{0,375*(1-0,375)}} = 0,516.$$

С помощью номограммы Альтмана проводим линию, соединяющую стандартизованную разность в 0,516 и мощность 70%, которая пересекает ось объема выборки на 80, следовательно, требуется 40 пациентов в группе для получения статистически значимых результатов [61].

Пороговые значения уровней антител (cut-off) определены посредством ROC-анализа [117]. Посредством расчета коэффициента корреляции рангов Спирмена (r) оценивали взаимосвязи между уровнями специфичных антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону [20].

Глава 3

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СПОРАДИЧЕСКИХ И ПРИВЫЧНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ ПО ТИПУ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1 Результаты стандартного обследования женщин с неразвивающейся беременностью

С целью определения патогенетических факторов неразвивающейся беременности и выявления их различий у женщин со спорадическим случаем (I группа) и привычным невынашиванием (II группа) был подробно проанализирован соматический и акушерско-гинекологический анамнез женщин сравниваемых групп и контрольной группы (III группа). Также проведено комплексное обследование пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе в соответствии с клиническим протоколом и методическими рекомендациями «Прегравидарная подготовка» и «Неразвивающаяся беременность» [49, 62]. Всем женщинам с НрБ были выполнены консультации смежных специалистов: терапевтом были обследованы все пациентки, другими специалистами – по показаниям.

Кроме того, проведен клинический анализ особенностей течения последней беременности, завершившейся в течение последнего календарного года гибелью эмбриона/плода или анэмбрионией.

Экстрагенитальные заболевания женщин с неразвивающейся беременностью, выявленные на основании изучения анамнеза и подтвержденные результатами обследования их соматического статуса смежными специалистами, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Соматические заболевания женщин I, II и III групп

Соматические заболевания	Группы женщин						p
	I (n=50)		II (n=20)		III (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Эндокринно-обменные заболевания							
Заболевания щитовидной железы с нарушением функции	3	6,0	6	30,0	2	6,7	p I-II=0,021 p I-III=0,721 p II-III=0,070
Избыточная масса тела и ожирение	15	30,0	9	45,0	3	10,0	p I-II=0,360 p I-III=0,072 p II-III=0,012
Дефицит массы тела	5	10,0	1	5,0	0	0	pI-II=0,840 p I-III=0,190 p II-III=0,837
Сахарный диабет	0	0	1	5,0	0	0	p I-II=0,633 p II-III=0,837
Заболевания с нарушениями в системе гемодинамики							
Артериальная гипертензия	1	2,0	2	10,0	1	3,3	p I-II=0,401 p I-III=0,712 p II-III=0,715
Патология системы гемостаза	0	0	3	15,0	0	0	p I-II=0,032 p II-III=0,114
Хроническая железодефицитная анемия	3	6,0	2	10,0	0	0	pI-II=0,942 p I-III=0,447 p II-III=0,302
Хронические инфекционно-воспалительные заболевания							
Мочевыделительной системы	4	8,0	3	15,0	3	10,0	p I-II=0,659 p I-III=0,919 p II-III=0,929
ЛОР-органов и органов дыхания	7	14,0	2	10,0	9	30,0	p I-II=0,955 p I-III=0,149 p II-III=0,185
Специфические инфекционные заболевания (сифилис, гепатиты В и С)	0	0	2	10,0	0	0	p I-II=0,140 p II-III=0,468

У женщин с привычным невынашиванием беременности, в сравнении с пациентками со спорадическим случаем НрБ, значительно чаще наблюдались заболевания щитовидной железы с нарушением функции. Избыточная масса тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) и ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) регистрировались у женщин с повторными репродуктивными потерями чаще, чем в группе контроля. Учитывая, что в ряде случаев имело место сочетание двух и более заболеваний, эндокринно-обменные нарушения, в итоге, имели место у 10 женщин с привычным невынашиванием беременности (50,0%), у 16 пациенток со спорадическим случаем НрБ (32,0%, $p=0,162$) и значительно реже – в контрольной группе (у 5 женщин, что составляет 16,7%, $p=0,135$ в сравнении с I группой и $p=0,0127$ в сравнении со II группой).

В ходе обследования женщин с привычными репродуктивными потерями гематологом у одной пациентки был выявлен антифосфолипидный синдром по наличию специфических антител и у двух – клинически значимые тромбофилии (гипергомоцистеинемия, мутация G1691A гена V фактора). Наибольшее количество пациенток с нарушениями в системе гемодинамики было во II группе (6 женщин, т.е. 30,0%, $p=0,00183$ в сравнении с I группой и $p=0,0083$ в сравнении с III группой).

Особенности менструальной функции у женщин групп сравнения отражены в таблице 9: средний возраст менархе, длительность цикла и менструального кровотечения статистически значимых различий в группах не имели.

Таблица 9 – Особенности менструальной функции женщин I, II и III групп

Признак	Группы женщин						p
	I (n=50)		II (n=20)		II (n=30)		
	Me	интер-кварт. размах	Me	интер-кварт. размах	Me	интер-кварт. размах	
Возраст менархе, лет	12	12-13	13	12-14	13	12-14	p I-II=0,078 p I-III=0,062 p II-III=0,098

Продолжение таблицы 9

Признак	Группы женщин						p
	I (n=50)		II (n=20)		II (n=30)		
	Me	интер-кварт. размах	Me	интер-кварт. размах	Me	интер-кварт. размах	
Длительность менструального цикла, дней	28	27-30	29	28-31	27	26-29	p I-II=0,521 p I-III=0,642 p II-III=0,414
Длительность менструального кровотечения, дней	5	4-7	6	5-7	5	4-7	p I-II=0,667 p I-III=0,514 p II-III=0,312

Акушерско-гинекологический анамнез женщин сравниваемых групп представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Акушерско-гинекологический анамнез женщин I, II и III групп

Анамнестические данные	Группы женщин						p
	I (n=50)		II (n=20)		III (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гинекологический анамнез							
Миома матки с центрипетальным ростом, эндометриоз	5	10,0	8	40,0	2	6,7	p I-II=0,629 p I-III=0,095 p II-III=0,012
Пороки развития матки	1	2,0	2	10,0	0	0	p I-II=0,401 p I-III=0,795 p II-III=0,302
Аномальные маточные кровотечения	5	10,0	3	15,0	2	6,7	p I-II=0,859 p I-III=0,919 p II-III=0,630

Продолжение таблицы 10

Анамнестические данные	Группы женщин						p
	I (n=50)		II (n=20)		III (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Воспалительные заболевания матки и придатков	6	12,0	3	15,0	3	10,0	p I-II=0,955 p I-III=0,927 p II-III=0,929
Акушерский анамнез							
Роды в анамнезе, всего	30	60,0	12	60,0	30	100,0	p I-II=0,787 p I-III<0,001 p II-III<0,001
Срочные роды	27	54,0	11	55,0	30	100,0	pI-II=0,850 p I-III<0,001 p II-III=0,001
Преждевременные роды	3	6,0	2	10,0	0	0	p I-II=0,942 p II-III=0,715
Кесарево сечение в анамнезе	8/30	26,7	2/12	16,7	5	16,7	p I-II=0,696 p I-III=0,531 p II-III=0,647
Эктопическая беременность	1	2,0	5	25,0	1	3,3	p I-II=0,008 p I-III=0,712 p II-III=0,062
Искусственные аборты	11	22,0	5	25,0	11	36,7	p I-II=0,964 p I-III=0,245 p II-III=0,578

Роды в анамнезе значительно чаще имели место у женщин III группы, а искусственные аборты регистрировались во всех группах пациенток одинаково часто. Следует отметить, что у 30% пациенток I группы настоящая беременность была первой, т. е. данные женщины имели неблагоприятный репродуктивный дебют.

Гинекологический анамнез женщин с привычным невынашиванием по типу НрБ характеризовался высоким удельным весом миомы матки и эндометриоза,

тогда как хронические инфекционно-воспалительные заболевания матки и придатков в группах сравнения регистрировались с одинаковой частотой.

Течение последней беременности у женщин I и II групп представлено в таблице 11. Существенные различия были установлены только относительно приема препаратов прогестерона ($p < 0,001$).

Таблица 11 – Особенности течения последней беременности у женщин I и II групп

Показатель	Группы женщин				p
	I (n=50)		II (n=20)		
	абс.	%	абс.	%	
Рвота беременных	8	16,0	4	20,0	0,961
Угроза прерывания беременности в ранние сроки	11	22,0	5	25,0	0,964
Анемия	9	18,0	1	5,0	0,305
Инфекции половых путей, в том числе бактериальный вагиноз	11	22,0	2	10,0	0,409
Хламидийная инфекция	1	2,0	0	0	0,633
Острые инфекционные заболевания с гипертермией (ОРВИ, энтерит)	14	28,0	3	15,0	0,402
Стрессовые ситуации (потеря близкого человека, потеря постоянного места работы, развод)	8	16,0	1	5,0	0,258
Субклинический гестационный гипотиреоз	7	14,0	2	10,0	0,955
Прием препаратов прогестерона	20	40,0	18	90,0	<0,001

Во время последней беременности по результатам ультразвукового исследования анэмбриония была установлена у 9 женщин I группы (18,0%) и у 7 женщин II группы (35,0%, $p = 0,224$), у 41 пациентки I группы (82,0%) и 13 женщин II группы (65,0%) беременность завершилась по типу гибели эмбриона/плода ($p = 0,224$).

Всем женщинам I и II групп был выполнен ультразвуковой фолликулогенез на 7-8-й, 14-16-й и 21-24-й день менструального цикла (таблица 12).

Таблица 12 – Показатели ультразвукового фолликулогенеза женщин I и II групп

Показатель	Группы женщин		p
	I (n=50)	II (n=20)	
	M±σ	M±σ	
На 7-8 день менструального цикла			
Толщина эндометрия (мм)	7,0±1,2 мм	6,8±1,1 мм	0,569
Количество антральных фолликулов	5,9±2,0	5,5±1,5	0,766
Диаметр доминантного фолликула (мм)	10,4±1,4 мм	9,2±1,5 мм	0,004
На 14-16 день менструального цикла			
Толщина эндометрия (мм)	9,3±1,8 мм	8,3±1,4	0,036
На 21-24 день менструального цикла			
Толщина эндометрия (мм)	10,3±1,6 мм	10,0±2,3	0,636
Диаметр желтого тела (мм)	19,8±2,9	19,4±1,8	0,554

Статистических различий по наличию доминантного фолликула, признаков овуляции и наличию желтого тела не установлено. Пациентки обследуемых групп были сопоставимы по числу антральных фолликулов, толщине эндометрия и диаметру желтого тела на 21-24 день менструального цикла. В то же время имели место различия в диаметре доминантного фолликула на 7-8 день и в толщине эндометрия на 14-16 день менструального цикла, однако уровень прогестерона на 21-24 день менструального цикла у всех женщин групп сравнения был в пределах нормативных значений ($0,65 \pm 0,5$ нмоль/л и $0,63 \pm 0,6$ нмоль/л; $p=0,450$), что говорит о полноценности второй фазы менструального цикла.

Таким образом, результаты стандартного обследования показали, что пациентки с привычными репродуктивными потерями чаще, чем пациентки со спорадическим случаем НрБ, страдают эндокринопатиями и гинекологическими заболеваниями с нарушением анатомической структуры матки (пороки развития, миома матки, эндометриоз), которые могут играть роль патогенетических факторов ранних репродуктивных потерь.

3.2 Факторы риска неразвивающейся беременности

Для определения патогенетических факторов неразвивающейся беременности был использован клинико-анамнестический подход. Статистически значимое увеличение отношения шансов (OR) неразвивающейся беременности с применением однофакторного анализа, в сравнении с группой контроля, было получено только относительно нарушений жирового обмена (ожирения и дефицита массы тела): OR=4,40 [95%CI 1,21-16,05], p=0,025.

Для более точной верификации факторов риска был проведен их отдельный анализ у пациенток в зависимости от количества случаев репродуктивных потерь в анамнезе (таблицы 13, 14).

Таблица 13 – Структура патогенетических факторов спорадических случаев неразвивающейся беременности

Факторы риска	Группы женщин		OR	95%CI	p
	I (n=50)	III (n=30)			
	n	n			
Социальные факторы					
Возраст матери старше 35 лет	15	10	0,86	0,33-2,26	0,756
Табакокурение	7	1	4,72	0,55-40,4	0,157
Избыточное потребление кофеина	8	5	0,95	0,28-3,23	0,938
Хронические заболевания матери					
Артериальная гипертензия	1	1	0,59	0,04-9,83	0,714
Заболевания щитовидной железы с нарушением функции	3	2	0,89	0,14-5,68	0,905
Ожирение	10	3	2,25	0,57-8,94	0,249
Дефицит массы тела	5	0	7,37	0,39-138,3	0,182
Гинекологические заболевания					
Заболевания матки с нарушением анатомической структуры	5	2	1,56	0,28-8,57	0,612

Продолжение таблицы 13

Факторы риска	Группы женщин		OR	95%CI	p
	I (n=50)	III (n=30)			
	n	n			
Хронические воспалительные заболевания матки и придатков	6	3	1,23	0,28-5,32	0,784
Течение беременности					
Острые инфекции с повышением температуры тела	14	2	5,44	1,14-25,9	0,0334
Стрессовые ситуации	8	1	5,52	0,66-46,6	0,116

Таблица 14 – Структура патогенетических факторов привычных репродуктивных потерь по типу неразвивающейся беременности

Факторы риска	Группы женщин		OR	95%CI	p
	II (n=20)	III (n=30)			
	n	n			
Социальные факторы					
Возраст матери старше 35 лет	8	10	1,33	0,41-4,31	0,631
Табакокурение	1	1	1,53	0,09-25,9	0,769
Избыточное потребление кофеина	4	5	1,25	0,29-5,37	0,764
Хронические заболевания матери					
Артериальная гипертензия	2	1	3,22	0,27-38,1	0,353
Заболевания щитовидной железы с нарушением функции	6	2	6,0	1,07-33,6	0,042
Патология системы гемостаза	3	0	12,2	0,59-250,2	0,105
Ожирение	7	3	4,85	1,07-21,8	0,0399
Дефицит массы тела	1	0	1,85	0,07-46,8	0,709
Гинекологические заболевания					
Заболевания матки с нарушением анатомической структуры	10	2	14,0	2,61-75,2	0,0021
Хронические воспалительные заболевания матки и придатков	3	3	1,59	0,29-8,79	0,596

Продолжение таблицы 14

Факторы риска	Группы женщин		OR	95%CI	p
	II (n=20)	III (n=30)			
	n	n			
Течение беременности					
Острые инфекции с повышением температуры тела	3	2	2,47	0,37-16,3	0,348
Стрессовые ситуации	1	1	1,53	0,09-25,9	0,769

Данные, представленные в таблицах 13, 14, демонстрируют различия в патогенетических факторах спорадического и привычного невынашивания по результатам стандартного обследования на прегравидарном этапе (рисунок 4).

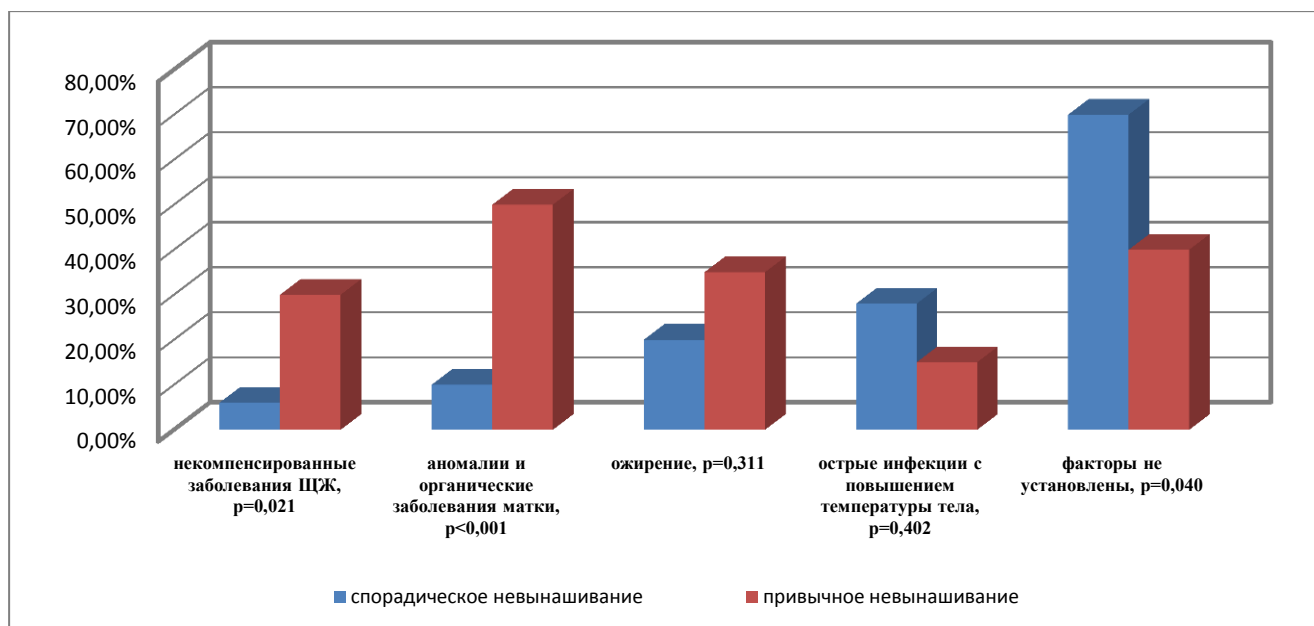


Рисунок 4 – Структура статистически значимых патогенетических факторов неразвивающейся беременности

Среди факторов риска привычного невынашивания доминирующее значение имеют системные эндокринопатии, метаболические нарушения и гинекологические заболевания с нарушением анатомической структуры матки, что согласуется с многочисленными литературными данными [1, 47, 72, 91].

В то же время единственным достоверным фактором риска спорадических репродуктивных потерь по типу неразвивающейся беременности, в рамках нашего исследования, являлись острые инфекционно-воспалительные заболевания с гипертермией в ранние сроки гестации.

В целом, факторы риска были установлены у 60% женщин с привычным невынашиванием и у 30% пациенток с одним случаем неразвивающейся беременности, тогда как у 35 женщин I группы (70,0%) и у 8 – II группы (40,0%, $p=0,040$) комплексное стандартное обследование не позволило выявить патогенетические факторы неразвивающейся беременности.

Следует отметить, что характерной особенностью пациенток с привычными репродуктивными потерями и установленными факторами риска являлось выявление у большинства из них (50%, $p<0,001$ в сравнении с I группой) сочетания 2-3 и более патогенетических факторов, в то время как в I группе чаще регистрировался один фактор (20%, $p=0,514$ в сравнении со II группой) (рисунок 5).

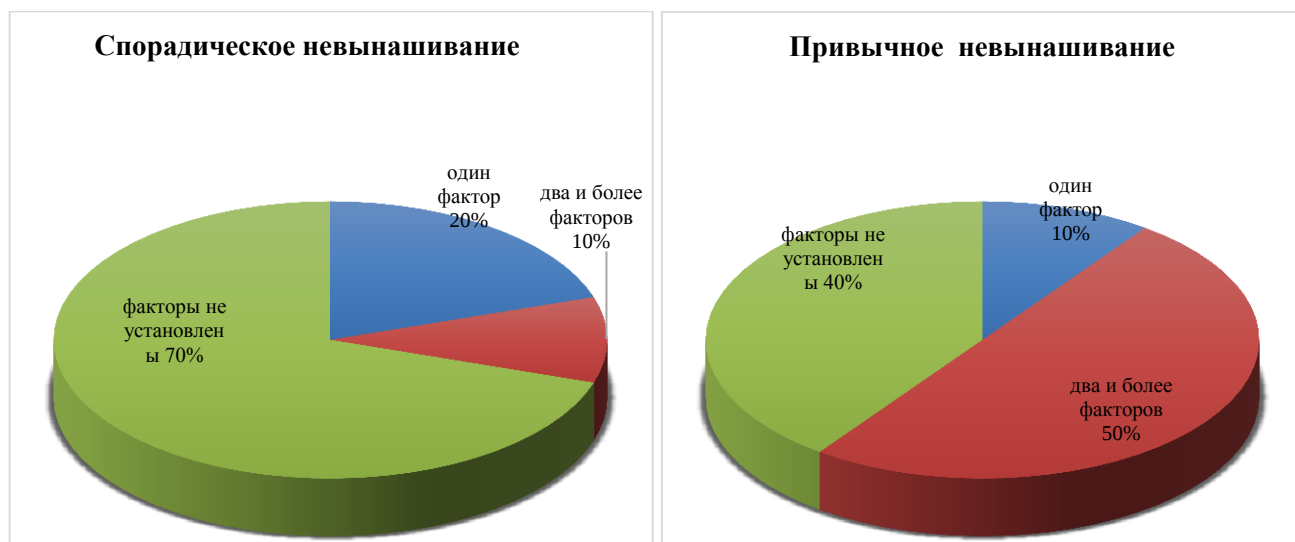


Рисунок 5 – Удельный вес выявления патогенетических факторов неразвивающейся беременности при спорадическом и привычном невынашивании по типу НрБ

Резюме

В рамках первого этапа исследования было выявлено, что у 70% женщин со спорадическим случаем НрБ факторы риска установить не удалось, тогда как у 60% женщин с привычным невынашиванием имели место заболевания, послужившие патогенетическими факторами неразвивающейся беременности, среди которых основное место занимают системные эндокринопатии и гинекологические заболевания с нарушением анатомической структуры матки. В структуре факторов, ассоциированных с возникновением спорадических потерь по типу НрБ, доминирующее значение имели острые инфекционно-воспалительные заболевания с повышением температуры тела в ранние сроки гестации. Учитывая высокий удельный вес женщин с неустановленными патогенетическими факторами неразвивающейся беременности на основе стандартного комплексного обследования, следующий раздел работы посвящен изучению влияния на риск данного осложнения неблагоприятных факторов окружающей среды.

Глава 4

ПОКАЗАТЕЛИ НУТРИЕНТНОГО СТАТУСА И АНТИТЕЛ К ЭНДО- И КСЕНОБИОТИКАМ У ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В АНАМНЕЗЕ

Согласно результатам нашего исследования (глава 3), факторы риска неразвивающейся беременности на основании стандартного обследования не были установлены у 40% женщин с привычными репродуктивными потерями и у 70% – со спорадическим случаем неразвивающейся беременности, поэтому для уточнения патогенетических факторов данного осложнения на прегравидарном этапе было выполнено комплексное исследование нутриентного статуса пациенток и проведено определение антител к гормоноподобному ксенобиотику – бензо[а]пирену, имеющему сходство структуры и характера метаболизма со стероидными гормонами, что позволяет предположить и сходство иммунных реакций на эти вещества, а также возможное их участие в возникновении репродуктивных нарушений [4]. Исследований влияния данного патогенетического фактора на риск неразвивающейся беременности ранее не проводилось.

4.1 Показатели нутриентного статуса пациенток с неразвивающейся беременностью

Результаты исследования содержания в сыворотке крови нутриентов, жизненно-важных для эмбрионального развития, позволили выявить высокий удельный вес женщин с дефицитом нутриентов в группах с НрБ. Только у двух пациенток с неразвивающейся беременностью (2,9%) показатели всех исследованных нутриентов укладывались в нормативный диапазон. У женщин

контрольной группы это было выявлено существенно чаще (у 6 пациенток, т.е. 20,0%, $p=0,013$). Медианы исследуемых показателей представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Содержание нутриентов в сыворотке крови женщин I, II и III групп (медиана и интерквартильный размах)

Концентрация ионов (нормативный диапазон)	Группы женщин				p
	Женщины с НрБ			III (n=30)	
	I (n=50)	II (n=20)	Всего (n=70)		
	Me (интерквар. размах)	Me (интерквар. размах)	Me (интерквар. размах)		
Цинка (12-24 мкмоль/л)	3,87 (2,18-6,43)	5,09 (2,52-9,99)	4,59 (2,27-7,30)	4,45 (2,15-7,74)	p I-II=0,796 p I-III=0,364 p II-III=0,237 p общ-контр.=0,602
Меди (10-23 мкмоль/л)	2,68 (1,16-4,81)	3,56 (2,73-5,16)	3,13 (1,32-4,92)	3,60 (2,17-6,33)	p I-II=0,218 p I-III=0,169 p II-III=0,984 p общ-контр.=0,329
Магния (0,8-1,0 ммоль/л)	0,74 (0,43-0,99)	0,89 (0,51-1,15)	0,83 (0,45-1,04)	0,93 (0,76-1,07)	p I-II=0,139 p I-III=0,041 p II-III=0,946 p общ-контр.=0,144
Фосфат-ионов (0,87-1,45 ммоль/л)	1,09 (0,32-1,44)	1,35 (0,91-1,61)	1,19 (0,34-1,57)	1,17 (0,54-1,61)	p I-II=0,095 p I-III=0,189 p II-III=0,706 p общ-контр.=0,431

Из представленных данных видно, что в группе женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности выявлено наиболее значительное снижение показателей. У пациенток данной группы были получены достоверные

различия в содержании ионов магния в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой ($p=0,041$). У 100% женщин с однократным случаем НрБ и у 60% – с привычным невынашиванием был выявлен дефицит одного и более нутриента ($p<0,001$).

Удельный вес женщин с нутриент-дефицитными состояниями представлен в таблице 16.

Таблица 16 – Удельный вес нутриент-дефицитных состояний у женщин I, II и III групп

Дефицит нутриентов	Группы женщин						p
	I (n=50)		I (n=20)		III (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ионов цинка	36	72,0	11	55,0	15	50,0	p I-II=0,277 p I-III=0,082 p II-III=0,954
Ионов меди	39	78,0	12	60,0	17	56,7	p I-II=0,218 p I-III=0,078 p II-III=0,953
Ионов магния	24	48,0	11	36,7	7	23,3	p I-II=0,449 p I-III=0,05 p II-III=0,398
Фосфат-ионов	24	48,0	4	20,0	12	40,0	p I-II=0,05 p I-III=0,642 p II-III=0,240

Данные таблицы 16 свидетельствуют, что в I группе, в сравнении с контрольной, удельный вес женщин с гипомagneмией был существенно выше ($p=0,05$). Также в группе пациенток со спорадическим случаем НрБ удельный вес женщин с гипофосфатемией был выше в сравнении со II группой ($p=0,05$). Нутриентный статус пациенток с привычным невынашиванием по типу неразвивающейся беременности был сопоставим с данными контрольной группы.

Снижение всех исследуемых показателей наблюдалось у 7 женщин со спорадическим случаем НрБ (14,0%), у двух – с привычным невынашиванием беременности (10,0%, $p=0,955$) и у двух – III группы (6,7%, $p=0,522$, в сравнении с I группой и $p=0,915$, в сравнении со II группой).

Таким образом, наиболее существенный дефицит нутриентов был выявлен у женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности.

4.2 Результаты исследования уровня антител к бензо[а]пирену и стероидным гормонам у женщин с неразвивающейся беременностью

Показатели концентрации Ig классов А и G к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у женщин с неразвивающейся беременностью, в сравнении с контрольной группой, представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Концентрация антител к бензо[а]пирену (Bp), эстрадиолу (Es) и прогестерону (Pg) и их соотношений при неразвивающейся беременности (медиана и интерквартильный размах), УЕ

Показатель	Женщины с неразвивающейся беременностью (n=70)	Контрольная группа (n=30)	p
	Me (интерквар. размах)	Me (интерквар. размах)	
IgA-Bp	4,089 (3,015-5,777)	4,102 (2,925-5,999)	0,997
IgA-Es	4,055 (2,786-6,218)	2,726 (2,098-4,013)	0,003
IgA-Pg	2,657 (1,766-3,940)	2,222 (1,344-2,968)	0,026
IgA-Bp/IgA-Es	1,062 (0,771-1,318)	1,429 (1,056-1,725)	0,001
IgA-Bp/IgA-Pg	1,556 (1,245-1,976)	1,860 (1,381-2,702)	0,013
IgA-Es/IgA-Pg	1,531 (1,243-2,029)	1,399 (1,191-1,848)	0,343
IgG-Bp	10,490(5,263-5,094)	6,459 (4,718-8,574)	0,017

Продолжение таблицы 17

Показатель	Женщины с неразвивающейся беременностью (n=70)	Контрольная группа (n=30)	p
	Me (интерквар. размах)	Me (интерквар. размах)	
IgG-Es	8,067(4,661-13,463)	5,730 (3,414-7,741)	0,008
IgG-Pg	6,180(3,056-10,760)	4,232 (3,245-6,071)	0,134
IgG-Bp/IgG-Es	1,077 (0,794-1,506)	1,430 (1,085-1,978)	0,007
IgG-Bp/IgG-Pg	1,545 (1,214-1,865)	1,999 (1,428-2,638)	0,023
IgG-Es/IgG-Pg	1,359 (0,989-1,968)	1,326 (1,083-1,558)	0,715

Из представленных данных видно, что концентрация иммуноглобулинов класса А к эстрадиолу и прогестерону, а также IgG к эстрадиолу у женщин с неразвивающейся беременностью была существенно выше в сравнении с контрольной группой. В ходе исследования уровня антител класса G к бензо[а]пирену также установлено статистически значимое увеличение показателей у пациенток с неразвивающейся беременностью.

Учитывая существенные различия в патогенетических факторах спорадического и привычного невынашивания по типу НрБ (глава 3), анализ исследуемых показателей выполнен с учетом количества случаев репродуктивных потерь в анамнезе (таблица 18).

В группе женщин со спорадическим случаем НрБ выявлены наиболее высокие значения концентрации антител к эстрадиолу и прогестерону, достоверно превышающие показатели контрольной группы. В то же время у пациенток II и III групп существенных различий в концентрации антител к гормонам установлено не было.

Таблица 18 – Концентрация антител к бензо[а]пирену (Bp), эстрадиолу (Es) и прогестерону (Pg) при привычных и спорадических репродуктивных потерях по типу неразвивающейся беременности (медиана и интерквартильный размах), УЕ

Показатель	Группы женщин			p
	I (n=50)	II (n=20)	III (n=30)	
	Me (интерквар. размах)	Me (интерквар. размах)	Me (интерквар. размах)	
IgA-Bp	4,26 (3,07-5,98)	3,57 (2,99-5,57)	4,102 (2,93-5,99)	p общ.=0,911
IgA-Es	4,68 (3,00-6,68)	3,06 (2,26-4,82)	2,73 (2,10-4,01)	p общ.=0,002 p I-II $\geq$ 0,05 p I-III<0,05 p II-III $\geq$ 0,05
IgA-Pg	2,79 (1,77-4,09)	2,16 (1,69-3,11)	2,22 (1,34-2,97)	p общ.=0,033 p I-II $\geq$ 0,05 p I-III<0,05 p II-III $\geq$ 0,05
IgG-Bp	10,84 (5,26-15,71)	8,31 (4,76-10,83)	6,46 (4,72-8,57)	p общ.=0,026 p I-II $\geq$ 0,05 p I-III<0,05 p II-III $\geq$ 0,05
IgG-Es	8,63 (5,02-14,09)	6,94 (4,18-9,34)	5,73 (3,41-7,74)	p общ.=0,008 p I-II $\geq$ 0,05 p I-III<0,05 p II-III $\geq$ 0,05
IgG-Pg	6,83 (4,01-11,40)	3,94 (2,70-8,62)	4,23 (3,25-6,07)	p общ.=0,126

При анализе концентрации антител к бензо[а]пирену также выявлено достоверное увеличение показателей IgG в I группе пациенток в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$) и тенденция к увеличению показателя в сравнении со II группой. Существенных различий в уровне IgG к ксенобиотику между группой с привычными репродуктивными потерями и контрольной группой не установлено.

Таким образом, у пациенток со спорадическим случаем неразвивающейся беременности выявлено наиболее значительное повышение уровня антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену.

В рамках нашего исследования были проанализированы взаимосвязи исследуемых иммуноглобулинов класса А и G к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену. Медианы соотношений представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Медианы соотношений антител класса А и G к бензо[а]пирену/эстрадиолу, бензо[а]пирену/прогестерону, эстрадиолу/прогестерону в I, II и III группе

Показатель	Группы женщин			p
	I (n=50)	II (n=20)	III (n=30)	
	Me (интерквар. размах)	Me (интерквар. размах)	Me (интерквар. размах)	
IgA-Bp/IgA-Es	1,01 (0,76-1,18)	1,25 (0,97-1,37)	1,43 (1,06-1,73)	p общ.=0,033 p I-II $\geq$ 0,05 p I-III< 0,05 p II-III $\geq$ 0,05
IgA-Bp/IgA-Pg	1,54 (1,21-1,88)	1,69 (1,37-2,15)	1,86 (1,38-2,70)	p общ.=0,016 p I-II $\geq$ 0,05 p I-III<0,05 p II-III $\geq$ 0,05
IgA-Es/IgA-Pg	1,56 (1,29-2,14)	1,49 (1,18-1,66)	1,39 (1,19-1,85)	p общ.=0,355
IgG-Bp/IgG-Es	1,06 (0,80-1,48)	1,12 (0,77-1,74)	1,43 (1,09-1,98)	p общ.=0,024 p I-II $\geq$ 0,05 p I-III< 0,05 p II-III $\geq$ 0,05
IgG-Bp/IgG-Pg	1,52 (1,19-1,88)	1,65 (1,37-1,81)	1,99 (1,43-2,64)	p общ.=0,054
IgG-Es/IgG-Pg	1,38 (1,02-1,89)	1,31 (0,98-2,07)	1,33 (1,08-1,56)	p общ.=0,931

Показатели соотношения медиан антител класса А к Bp/Eс и Bp/Pg статистически значимо различались между группой со спорадическим

невынашиванием и контрольной группой ($p < 0,05$). Величина отношения антител класса G к Bp/Es и Bp/Pg также достоверно ниже при спорадическом невынашивании в сравнении с контролем. На рисунках 6, 7 это представлено наглядно.

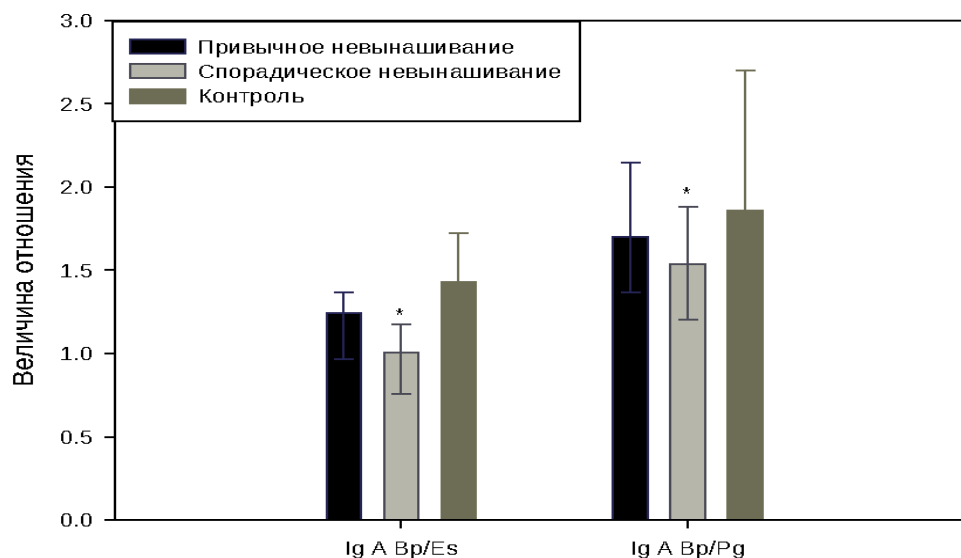


Рисунок 6 – Соотношения медиан антител класса А к бензо[а]пирен/эстрадиолу и бензо[а]пирен/прогестерону в I, II и III группе

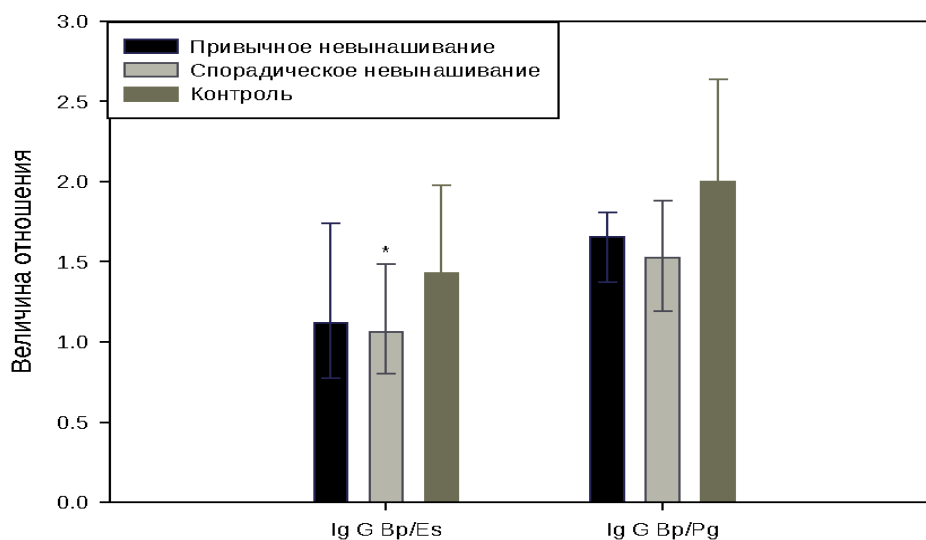


Рисунок 7 – Соотношения медиан антител класса G к бензо[а]пирен/эстрадиолу и бензо[а]пирен/прогестерону в I, II и III группе

С целью определения диагностического порога уровней антител был проведен ROC-анализ. С его помощью была рассчитана величина AUC и риски возникновения спорадического случая неразвивающейся беременности при определенных концентрациях уровней антител (рисунки 8-11).

Диагностический порог концентрации IgA к эстрадиолу (рисунок 8) составил 4,47 УЕ (чувствительность теста – 45,7%, специфичность – 85,7%).

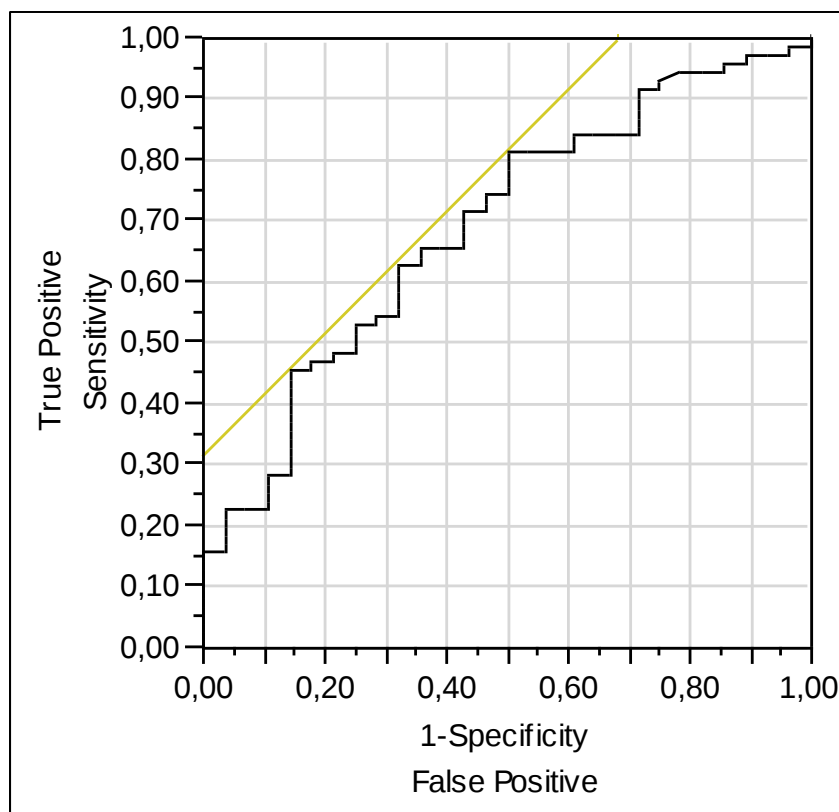


Рисунок 8 – Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации IgA к эстрадиолу (УЕ) в сыворотке крови (площадь под ROC-кривой=0,69), $p=0,003$

Диагностический порог концентрации IgA к прогестерону в сыворотке крови, согласно данным ROC-анализа (рисунок 9), составил 2,66 УЕ (чувствительность теста – 50,0%, специфичность – 67,9%).

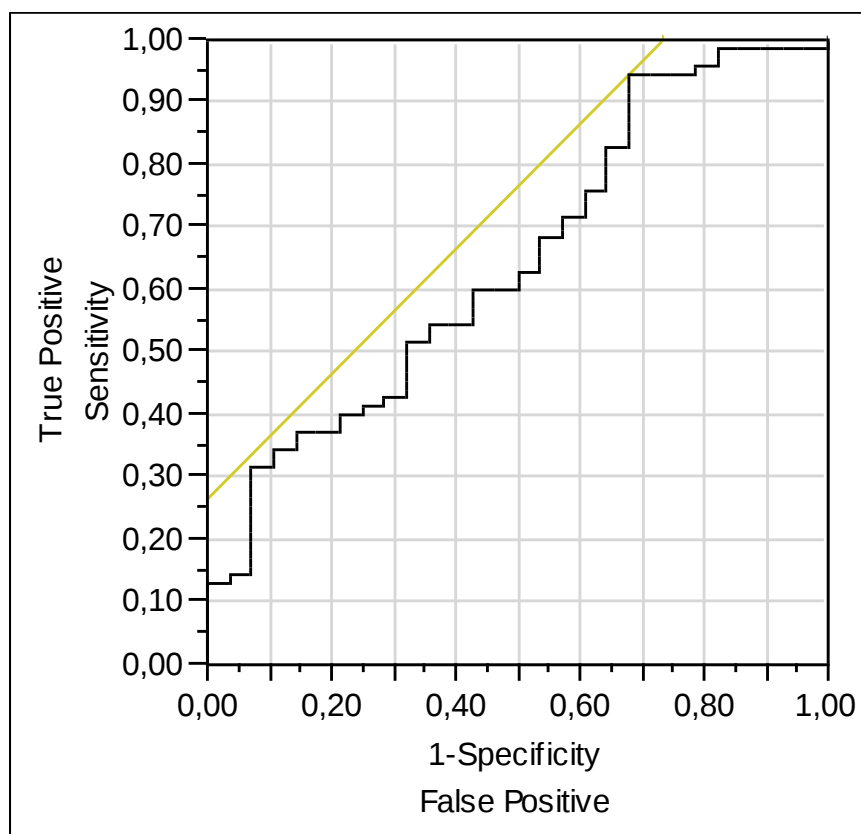


Рисунок 9 – Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации IgA к прогестерону (УЕ) в сыворотке крови (площадь под ROC-кривой=0,64), $p=0,008$

Диагностический порог концентрации IgG к эстрадиолу в сыворотке крови, согласно данным ROC-анализа (рисунок 10), составил 7,02 УЕ (чувствительность теста – 60,0%, специфичность – 57,2%).

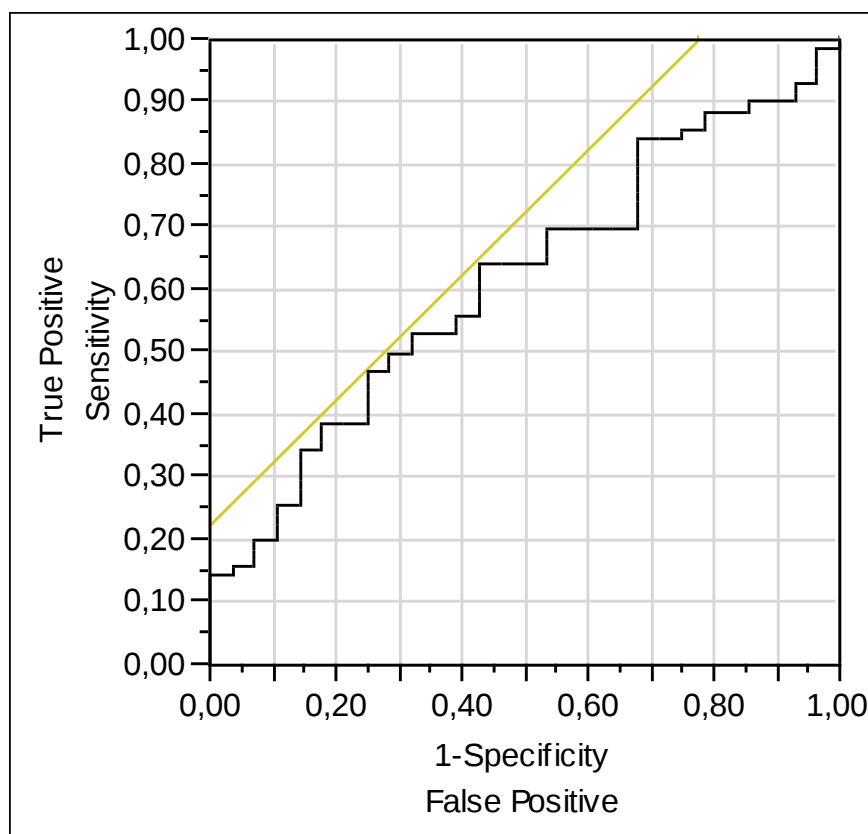


Рисунок 10 – Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации IgG к эстрадиолу (УЕ) в сыворотке крови (площадь под ROC-кривой=0,62), $p=0,012$

Диагностический порог концентрации IgG к бензо[а]пирену в сыворотке крови, согласно данным ROC-анализа (рисунок 11), составил 7,52 УЕ (чувствительность теста – 65,7%, специфичность – 46,4%).

Таким образом, определение в сыворотке крови уровней IgA к эстрадиолу и прогестерону, а также IgG к эстрадиолу и бензо[а]пирену, превышающих диагностический порог, может указывать на возможный риск возникновения неразвивающейся беременности.

Результаты оценки относительного риска (RR) возникновения спорадического невынашивания в случаях превышения диагностического порога антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону представлены в таблице 20.

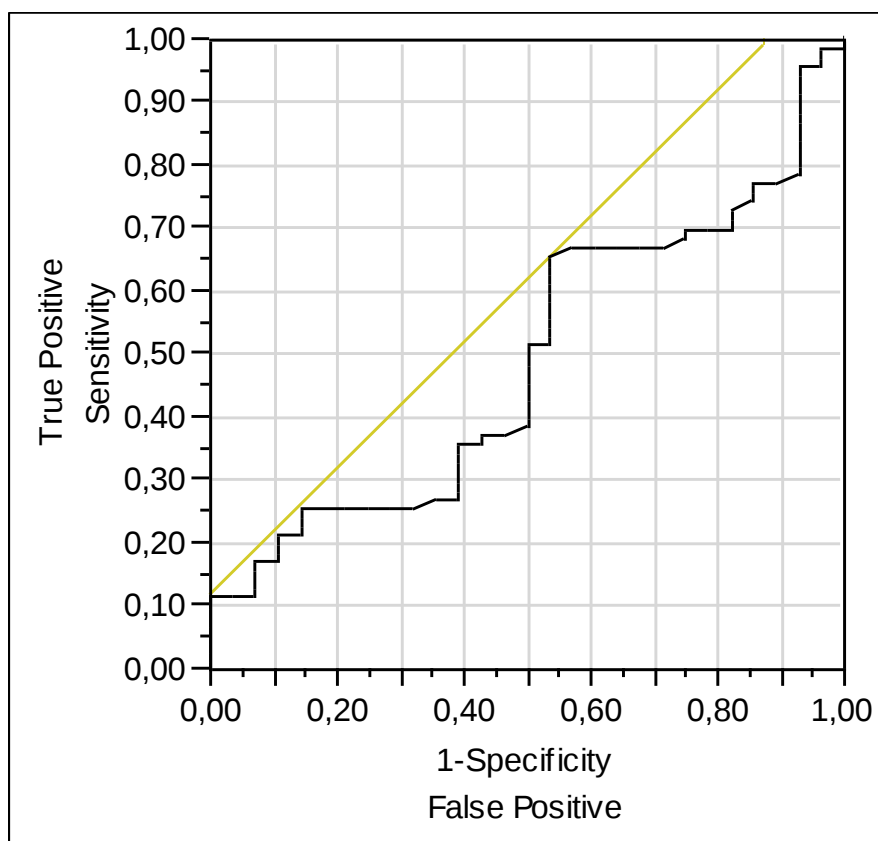


Рисунок 11 – Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации IgG к бензо[а]пирену (УЕ) в сыворотке крови (площадь под ROC-кривой=0,49), $p=0,002$

Таблица 20 – Относительный риск (RR) спорадического случая неразвивающейся беременности при значениях уровней антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону, превышающих диагностический порог

Показатель	RR (95% доверительный интервал)	p
IgA-Es	3,240 (1,399-7,506)	0,006
IgA-Pg	1,866 (1,025-3,399)	0,041
Ig G-Es	1,600 (1,0-2,599)	0,050
IgG-Bp	1,615 (1,032-2,528)	0,036

Как видно из таблицы 20, риск возникновения неразвивающейся беременности в случаях превышения диагностического порога концентрации

антител к эстрадиолу увеличивался в 3,2 раза, к прогестерону – в 1,9 раза, к бензо[а]пирену – в 1,6 раза.

Также был проведен корреляционный анализ между уровнями исследуемых антител при спорадическом и привычном невынашивании по типу неразвивающейся беременности и группой женщин без репродуктивных потерь в анамнезе.

На рисунке 12 представлены результаты корреляционного и регрессионного (с уравнениями регрессии в группах) анализов концентрации иммуноглобулинов класса А к бензо[а]пирену и эстрадиолу.

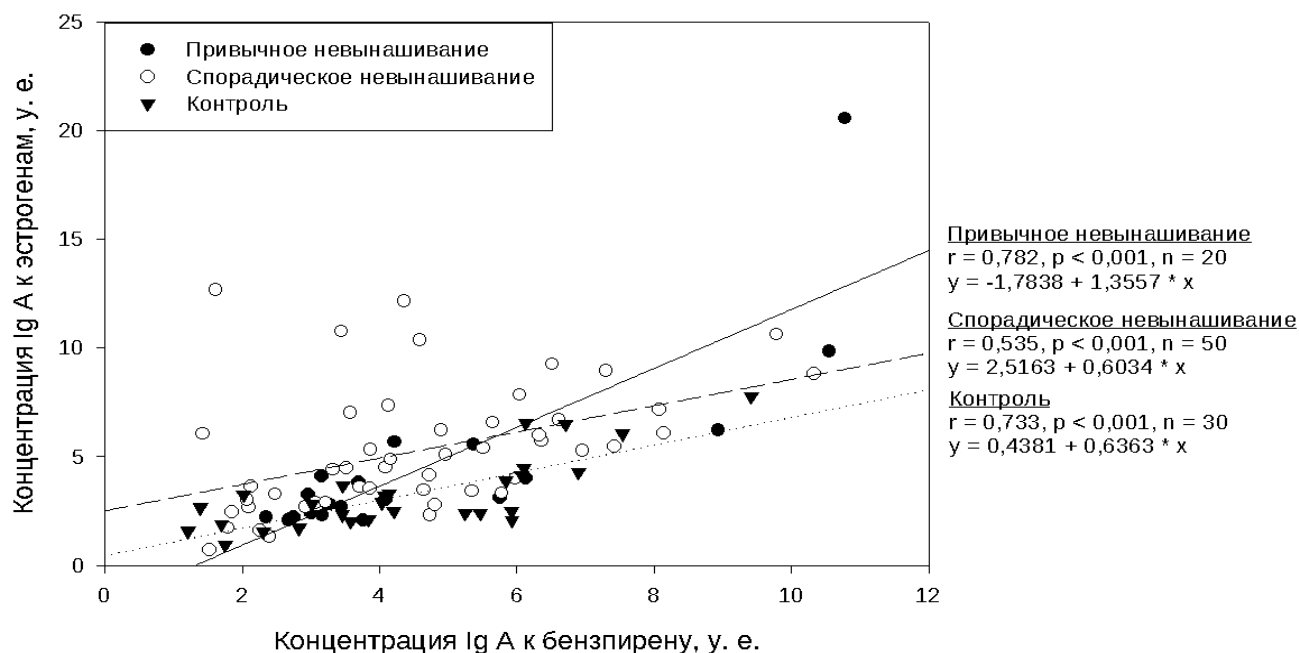


Рисунок 12 – Корреляция IgA–Bp/IgA–Es

Полученные результаты указывают на сильную положительную корреляционную связь между концентрацией этих иммуноглобулинов во всех группах.

В отношении IgA–Bp и IgA–Pg во всех исследуемых группах также выявлена статистически значимая положительная связь умеренной силы (рисунок 13).

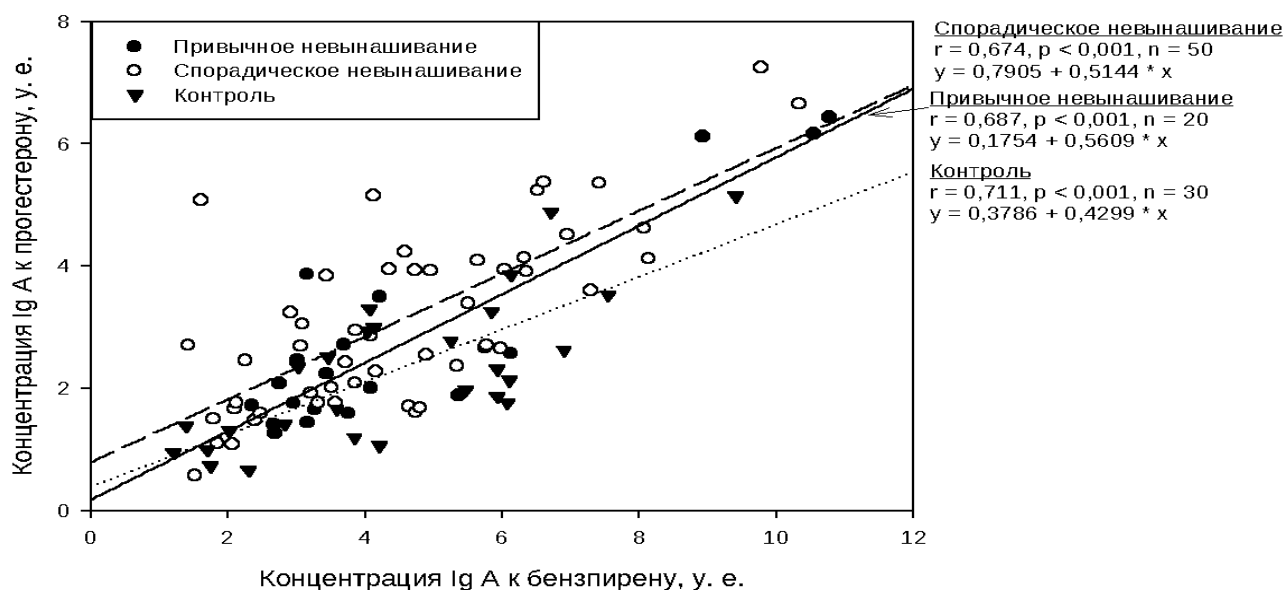


Рисунок 13 – Корреляция IgA–Bp/IgA–Pg

Между уровнем IgG–Bp и IgG–Es (рисунок 14) у пациенток с репродуктивными потерями выявлена сильная положительная связь, наиболее выраженная в группе со спорадическим невынашиванием по типу НрБ (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,764, p<0,001$).

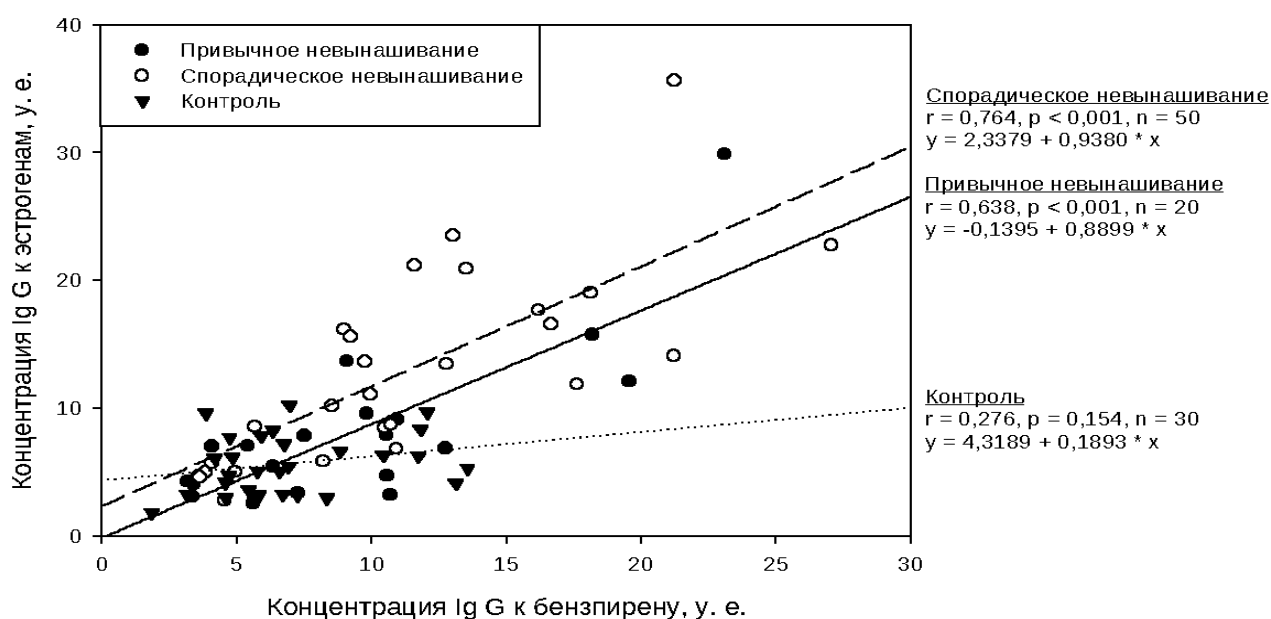


Рисунок 14 – Корреляция IgG–Bp/IgG–Es

Также выявлена сильная положительная связь уровней антител класса G к бензо[а]пирену и прогестерону (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,9$, $p<0,001$) (рисунок 15).

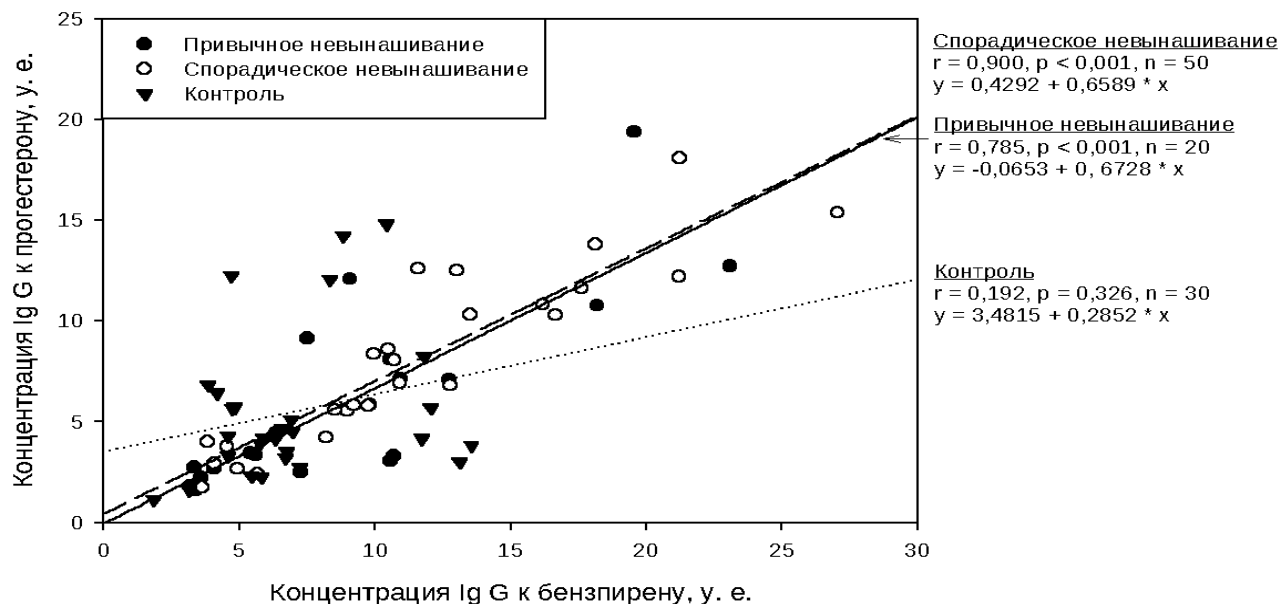


Рисунок 15 – Корреляция IgG–Bp/IgG–Pg

Таким образом, представленные данные указывают на возможную причинно-следственную связь между процессом образования иммуноглобулинов классов A и G к бензо[а]пирену и последующим образованием иммуноглобулинов классов A и G к эстрогенам и прогестерону ввиду схожести химической структуры этих соединений (рисунок 16).

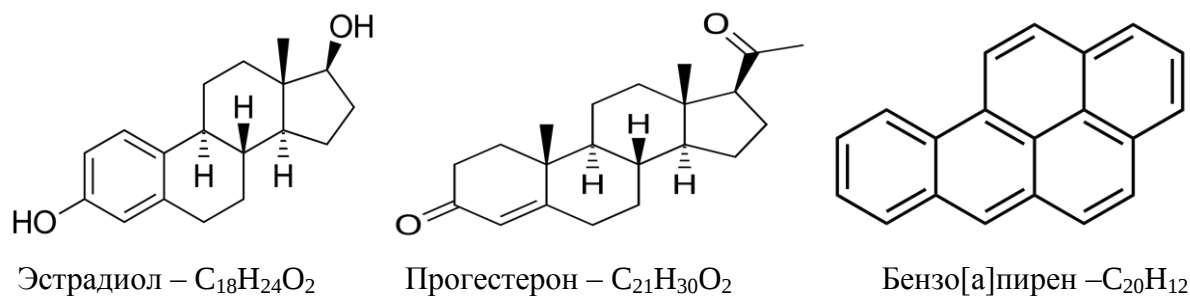


Рисунок 16 – Химические формулы эстрадиола, прогестерона и бензо[а]пирена

Можно предположить, что выявленные закономерности, а именно высокие концентрация иммуноглобулинов класса А к половым гормонам, а также показатели IgG к гормоноподобному ксенобиотику, косвенно свидетельствуют о возможном влиянии наличия антител к бензо[а]пирену и сопряженных с ними антител к эстрадиолу и прогестерону на генез невынашивания по типу неразвивающейся беременности.

Резюме

В ходе проведенного исследования было выявлено, что в группе женщин со sporadическим случаем НрБ верифицируется существенное снижение показателей нутриентов и наиболее высокие показатели уровней антител к бензо[а]пирену и стероидным гормонам. У пациенток с привычным невынашиванием беременности и женщин контрольной группы определение уровней иммуноглобулинов класса А и G к эстрадиолу, прогестерону и к бензо[а]пирену не выявило существенных различий, нутриентный статус этих пациенток также был сопоставим.

Таким образом, в рамках нашего исследования выявлены факторы риска sporadических репродуктивных потерь по типу неразвивающейся беременности, обусловленные, вероятно, неблагоприятным влиянием факторов внешней среды.

Глава 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК СО СПОРАДИЧЕСКИМ СЛУЧАЕМ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

Прегравидарная подготовка – комплекс профилактических мероприятий с целью минимизации рисков при последующей беременности – предполагает коррекцию имеющихся нарушений здоровья родителей для того, чтобы пара вступила в период гестации в наилучшем состоянии здоровья и полной психологической готовности.

Учитывая полученные в ходе первого этапа исследования результаты (глава 4), нами была разработана комплексная программа прегравидарной подготовки, которая апробирована у 42 пациенток со спорадическим случаем неразвивающейся беременности с установленным фактом нутриентного дефицита и повышенным уровнем антител IgG к бензо[а]пирену (IV группа). Группу сравнения составили 50 пациенток с одним случаем НрБ в анамнезе, беременность у которых наступила без проведения патогенетически обоснованной подготовки вследствие отсутствия прегравидарного обследования или отказа от подготовки в полном объеме по различным причинам (V группа). Клиническая характеристика женщин сравниваемых групп, представленная в главе 2, не выявила существенных различий по основным параметрам, в том числе возрасту, экстрагенитальным заболеваниям и акушерско-гинекологическому анамнезу.

5.1 Комплексная прегравидарная подготовка женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе

Прегравидарная подготовка с учетом выявленных нарушений включала компенсацию имеющихся у женщины соматических заболеваний и санацию верифицированных очагов генитальной и экстрагенитальной инфекции. В соответствии с выявленными отклонениями нутриентного статуса и результатами исследования уровня антител к ксенобиотику бензо[а]пирену пациенткам был рекомендован с прегравидарного этапа и в период беременности отказ от курения (пассивного и активного), пребывание в местностях с «чистым» воздухом, рациональное питание с ограничением жиров, исключением копченостей и достаточным содержанием нутриентов, дефицит которых был установлен в процессе обследования, либо дотация нутриентов посредством использования витаминно-минеральных комплексов, а также фолатов. Согласно клиническим рекомендациям «Неразвивающаяся беременность» (2015) и ключевому постулату «Неразвивающаяся беременность – Хронический эндометрит», с целью улучшения рецептивности эндометрия во вторую фазу менструального цикла было рекомендовано применение препаратов прогестерона [49, 116]. Наступление беременности планировалось через 3-6 месяцев после начала прегравидарной подготовки. Алгоритм прегравидарной подготовки представлен на рисунке 17.



Рисунок 17 – Алгоритм прегравидарной подготовки женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности

5.2. Сравнительный анализ течения беременности у женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе в зависимости от наличия или отсутствия прегравидарной подготовки

Повторная неразвивающаяся беременность возникла в одном случае в IV группе пациенток (2,4%) и у 4 пациенток без прегравидарной подготовки (8,0%, $p=0,473$). Все случаи потери беременности произошли в первом триместре в сроки от 6 до 9 недель.

Сравнительная характеристика осложнений беременности у пациенток IV и V групп представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Осложнения гестации у женщин IV и V групп

Осложнения беременности	Группы женщин				p
	IV (n=41)		V (n=46)		
	абс.	%	абс.	%	
Ранний токсикоз	4	9,8	3	6,5	0,874
Угрожающий выкидыш	10	24,4	12	26,1	0,948
Угрожающие преждевременные роды	13	31,7	21	45,7	0,265
Преждевременные роды, всего	3	7,3	9	19,6	0,177
в том числе:					
– ранние (с 28 недель до 33 недель 6 дней)	0	0	5	10,9	0,086
– поздние (с 34 недель до 36 недель 6 дней)	3	7,3	4	8,7	0,877
Умеренная преэклампсия	5	12,2	7	15,2	0,925
Гестационный сахарный диабет	4	9,8	7	15,2	0,665
Анемия	15	36,6	19	41,3	0,819

В ходе анализа течения гестационного процесса в группах сравнения установлен сопоставимый удельный вес основных осложнений беременности. Беременность завершилась преждевременными родами у 7,3% женщин IV группы и в 2 раза чаще – у 19,6% пациенток – V группы, но у женщин, получивших прегравидарную подготовку в полном объеме, имели место только поздние преждевременные роды.

При оценке состояния фето-плацентарной системы посредством ультразвукового обследования во II и III триместрах был выявлен ряд особенностей в зависимости от прегравидарной подготовки пациенток, что представлено на рисунке 18.

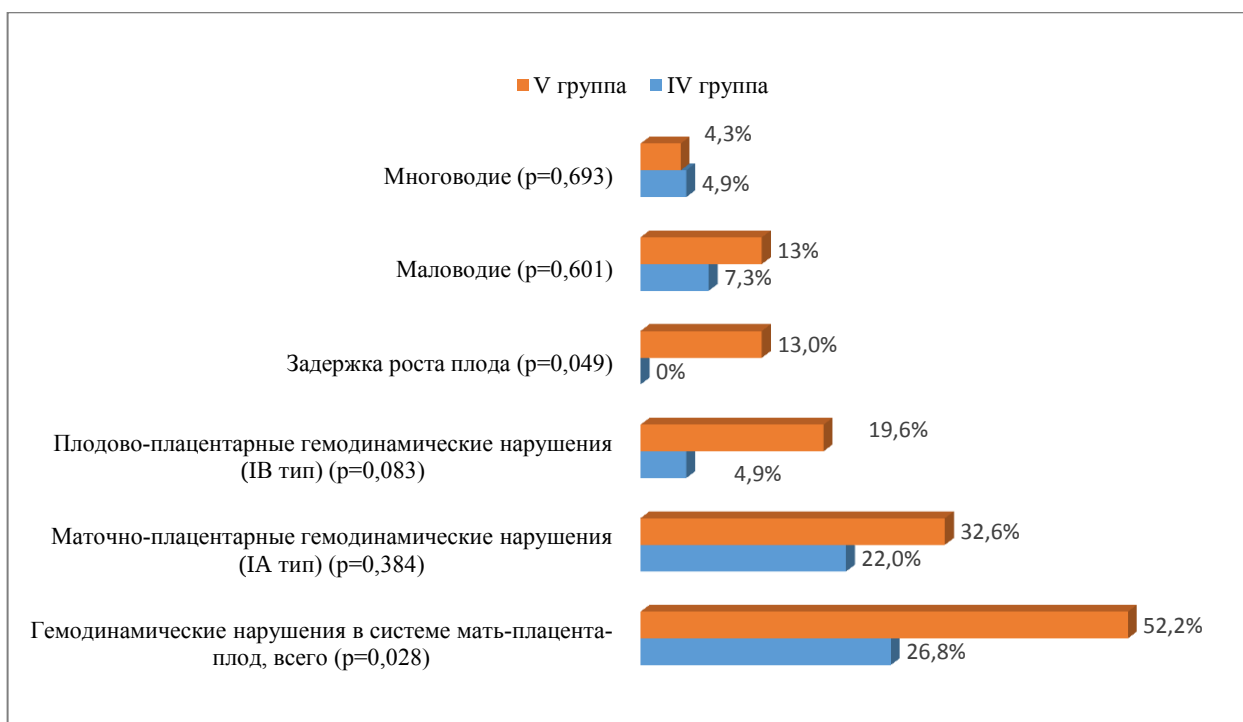


Рисунок 18 – Особенности состояния фето-плацентарной системы у женщин IV и V групп

Гемодинамические нарушения маточно–плацентарного и плодово–плацентарного кровообращения по результатам доплерометрии во втором и третьем триместрах гестации значительно чаще имели место в V группе (у 24 женщин, что составляет 52,2%), в сравнении с IV группой (у 11 беременных, т.е. 26,8%, $p=0,028$). При проведении антенатального ультразвукового исследования задержка роста плода регистрировалась только в группе пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе, не получивших прегравидарную подготовку в полном объеме (0% и 13,0%, $p=0,049$).

5.3 Родоразрешение женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе

Беременность завершилась срочными родами у 38 женщин IV группы (92,7%) и у 37 пациенток V группы (80,4%, $p=0,177$). Путем кесарева сечения

были родоразрешены 14 женщин IV группы (34,1%) и 20 беременных V группы (43,5%, $p=0,499$), в том числе в плановом порядке – 8 женщин IV группы (19,5%) и 10 пациенток V группы (21,7%, $p=0,993$), в экстренном – 6 (14,6%) и 10 (21,7%) беременных соответственно ($p=0,564$).

Анализ показаний к операции кесарево сечение, представленный в таблице 22, не выявил статистически значимых различий.

Таблица 22 – Структура показаний к оперативному родоразрешению женщин IV и V групп

Показания к кесареву сечению	Группы женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения				p
	IV (n=14)		V (n=20)		
	абс.	%	абс.	%	
Экстренные показания					
Интранатальный дистресс плода	3	21,4	4	20,0	0,742
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1	7,1	3	15,0	0,874
Аномалии родовой деятельности, не поддающаяся коррекции	2	14,3	3	15,0	0,664
Плановые показания					
Рубец на матке	5	35,7	5	25,0	0,770
Отсутствие биологической готовности к родам	2	14,3	5	25,0	0,742
Тазовое предлежание плода	1	7,1	0	0	0,856

Удельный вес осложнений в родах у женщин сравниваемых групп существенно не различался, что представлено в таблице 23.

Таблица 23 – Осложнения родов у женщин IV и V групп

Показатель	Группы женщин				p
	IV (n=33)		V (n=36)		
	абс.	%	абс	%	
Интранатальный дистресс плода	4	12,1	6	16,7	0,847
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1	3,0	3	8,3	0,670
Аномалии родовой деятельности	7	21,2	10	27,8	0,724
Плотное прикрепление плаценты и дефект последа	4	12,1	4	11,1	0,806

Удельный вес осложнений в послеродовом периоде у женщин IV и V групп (таблица 24) также различий не имел.

Таблица 24 – Удельный вес осложнений в послеродовом периоде у женщин IV и V групп

Показатель	Группы женщин				p
	IV (n=41)		V (n=46)		
	абс.	%	абс.	%	
Гипотоническое кровотечение	3	7,35	5	10,8	0,841
Разрыв мягких тканей родовых путей	10/27	37,0	13/26	50,0	0,50
Субинволюция матки	1	2,4	3	6,5	0,693
Вакуум-аспирация полости матки	1	2,4	3	6,5	0,693

Таким образом, при рассмотрении особенностей родоразрешения беременных с однократным эпизодом неразвивающейся беременности в анамнезе в зависимости от наличия или отсутствия комплексной прегравидарной подготовки, статистически значимых различий установлено не было.

5.4 Перинатальные исходы у женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в зависимости от наличия или отсутствия прегравидарной подготовки

Случаев перинатальной смертности в рамках нашего исследования не было. В то же время перинатальные исходы у матерей, получавших прегравидарную подготовку, были существенно лучше. Антропометрические показатели доношенных детей IV группы существенно отличались от параметров детей группы сравнения: средняя масса тела была выше и составила $3641,2 \pm 488,9$ г (в V группе – $3283,8 \pm 574,9$ г, $p=0,005$), что представлено на рисунке 19.

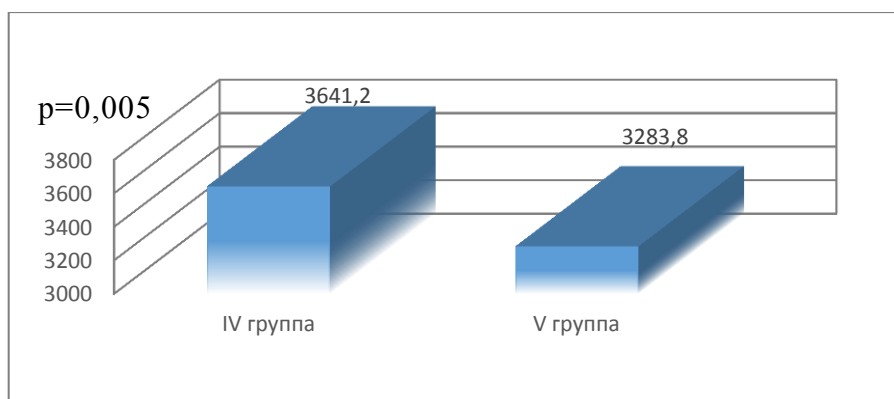


Рисунок 19 – Средняя масса тела новорожденных IV и V групп, г

Средняя длина новорожденных IV и V групп (рисунок 20) составила $52,9 \pm 2,8$ см и $51,5 \pm 2,3$ см соответственно ($p=0,014$).

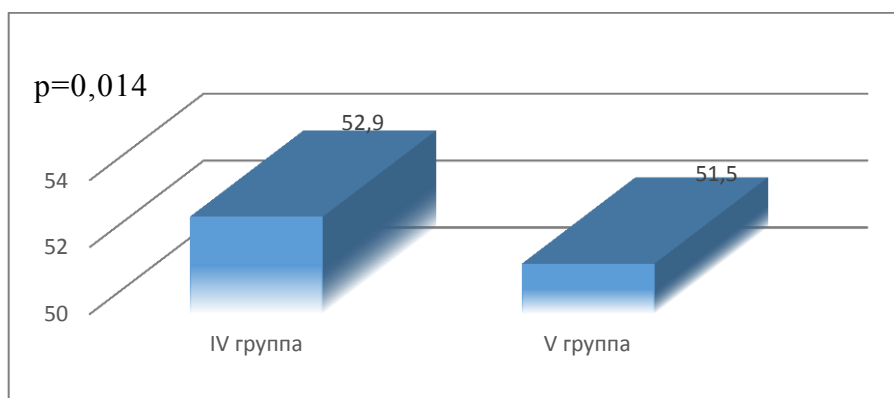


Рисунок 20 – Средняя длина новорожденных IV и V групп, см

На первой минуте после рождения оценку по шкале Апгар 6 баллов и менее (рисунок 21) имели 6 детей IV группы (14,6%) и 18 новорожденных V группы (39,1%, $p=0,021$). Средний показатель оценки по шкале Апгар в IV группе составил $6,9 \pm 0,5$ балла, в V группе – $6,4 \pm 0,9$ балла ($p=0,021$).

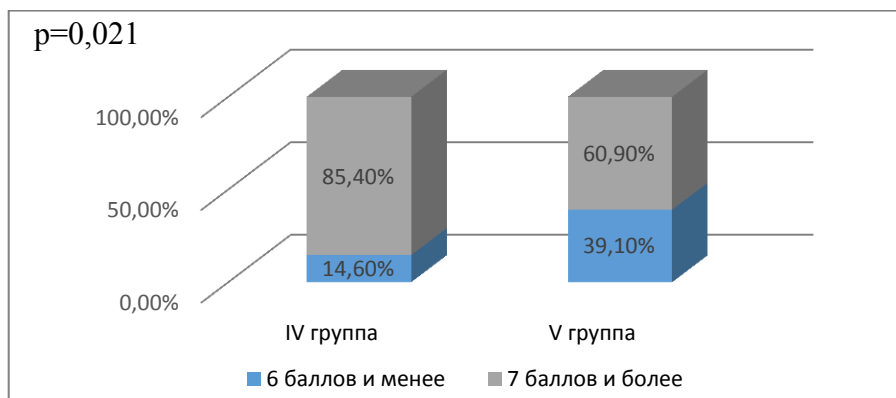


Рисунок 21 – Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни новорожденных IV и V групп, баллы

Заболевания новорожденных IV и V групп в раннем неонатальном периоде представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Основные заболевания новорожденных IV и V групп в раннем неонатальном периоде

Показатели	Группы новорожденных				p
	IV (n=41)		V (n=46)		
	абс.	%	абс.	%	
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	9	21,9	30	65,2	0,0001
Задержка внутриутробного развития	0	0	6	13,0	0,049
Неонатальная желтуха	7	17,1	10	21,7	0,782
Респираторные нарушения	7	17,1	17	36,9	0,068
Пневмония	1	2,7	4	8,7	0,429
Анемия	5	12,2	5	10,9	0,886
Сочетание двух и более заболеваний	18	43,9	26	56,5	0,337
Перевод на второй этап лечения и реабилитации	7	17,1	29	63,0	0,0001

В раннем неонатальном периоде у детей, рожденных матерями, не получавшими патогенетически обоснованную прегравидарную подготовку, чаще регистрировалось перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза ($p=0,0001$). Следует отметить, что в V группе преобладали расстройства средней степени тяжести (52,2%, в IV группе – 12,2%, $p=0,0002$). Респираторные нарушения с дыхательной недостаточностью наблюдались в 2 раза реже у детей от матерей с прегравидарной подготовкой. Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу I-II ст. регистрировалась только у новорожденных, матери которых не получали патогенетически обоснованную прегравидарную подготовку ($p=0,049$). Кроме того, дети рожденные женщинами после проведения комплексной прегравидарной подготовки, значительно реже имели заболевания, являвшиеся показаниями для перевода на второй этап лечения и реабилитации.

Резюме

В ходе второго этапа исследования установлено, что, несмотря на отсутствие различий по удельному весу основных осложнений беременности и родов, в группе пациенток, не получивших в полном объеме прегравидарную подготовку, значимо чаще регистрировались ультразвуковые маркеры плацентарной дисфункции в виде гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод» (26,8% и 52,2%; $p=0,028$) и задержки роста плода (0% и 13,0%; $p=0,049$).

Новорожденные матерей, получивших разработанную нами комплексную, с учетом выявленных факторов риска, прегравидарную подготовку, значительно реже в раннем неонатальном периоде имели гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (21,9% и 65,2%, $p=0,0001$) и реже нуждались в переводе на второй этап лечения и реабилитации (17,1% и 63,0%, $p<0,0001$).

Таким образом, выполненное исследование позволяет предположить, что высокий удельный вес плацентарной дисфункции и перинатальных осложнений

у пациенток V группы явился закономерным следствием отсутствия коррекции прегравиданных нарушений. Проведение патогенетически обоснованной прегравидарной подготовки женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности позволило значимо снизить удельный вес плацентарных нарушений (на 25,4%), избежать наступления ранних преждевременных родов и уменьшить частоту перинатальных поражений ЦНС гипоксически-ишемического генеза у новорожденных на 43,2%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной акушерско-гинекологической практике частота невынашивания беременности не имеет тенденции к снижению, несмотря на разработку и внедрение большого количества новых методов лечения и профилактики, а неразвивающаяся беременность занимает одну из ведущих позиций в структуре репродуктивных потерь. Мировая статистика демонстрирует, что в течение последних десятилетий практически во всех странах мира наблюдается увеличение частоты неразвивающейся беременности [1, 47, 80].

Этиология невынашивания беременности определяется многими факторами, которые либо приводят к закладке аномального эмбриона, либо создают неблагоприятные условия для его нормального развития [47]. Кроме того, различаются эти причины и от количества неразвивающихся беременностей в анамнезе. Генез привычного невынашивания достаточно хорошо изучен, но факторам риска спорадических репродуктивных потерь не уделяется должного внимания, хотя однократные случаи неразвивающейся беременности нередко регистрируются у здоровых женщин в оптимальном репродуктивном возрасте. Особую тревогу у врачей и ученых вызывает возрастание числа случаев данного осложнения у первобеременных.

Это послужило основанием для проведения двухэтапного исследования, целью которого было улучшить исходы беременности у женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности посредством прегравидарного обследования и коррекции выявленных нарушений с учетом влияния неблагоприятных факторов – воздействия гормоноподобного ксенобиотика бензо[а]пирена и нутриент-дефицитных состояний.

На прегравидарном этапе было выполнено обследование 100 женщин в возрасте от 19 до 44 лет, в том числе 70 – с неразвивающейся беременностью в течение последнего календарного года, которые были разделены на три группы. В I группу вошли 50 пациенток с одним случаем неразвивающейся беременности,

во II группу – 20 женщин с привычным невынашиванием по типу неразвивающейся беременности и в III группу (контрольную) – 30 женщин, в анамнезе у которых имели место срочные роды и не было случаев самопроизвольного прерывания беременности. Диагностический алгоритм основывался на данных анамнеза, результатах клинического, инструментального и лабораторного обследования. Было изучено течение последней неразвивающейся беременности и возможные причины возникновения данного осложнения в рамках стандартного обследования в соответствии с клиническими рекомендациями «Прегравидарная подготовка» (МАРС, 2016) [62]. У всех женщин, перенесших неразвивающуюся беременность, также был выполнен ультразвуковой фолликулогенез и оценен уровень прогестерона в сыворотке крови на 21-24 день менструального цикла. Дополнительно было проведено исследование уровней ионов цинка, меди, магния и фосфат-ионов в сыворотке крови, как наиболее значимых для репродуктивного здоровья и эмбриогенеза элементов. Фундаментальные исследования О.А. Громовой и И.Ю. Торшина (2013) свидетельствуют, что витамины и минералы жизненно необходимы для формирования яйцеклеток, оплодотворения, имплантации, эмбрио- и фетогенеза [21]. Цинк входит в состав более 300 металлоферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, и играет важнейшую роль в экспрессии генов. Согласно данным А.А. Олиной и Т.А. Метелевой (2017), его дефицит при неразвивающейся беременности регистрируется в 79,5-88,5% случаев [56]. Медь участвует в многочисленных реакциях окислительно-восстановительного и энергетического обмена. Пролиферация клеток и апоптоз, а также синтез белков рибосомами обеспечиваются с участием большого количества магний-зависимых плацентарных белков [21, 63]. Фосфаты необходимы для обеспечения клеток энергией и реализации генетической информации, т.к. входят в состав РНК и ДНК [14, 15]. В настоящее время продолжают накапливаться сведения о клинически доказанной пользе устранения дефицита отдельных витаминов и минеральных веществ у беременных, поскольку недостаток нутриентов в пищевом рационе,

согласно наблюдениям ряда исследователей, является фактором риска перинатальной смертности и причиной рождения маловесных детей [34, 70, 97].

Итогом данного этапа работы явилось выявление у 60% женщин с привычным невынашиванием беременности заболеваний, послуживших патогенетическими факторами репродуктивных потерь. Основное место среди них занимали системные эндокринопатии и гинекологические заболевания с нарушением анатомической структуры матки, что согласуется с данными В.М. Сидельниковой и соавт. (2010, 2015) [72, 91]. В то же время у 70% женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности факторы риска установлены не были ($p=0,045$), и единственными достоверными патогенетическими факторами являлись острые инфекционно-воспалительные заболевания с гипертермией в ранние сроки гестации [$OR=5,41$, 95% CI 1,14-25,9; $p=0,0334$].

В процессе исследования нутриентного статуса пациенток с привычными репродуктивными потерями было установлено, что он сопоставим с данными контрольной группы, тогда как у женщин с однократным эпизодом неразвивающейся беременности был зафиксирован существенный дефицит нутриентов. В данной группе был выше удельный вес пациенток с гипомегниемией (48,0% и 23,3%, $p=0,05$) и гипофосфатемией (48,0% и 20,0%, $p=0,05$), что согласуется с результатами исследования Abdel-Raoufabdel-Aziz Afifi et al. (2013) [93]. Нормативные значения показателей всех исследуемых нутриентов (в совокупности) в группе женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности не были зарегистрированы ни в одном случае.

Кроме того, на первом этапе работы было проведено комплексное исследование уровня антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону в сыворотке крови. А.Н. Глушков и соавт. (2015, 2018) считают, что подобие структуры и характера метаболизма бензо[а]пирена и стероидных гормонов позволяет предположить и сходство механизмов образования антител к этим веществам, и возможное их участие в возникновении репродуктивных нарушений [12, 73]. Авторы отмечают, что бензо[а]пирен влияет на экспрессию рецепторов

к гормонам, приводит к изменениям в эндометрии, оказывает токсическое действие в различных тканях, ингибирует пролиферацию трофобластических клеток [11]. По данным Ж.А. Мандрыкиной (2016), увеличение содержания антител к стероидным гормонам приводит к неблагоприятным исходам гестации в 60% случаев [51]. Согласно результатам исследований И.В. Менжинской и соавт. (2014, 2017), у пациенток с антителами к эстрадиолу и прогестерону беременность осложняется плацентарными нарушениями с задержкой внутриутробного развития плода, угрозой выкидышем в 50% случаев и преждевременными родами (30,8%) [37, 43, 74]. К.С. Красильникова и соавт. (2017) отмечают, что наличие антител к бензо[а]пирену ассоциировано с увеличением частоты врожденных пороков развития плода, а по данным Н.В. Артымук и соавт. (2017) и Н.Н. Елизаровой (2017), нарушение соотношения антител к данному ксенобиотику и стероидным гормонам способствует преждевременному разрыву плодных оболочек при недоношенной беременности [4, 29, 38]. Y. Zhao et al. (2014) выявили, что под влиянием бензо[а]пирена нарушаются процессы имплантации плодного яйца на фоне влияния данного ксенобиотика на рецепторы эндометрия [111]. Даже при физиологическом течении беременности, как отмечают А.Н. Глушков и соавт. (2015), при повышении уровня антител к бензо[а]пирену увеличивается концентрация эстрадиола и снижается концентрация прогестерона в сыворотке крови [12].

В ходе проведения исследования уровней иммуноглобулинов класса А (IgA) и G (IgG) к эстрадиолу, прогестерону и к бензо[а]пирену у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе, в сравнении с пациентками без репродуктивных потерь, были установлены существенные различия. Так, в группе женщин со спорадическим случаем НрБ выявлены более высокие значения концентрации IgA к эстрадиолу (4,68 УЕ и 2,73 УЕ, $p < 0,05$), IgG к эстрадиолу (8,63 УЕ и 5,73 УЕ, $p < 0,05$) и IgA к прогестерону (2,79 УЕ и 2,22 УЕ, $p < 0,05$), достоверно превышающие показатели контрольной группы. У пациенток с однократным случаем неразвивающейся беременности, в сравнении с контрольной группой, также было выявлено статистически значимое увеличение

показателей IgG к бензо[а]пирену ($p < 0,05$). Существенных различий в концентрации антител к гормонам и бензо[а]пирену у пациенток с привычным невынашиванием беременности и женщин контрольной группы установлено не было.

ROC-анализ данных позволил определить диагностический порог концентрации иммуноглобулинов и показал, что определение в сыворотке крови высоких уровней антител класса А к эстрадиолу и прогестерону, а также антител класса G к эстрадиолу и бензо[а]пирену может указывать на возможный риск возникновения неразвивающейся беременности. Относительный риск (RR) спорадического невынашивания по типу неразвивающейся беременности в случаях превышения диагностического порога концентрации антител к эстрадиолу увеличивался в 3,2 раза, к прогестерону – в 1,9 раза, к бензо[а]пирену – в 1,6 раза. В процессе корреляционного анализа была установлена положительная взаимосвязь с высоким уровнем достоверности между концентрацией IgG к бензо[а]пирену и IgG к эстрадиолу ($r = 0,764$, $p < 0,001$), а также IgG к бензо[а]пирену и прогестерону ($r = 0,9$, $p < 0,001$), что свидетельствует о сопряженности образования антител к стероидным гормонам и исследованному ксенобиотику.

Таким образом, в ходе исследований, проведенных в рамках нашей работы, были дополнены данные о патогенетических факторах неразвивающейся беременности. Это позволило разработать принципы комплексной прегравидарной подготовки, включающей минимизацию влияния ксенобиотиков окружающей среды: отказ от курения (пассивного и активного), пребывание в местностях с «чистым» воздухом, рациональное питание с ограничением жиров и исключением копченостей. Кроме того, было рекомендовано включение в пищевой рацион продуктов с содержанием нутриентов, дефицит которых был установлен в процессе обследования, либо дотация нутриентов посредством использования витаминно-минеральных комплексов. Положительный результат подобного подхода может быть достигнут назначением сочетания нутриентов, поскольку рекомендация коррекции дефицита одного элемента не окажет

серьезного влияния на репродуктивный прогноз, если при этом сохранится дефицит других элементов.

Для оценки эффективности предложенных рекомендаций на втором этапе работы проведена сравнительная оценка течения и исходов гестации у 92 женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе, разделенных на две группы в зависимости от проведенных прегравидарных мероприятий с учетом выявленных нарушений. IV группу составили 42 пациентки, получившие прегравидарную подготовку в полном объеме, V группу – 50 женщин, отказавшиеся от подготовки в полном объеме по различным причинам. Состояние фето-плацентарной системы и перинатальные исходы у матерей, получавших прегравидарную подготовку в полном объеме, были существенно лучше. У этих пациенток значительно реже регистрировалась плацентарная дисфункция по результатам ультразвукового исследования и доплерометрии (52,2% и 26,8%, $p=0,028$). В раннем неонатальном периоде у детей, рожденных женщинами после комплексной прегравидарной подготовки, значительно реже регистрировались гипоксически-ишемические поражения ЦНС (21,9% и 65,2%, $p=0,0001$), эти дети реже нуждались в переводе на второй этап лечения (17,1% и 63,0%, $p<0,0001$). Кроме того, только у новорожденных, матери которых не получали патогенетически обоснованную прегравидарную подготовку, наблюдалась задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу I-II ст.

Таким образом, проведенное исследование позволяет предположить, что высокая частота плацентарных нарушений и перинатальных осложнений у пациенток V группы явилась закономерным следствием отсутствия коррекции прегравидарных нарушений.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать заключение, что проведение патогенетически обоснованной комплексной прегравидарной подготовки у женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности позволяет оптимизировать прогноз вынашивания беременности, снизить частоту плацентарной дисфункции и улучшить исходы беременностей для новорожденных.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с привычными репродуктивными потерями в 60% случаев были выявлены заболевания, послужившие патогенетическими факторами неразвивающейся беременности. У 70% женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности факторы риска не были установлены.
2. Дефицит нутриентов выявлен у 100% женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности и у 60% пациенток с привычным невынашиванием беременности ($p < 0,001$). Удельный вес женщин с гипомagneмией существенно выше в группе женщин со спорадическими репродуктивными потерями в сравнении с контрольной группой (48% и 23,3%, $p = 0,05$), а с гипофосфатемией выше, чем в группе с привычным невынашиванием по типу неразвивающейся беременности (48% и 20%, $p = 0,05$).
3. У женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в сравнении с контрольной группой выявлены более высокие значения концентрации IgA к эстрадиолу (4,68 УЕ [3,00-6,68] и 2,73 УЕ [2,10-4,01], $p < 0,05$), IgG к эстрадиолу (8,63 УЕ [5,02-14,09] и 5,73 УЕ [3,41-7,74], $p < 0,05$), IgA к прогестерону (2,79 УЕ [1,77-4,09] и 2,22 УЕ [1,34-2,97], $p < 0,05$) и IgG к бензо[а]пирену (10,84 УЕ [5,26-15,71] и 6,46 УЕ [4,72-8,57] $p < 0,05$), тогда как показатели всех исследуемых антител у пациенток с привычным невынашиванием и группы контроля статистически не различались. В процессе корреляционного анализа между уровнем IgG к бензо[а]пирену и эстрадиолу выявлена прямая связь ($r = 0,764$, $p < 0,001$), между показателями IgG к бензо[а]пирену и прогестерону также прямая связь с высоким уровнем достоверности ($r = 0,9$, $p < 0,001$).
4. Риск неразвивающейся беременности возрастает в случаях превышения диагностического порога концентрации антител класса А к эстрадиолу

(4,47 УЕ) в 3,2 раза ($p=0,006$), класса А к прогестерону (2,66 УЕ) – в 1,9 раза ($p=0,041$), класса G к бензо[а]пирену (7,52 УЕ) – в 1,6 раза ($p=0,036$).

5. Патогенетически обоснованная и комплексная прегравидарная подготовка женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности с учетом нутриент-дефицитных состояний и влияния неблагоприятных факторов внешней среды позволяет улучшить прогноз вынашивания беременности, снизить удельный вес плацентарных нарушений (26,8% и 52,2% $p=0,028$) и гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорожденных (21,9% и 65,2%, $p=0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе рекомендуется проведение прегравидарного обследования и лечения в течение 3-6 месяцев до планируемого зачатия. На этапе прегравидарного обследования целесообразно дополнительное изучение исходного нутриентного статуса посредством определения уровня наиболее значимых для эмбриогенеза минералов (цинка, меди, магния и фосфора).
2. В процессе прегравидарной подготовки после эпизода неразвивающейся беременности и в течение гестации необходимо придерживаться основ рационального и сбалансированного питания с адекватным содержанием нутриентов, ограничением жиров и исключением копченостей, отказаться от курения (пассивного и активного), пребывать в экологически чистой местности.
3. При выявлении дефицита нутриентов на прегравидарном этапе, наряду с коррекцией диеты, целесообразно использование витаминно-минеральных комплексов в виде пищевых добавок в соответствии с выявленными нарушениями нутриентного статуса для обеспечения оптимального метаболизма в ранние сроки последующей беременности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
АФС	– антифосфолипидный синдром
БП	– бензо[а]пирен
ВПГ	– вирус простого герпеса
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ	– индекс массы тела
КТГ	– кардиотокография
МАРС	– Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины
Me	– медиана
мл	– миллилитр
МПК	– маточно-плацентарный кровоток
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НрБ	– неразвивающаяся беременность
ОРВИ	– острая респираторно-вирусная инфекция
ПАУ	– полициклические ароматические углеводороды
ПНБ	– привычное невынашивание беременности
ППК	– плодово-плацентарный кровоток
РНК	– рибонуклеиновая кислота
ТТГ	– тиреотропный гормон
Т4	– тироксин
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УЕ	– условные единицы
ЦМВ	– цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	– центральная нервная система

ACOG	– Американский Конгресс Акушеров и Гинекологов
AUC	– area under ROC curve (площадь под ROC-кривой)
Bp	– бензо[а]пирен
BSA	– бычий сывороточный альбумин
CI	– доверительный интервал
Es	– эстрадиол
HLA	– человеческий лейкоцитарный антиген
IgA	– иммуноглобулин класса A
IgG	– иммуноглобулин класса G
M	– среднее значение
MTHFR	– метилентетрагидрофолатредуктаза
MTRR	– метионин-синтаза-редуктаза
OR	– отношение шансов
p	– уровень значимости
Pg	– прогестерон
r	– коэффициент корреляции Спирмена
ROC	– receiver operating characteristic
RR	– относительный риск
TMB	– тетраметилбензидин
σ	– среднее квадратичное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Александрова, Т.Н. Хронический эндометрит как звено репродуктивных потерь: новые аспекты патогенеза (обзор литературы) / Т.Н. Александрова, С.Ю. Юрьев // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – Т. 83, № 4. – С. 70-74.
3. Анализ частоты потребления продуктов питания беременными и кормящими женщинами в зависимости от их нутритивного статуса / Н.М. Шилина, М.В. Гмошинская, Е.А. Пырьева [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2017. – С. 270-274.
4. Артымук, Н.В. Роль стероидных гормонов и химического канцерогена бензо(а)пирена в преждевременном разрыве плодных оболочек при недоношенной беременности / Н.В. Артымук, Н.Н. Елизарова, Е.Г. Поленок // Гинекология. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 55-58.
5. Ассоциации полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с невынашиванием беременности в ранние сроки / Л.А. Гордеева, О.С. Попова, Е.Н. Воронина [и др.] // Молекулярная медицина. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 37-44.
6. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с невынашиванием беременности / Л.А. Гордеева, О.С. Оскорбина, Е.Н. Воронина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 585-596.
7. Белокриницкая, Т. Е. Эколого-репродуктивный диссонанс, здоровье женщины и воспроизводственный потенциал популяции как актуальные медико-социальные проблемы / Т.Е. Белокриницкая, В.Ф. Лига // Забайкальский медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 4-5.

8. Беременность при субмукозном расположении миоматозного узла / С.П. Синчихин, В.Е. Караваев, Л.В. Степанян, С.Х. Ханмирзоева // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 51-54.
9. Беременность и гомозиготные и сочетанные формы тромбофилии у пациенток с тромботическим и акушерским отягощённым анамнезом / А.Д. Макацария, Д.Х. Хизроева, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Т. 67, № S3. – С. 269-270.
10. Буничева, Н.В. Прогнозирование неразвивающейся беременности как основа снижения репродуктивных потерь : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Н.В. Буничева. – Пермь, 2016. – 197 с.
11. Взаимное влияние антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону на риски возникновения рака легкого / А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, М.В. Костянко [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 3. – С. 343-349.
12. Взаимосвязи специфических иммунных реакций на химические канцерогены и стероидные гормоны у беременных женщин / А.Н. Глушков, К.С. Красильникова, Е.Г. Поленок, Л.А. Гордеева // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 1. – С. 63-70.
13. Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз / В.М. Коденцова, М.В. Гмошинская, О.А. Вржесинская // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 3. – С. 73-96.
14. Витаминный статус беременных женщин, проживающих в московском регионе: влияние приема витаминно-минеральных комплексов / Н.А. Бекетова, В.М. Коденцова, Т.В. Абрамова [и др.] // Фарматека. – 2017. – Т. 336, № 3. – С. 41-45.
15. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 8. – С. 10-20.

16. Влияние табакокурения на акушерский анамнез женщин в период беременности / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков // Санитарный врач. – 2020. – № 2. – С. 73-77.
17. Влияние употребления табака на изменение реологических свойств крови у женщин / А.В. Дзюбайло, С.Н. Остапенко // Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии : сборник научных работ научно-практической конференции. – Самара, 2017. – С. 86-89.
18. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения: Клинические рекомендации (протокол лечения) / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая [и др.] – Москва: Российское общество акушеров-гинекологов, 2016. – 32 с.
19. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Часть II / Л.А. Гордеева, Е.Н. Воронина, А.Н. Глушков // Медицина в Кузбассе. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 3-11.
20. ГОСТ Р ИСО 24153–2012. Статистические методы. Процедуры рандомизации и отбора случайной выборки=Statistical methods. Randomization and random sampling procedures: национальный стандарт Российской Федерации: издание официальное: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 ноября 2012 г. № 1272-ст. / подготовлен Автономной некоммерческой организацией «Научно–исследовательский центр контроля и диагностики технических систем». – Москва, 2014. – 35 с.
21. Громова, О.А. Витамины и минералы – между Сциллой и Харибдой. О мисконцепциях и других чудовищах / О.А. Громова, И.Ю. Торшин. – Москва, 2013. – 696 с.
22. Громова, О.А. Цинк как необходимый элемент профилактики врожденных пороков развития плода / О.А. Громова, И.Ю. Торшин // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1, № 7 (270). – С. 19-25.

23. Демографическое самочувствие регионов России. Национальный демографический доклад – 2020 / Т.К. Ростовская, А.А. Шабунова, В.Н. Архангельский [и др.]; отв. ред. Т.К. Ростовская, А.А. Шабунова; ФНИСЦ РАН. – Москва: ИТД «ПЕРСПЕКТИВА», 2021 – 214 с.
24. Дзюбайло, А.В. Особенности влияния употребления табака на акушерский анамнез женщин в период беременности / А.В. Дзюбайло, С.Н. Остапенко // Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии: сборник научных работ научно-практической конференции. – Самара, 2017. – С. 89-92.
25. Дикарева, Л.В. Табакокурение как фактор риска возникновения плацентарной недостаточности / Л.В. Дикарева, П.Х. Гаджиева, О.С. Полунина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 56-58.
26. Доброхотова, Ю.Э. Невынашивание беременности. Роль генов репарации ДНК / Ю.Э. Доброхотова, Н.Н. Луценко, О.А. Зимина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 9. – С. 5-13.
27. Доброхотова, Ю.Э. Питание во время беременности / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – Т. 25, № 15. – С. 1102-1106.
28. Добряков, И.В. Перинатальная психология / И.В. Добряков. – Санкт-Петербург, 2010. – 234 с.
29. Елизарова, Н.Н. Особенности ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Н.Н. Елизарова. – Кемерово, 2017. – 152 с.
30. Ибрагимова, Д.М. Прегравидарная подготовка: современный взгляд / Д.М. Ибрагимова, Ю.Э. Доброхотова // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, № 1. – С. 51-54.
31. Измеров, Н.Ф. Проблема сохранения репродуктивного здоровья работников при воздействии вредных факторов производственной и окружающей среды / Н.Ф. Измеров // Вестник РАМН. – 2012. – № 12. – С. 47-53.

32. Иммунологические предикторы невынашивания беременности в I триместре / М.А. Левкович, Д.Д. Нефедова, Т.Г. Плахотя [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 5. – С. 38-39.
33. Индивидуализация питания беременных и кормящих женщин / А.К. Батулин, М.В. Гмошинская, Е.А. Пырьева [и др.] // Фарматека. – 2017. – Т. 336, № 3. – С. 22-24.
34. Коденцова, В.М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности / В.М. Коденцова // Медицинский совет. – 2016. – № 9. – С. 106-114.
35. Кокрановское руководство: беременность и роды / Д.Ю. Хофмейр, Д.П. Нейлсон, З. Алфиревич [и др.]; под общ. ред. Г.Т. Сухих. – Москва, 2010. – 440 с.
36. Комплексная прегравидарная подготовка – реальный путь улучшения перинатальных исходов / Ю.Э. Доброхотова, Л.С. Джохадзе // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 6. – С. 38-43.
37. Корреляция между содержанием общего цинка и хорионического гонадотропина в крови беременных с риском невынашивания в первом триместре / Е.В. Будко, Е.О. Федоров, Л.М. Ямпольский, А.А. Хабаров // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – № 54-55. – С. 171-181.
38. Красильникова, К.С. Ассоциации антител класса а к эстрадиолу и прогестерону с врожденными пороками развития плода у беременных женщин / К.С. Красильникова, А.В. Аверьянов, А.Н. Глушков // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 263.
39. Красильникова, К.С. Взаимосвязи концентрации прогестерона с уровнем антител к нему у женщин с патологиями развития плода / К.С. Красильникова // Развитие – 2018 : ежегодная конференция молодых ученых ФИЦ УУХ СО РАН (Кемерово, 10-12 апреля 2018 года). – Кемерово: ФИЦ УУХ СО РАН, 2018. – С. 209-217.

40. Кузьмина, Т.Е. Прегравидарная подготовка. Современные концепции / Т.Е. Кузьмина, В.М. Пашков, И.А. Клиндухов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 3-9.
41. Кулавский, В.А. Неразвивающаяся беременность : диагностические, лечебные и реабилитационные подходы / В.А. Кулавский, А.Л. Фролов, Е.В. Кулавский. – Уфа: Диалог, 2020. – 288 с.
42. Макарова, Е.Л. Роль комплексной программы прегравидарной подготовки женщин с ожирением в профилактике гестационных осложнений / Е.Л. Макарова, А.А. Олина, Н.А. Терехина // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 182-188.
43. Менжинская, И.В. Ассоциация антител к гонадотропинам и женским половым гормонам с нарушениями репродуктивной функции / И.В. Менжинская, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 20-27.
44. Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18-45 лет / И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова, О.А. Громова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2, № 21 (358). – С. 6-19.
45. Молекулярно–цитогенетические (fish) исследования материала 1333 спонтанных абортов первого триместра беременности / С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров, О.С. Куринная [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 263-264.
46. Морфологические и цитогенетические аспекты неразвивающейся беременности / Н.С. Демченко, Т.Б. Третьякова, Н.В. Башмакова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20, № 6. – С. 76-82.
47. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, А.В. Соловьева, В.И. Димитрова [и др.] – Москва: Российский университет дружбы народов, 2019. – 183 с. – (Сер. Библиотека врача–специалиста).
48. Неразвивающаяся беременность I триместра инфекционного генеза, клинико–лабораторное исследование / Е.И. Новиков, Б.И. Глуховец, М.Е. Малышев [и др.] // Российский биомедицинский журнал. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 987-997.

49. Неразвивающаяся беременность: Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / авт.-сост. В.Е. Радзинский [и др.] – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 48 с. – ISBN 978-5-905796-73-9.
50. Неразвивающаяся беременность: патогенетическое обоснование профилактики потери беременности / И.А. Агаркова, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков [и др.] // Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи : сборник научных работ научно-практической конференции Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2017. – С. 22-27.
51. Несостоявшийся выкидыш. Причины и возможности реабилитации / Ю.Э. Доброхотова, Ж.А. Мандрыкина, М.Р. Нариманова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 4. – С. 85-90.
52. Новый подход к оценке эффективности прегравидарной подготовки у женщин с ранними потерями плода в анамнезе / О.Г. Тишкова, Л.В. Дикарева, А.К. Аюпова, Д.Л. Теплый // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1-1. – С. 25-28.
53. О перспективах использования витаминов и минералов в профилактике ранних потерь беременности / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 4. – С. 12-22.
54. Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состояние костной ткани у беременных / О.А. Вржесинская, О.Г. Переверзева, М.В. Гмошинская [и др.] // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 3. – С. 70-76.
55. Обоснование применения гестагенов для профилактики эмбрио(фето)плацентарной недостаточности / И.А. Агаркова, Н.В. Любичкая, Л.К. Мингалиева [и др.] // Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи : сборник научных работ научно-практической конференции Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2017. – С. 13-21.

56. Олина, А.А. Роль дефицита цинка в генезе неразвивающейся беременности / А.А. Олина, Т.А. Метелева // Фарматека. – 2017. – № 12. – С. 69-71.
57. Основы здорового образа жизни. Рациональное питание / Е.Ю. Егорова, О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Т.В. Карасева. – Иваново, 2019. – 188 с. – (Сер. Здоровый образ жизни).
58. Особенности беременности, родов и состояния новорождённых при табакокурении / Л.В. Дикарева, П.Х. Гаджиева, И.З. Давыдова, И.З. Давыдова // Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии : тезисы VIII Общероссийского семинара. – Сочи, 2015. – С. 29.
59. Оценка коагуляционного гемостаза и тромбоцитарного звена у беременных с генитальным эндометриозом и невынашиванием в анамнезе / Н.В. Мартынова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов [и др.] // Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи : сборник научных работ научно-практической конференции Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2017. – С. 213-214.
60. Оценка обеспеченности витаминами беременных женщин неинвазивными методами / О.А. Вржесинская, М.В. Гмошинская, О.Г. Переверзева [и др.] // Фарматека. – 2015. – Т. 296, № 3. – С. 48-50.
61. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.
62. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / авт.-разраб. В.Е. Радзинский [и др.]. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 80 с.
63. Препараты магния в комплексном лечении невынашивания беременности / Ю.Э. Доброхотова, О.В. Кузнецова, Л.Е. Мезенцева, Л.В. Попова // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 116-120.
64. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса на фоне

- табакокурения / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева, О.С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 81-89.
65. Причины невынашивания беременности / И.А. Аполихина, М.Г. Шнейдерман, Т.А. Тетерина, Е.А. Горбунова // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 5. – С. 60-65.
 66. Производственные факторы и репродуктивное здоровье: каузация и оценка профессиональных рисков / С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, И.А. Агаркова [и др.] // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 33-43.
 67. Профессиональные факторы риска в формировании нарушений репродуктивного здоровья женщин-работниц и мужской фертильности / С.А. Бабанов, И.А. Агаркова, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Терапевт. – 2019. – № 2. – С. 11-34.
 68. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве и гинекологии / Г.Т. Сухих, О.С. Филиппов, Т.Е. Белокриницкая [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № S6. – С. 169-190.
 69. Реабилитация женщин после медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности / А.Г. Ящук, Л.А. Даутова, Е.М. Попова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 5 (71). – С. 75-81.
 70. Роль витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой в профилактике врожденных пороков сердца и дефектов нервной трубки / О.А. Громова, В.Н. Серов, И.Ю. Торшин [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 36. – С. 4-15.
 71. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий): приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 г. № 572н [зарегистрировано в Минюсте РФ 02.04.2013 № 27960]. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.

72. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – Москва, 2010. – 534 с.
73. Совместное влияние антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону на содержание половых гормонов в сыворотке крови беременных женщин с пороками развития плода / А.Н. Глушков, К.С. Красильникова, Е.Г. Поленок [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 647-656.
74. Спектр антител к репродуктивным гормонам при угрозе прерывания беременности / И.В. Менжинская, Л.В. Ванько, П.А. Кирющенков [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 6. – С. 717-720.
75. Спектр антифосфолипидных антител у женщин с привычным невынашиванием беременности и их диагностическое значение / И.В. Менжинская, М.М. Кашенцева, Т.Б. Ионанидзе [и др.] // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 4-9.
76. Сравнительный анализ пищевого поведения беременных женщин с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением / Е.А. Пырьева, З.Г. Ларионова, М.А. Гурченкова [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 269-270.
77. Статистический сборник «Демографический ежегодник России», Федеральная служба государственной статистики (Росстат). – Москва, 2019. – [Электронный ресурс] – URL: <http://akstat.gks.ru> (дата обращения: 06.07.2020).
78. Тапильская, Н.И. Привычная потеря беременности. Диагностика причины потери беременности и возможности терапии с позиций доказательной медицины / Н.И. Тапильская // Global Reproduction. – 2021. – № S1. – С. 84-96.
79. Тетруашвили, Н.К. Алгоритм диагностики и лечения дефицита магния у беременных / Н.К. Тетруашвили, О.А. Громова // Акушерство и гинекология. – 2021. – № S3. – С. 3-8.
80. Тетруашвили, Н.К. Привычный выкидыш / Н.К. Тетруашвили // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 70-87.

81. Течение беременности и исходы родов в возрастном аспекте / С.В. Баринов, И.В. Шамина, Ю.И. Тирская [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 18-24.
82. Течение и исходы беременностей у женщин с идиопатическим привычным выкидышем при использовании иммуноцитотерапии / В.А. Сарибегова, Н.К. Тетрашвили, Л.В. Кречетова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 8. – С. 68-73.
83. Тишкова, О.Г. Влияние психосоциальных факторов на течение и исход беременности (обзор литературы) / О.Г. Тишкова, Л.В. Дикарева // Естественные науки. – 2017. – Т. 58, № 1. – С. 59-66.
84. Ткаченко, Л.В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе / Л.В. Ткаченко, Е.А. Хомич // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3, № 27. – С. 14-19.
85. Утробин, М.В. Возможности прогнозирования привычного выкидыша в предгравидарном периоде / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 39-42.
86. Фетисова, И.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла в семьях с привычным невынашиванием беременности, пороками развития плода и анэмбрионией / И.Н. Фетисова, Л.П. Перетятко, Ж.А. Дюжев [и др.] // Вестник РУДН. – 2009. – № 6. – С. 11-18.
87. Характеристика системных и локальных иммунных реакций при привычном невынашивании беременности / С.Ю. Юрьев, И.С. Попова, Л.Р. Мустафина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 10. – С. 39-45.
88. Хлебникова, А.Н. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии / А.Н. Хлебникова, Д.Д. Петрунин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 6. – С. 100-116.
89. Хломов, К.Д. Влияние психоэмоциональных и индивидуально-характерологических особенностей на течение беременности у женщин с угрозой прерывания / К.Д. Хломов, С.Н. Еникопов // Сибирский

- психологический журнал. Клиническая (медицинская) психология. – 2007. – № 26. – С. 148-153.
90. Ходжаева, З.С. Клинико-патогенетическое обоснование исследования секреции ангиогенных факторов в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с повторными ранними потерями беременности в анамнезе / З.С. Ходжаева, Е.В. Мусиенко // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 61-65.
 91. Этиопатогенез самопроизвольного прерывания беременности: современные концепции / В.М. Сидельникова, Е.П. Федорова, Н.В. Зароченцева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 53-58.
 92. Эффективная диагностика хромосомных аномалий при невынашивании беременности / Ж.Г. Маркова, Е.В. Мусатова, А.А. Тарлычева, Н.В. Шилова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 321.
 93. Abdel-Raoufabdel-Aziz Afifi, R. Pregnancy outcome and the effect of maternal nutritional status / R. Abdel-Raoufabdel-Aziz Afifi, D.K. Ali, H.M. Talkhan // J. Egypt Soc. Parasitol. – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 125-132.
 94. Abnormalities in spontaneous abortions detected by G-banding and chromosomal microarray analysis (CMA) at a national reference laboratory / B.T. Wang, T.P. Chong, F.Z. Boyar [et al.] // Molecular Cytogenetics. – 2014. – Vol. 7. – P. 33.
 95. ACOG. Antiphospholipid syndrome. ACOG Practice Bulletin, N118 // Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 192-199.
 96. Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: a systematic review and meta-analysis / R.K. Dhillon, S.C. Hillman, R.K. Morris [et al.] // BJOG. – 2014. – Vol. 121, № 1. – P. 11-21.
 97. Ajayi, O.O. Progesterone, selected heavy metals and micronutrients in pregnant Nigerian women with a history of recurrent spontaneous abortion / O.O. Ajayi, M.A. Charles-Davies, O.G. Arinola // Afr. HealthSci. – 2012. – № 12. – P. 153-159.

98. American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Early Pregnancy Loss. Practice Bulletin 150. May 2015 // *Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 125. – P. 1258-1267.
99. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: quick reference guideline for physicians: Niinth ed. / American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. – 2012. – URL: <http://www.chestnet.org/> (дата обращения: 07.04.2021).
100. Arck, P.C. Stress and pregnancy loss: role of immune mediators, hormones and neurotransmitters / P.C. Arck // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2001. – Vol. 46, № 2. – P. 117-123.
101. Bernardi, L.A. Is chromosome testing of the second miscarriage cost saving? A decision analytics of selective versus universal recurrent pregnancy loss evaluation / L.A. Bernardi, B.A.Plunkett, M.D. Stephenson // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, № 1. – P. 156-161.
102. Boots, C. Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review / C. Boots, M.D. Stephenson // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29. – P. 507-513.
103. Carr, B.R. Endometrium and implantation / B.R. Carr // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 32, № 5. – P. 331-332.
104. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion / R.B. Ness, J.A. Grisso, N. Hirshinger [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 333-339.
105. Cognitive behavior therapy for psychological distress in patients with recurrent miscarriage / Y. Nakano, T. Akechi, T.A. Furukawa, M. Sugiura-Ogasawara // *Psychol. Res. Behav. Manag.* – 2013. – Vol. 6. – P. 37-43.
106. Davenport, W.B. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes / W.B. Davenport, W.H. Kutteh // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 133-144.

107. De Jong, P.G. Testing for inherited thrombophilia in recurrent miscarriage / P.G. De Jong, M. Goddijn, S. Middeldorp // *Sem. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29. – P. 540-545.
108. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. – 2017. – URL: <http://www.uptodate.com/contents/definition-and-etiology-of-recurrent-pregnancy-loss> (дата обращения: 06.04.2021).
109. Differentiation of human placental BeWo cells by the environmental contaminant benzo(a)pyrene / M. Le Vee, E. Kolasa, E. Jouan [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2014. – Vol. 210. – P. 1-11.
110. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, № 5. – P. 1103-1111.
111. Exposure of mice to benzo(a)pyrene impairs endometrial receptivity and reduces the number of implantation sites during early pregnancy / Y. Zhao, X. Chen, X. Liu [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2014. – Vol. 69. – P. 244-251.
112. Exposure to air pollutants during the early weeks of pregnancy, and placenta praevia and placenta accreta in the western part of Japan / T. Michikawa, S. Morokuma, S. Yamazaki [et al.] // *Environ. Int.* – 2016. – Vol. 92-93. – P. 464-470.
113. Expression of peroxisome proliferator activation receptors (PPARs) and TNF α in placenta tissues in unexplained recurrent pregnancy loss: An immunohistochemical study / T. Papamitsou, A. Toskas, K. Papadopoulou [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2016. – Vol. 12. – P. 11734.
114. Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: the Okazaki Cohort Study in Japan / M. Sugiura Ogasawara, S. Suzuki, Y. Ozaki [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 126-131.
115. Gerardo, C. Trace elements in man and Animals / C. Gerardo // *Am. J. Clinical Nutrition.* – 2006. – Vol. 71. – P. 6-8.
116. Haas, D.M. Progestogen for preventing miscarriage / D.M. Haas, P.S. Ramsey // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425891/> (дата обращения: 06.04.2021).

117. Hajian-Tilaki, K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation / K. Hajian-Tilaki // *Caspian J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 627-635.
118. Hirshfeld-Cytron, J. Management of Recurrent Pregnancy loss associated with a parental carrier of a reciprocal translocation: a systematic review / J. Hirshfeld-Cytron, M. Sugiura-Ogasawara, M.D. Stephenson // *Sem. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29. – P. 470-481.
119. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis / K.D. Beaman, E. Ntrivalas, T.M. Mallers [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 319-325.
120. In vitro metabolism of benzo[a]pyrene and dibenzo[def,p]chrysene in rodent and human hepatic microsomes / S.R. Crowell, S. Hanson-Drury, D.E. Williams, R.A. Corley // *Toxicol. Lett.* – 2014. – Vol. 228, № 1. – P. 48-55.
121. Jaslow, C.R. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses / C.R. Jaslow, J.L. Carney, W.H. Kutteh // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93. – P. 1234-1243.
122. Jeve, Y.B. Evidence-based management of recurrent miscarriages / Y.B. Jeve, W. Davies // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 159-169.
123. Kutteh, W.H. Novel Strategies for the Management of Recurrent Pregnancy Loss / W.H. Kutteh // *Semin Reprod. Med.* – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 161-168.
124. Lachmi-Epstein, A. Psychological and mental aspects and «tender loving care» among women with recurrent pregnancy losses / A. Lachmi-Epstein, M. Mazor, A. Bashiri // *Harefuah.* – 2012. – Vol. 151, № 11. – P. 633-654.
125. Martinez-Zamora, M.A. Recurrent miscarriage, antiphospholipid antibodies and the risk of thromboembolic disease / M.A. Martinez-Zamora, R. Cervera, J. Balasch // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 43, № 3. – P. 265-274.
126. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study / A.N. Andersen, J. Wohlfahrt, P. Christens [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320. – P. 1708-1712.

127. Mathur, N. Miscarriage chromosome testing: utility of comparative genomic hybridization with reflex microsatellite analysis in preserved miscarriage tissue / N. Mathur, L. Triplett, M.D. Stephenson [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101. – P. 1349-1352.
128. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion / U. Kesmodel, K. Wisborg, S.F. Olsen [et al.] // *Alcohol.* – 2002. – Vol. 37. – P. 435-444.
129. Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of maternal morbidity and preterm delivery: an overview of randomized controlled trials / G. Villar, M. Merialdi, M. Gülmezoglu [et al.] // *Nutrition.* – 2003. – Vol. 133. – P. 1606-1625.
130. Pandey, M.K. An update in recurrent spontaneous abortion / M.K. Pandey, R. Rani, S. Agrawal // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2005. – Vol. 272, № 2. – P. 95-108.
131. Porter, T.F. Immunotherapy for recurrent miscarriage / T.F. Porter, Y. La Coursiere, J.R. Scott // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2006. – № 2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625529/> (дата обращения: 06.04.2021).
132. Prasad, A. Zinc deficiency / A. Prasad // *BMJ.* – 2003. – Vol. 326. – P. 409-410.
133. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies / R.D. Wilson, F. Audibert, J.A. Brock [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015. – Vol. 37, № 6. – P. 534-552.
134. Prevalence of placenta previa among deliveries in Mainland China: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / D. Fan, S. Wu, W. Wang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, № 40 – P. e5107.
135. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant / M. Empson, M. Lassese, J. Craig, J. Scott // *Cochrane Database System. Rev.* – 2005. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15846641> (дата обращения: 06.04.2021).

136. Primary vs. secondary recurrent pregnancy loss – epidemiological characteristics, etiology, and next pregnancy outcome / E. Shapira, R. Ratzon, I. Shoham-Vardi [et al.] // J. Med. Perinat. – 2012. – Vol. 40, № 4. – P. 389-396.
137. Prognosis for live birth in women with recurrent mis-carriage: what is the best measure of success? / M. Lund, M. Kamper-Jørgensen, H.S. Nielsen [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 119. – P.37-43.
138. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications / R.M. Silver, Y. Zhao, C.Y. Spong [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 115, № 1. – P. 14-20.
139. Purandare, N. Grieving after early pregnancy loss – a common reality / N. Purandare, G. Ryan, V. Ciprike // J. Med. Ir. – 2012. – Vol. 105, № 10. – P. 326-328.
140. Recurrent pregnancy loss / ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. – Belgium: ESHRE, Recurrent pregnancy loss / ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. – Version 2. – Belgium: ESHRE, 2019. – 154 p.
141. Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies, and Treatment Second / Ed. J.A. Howard, M.B. Carp. – Tel Aviv, 2015. – 422 p.
142. Recurrent pregnancy loss: current perspectives / H. El Hachem, V. Crepaux, P. May-Panloup [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2017. – Vol. 9. – P. 331-334.
143. Recurrent spontaneous abortion and skewed X-inactivation: is there an association? / W.A. Hogge, T.L. Prosen, M.C. Lanasa [et al.] // Am. J. Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 196, № 4. – P. 384.
144. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review / M.T.M. Franssen, A.M. Musters, F. van der Veen [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2006. – Vol. 17. – P. 467-475.
145. Shahine, L. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment / L. Shahine, R. Lathi // Obstet Gynecol. Clin. North Am. – 2015. – Vol. 42, № 1. – P.117-134.
146. Sierra, S. Reproductive outcomes in patients with recurrent pregnancy loss associated with a structural chromosome abnormality / S. Sierra, S. Langlois, M.D. Stephenson // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 80. – P. 80-81.

147. Skewed X chromosome inactivation and trisomic spontaneous abortion: no association / D. Warburton, J. Kline, A. Kinney [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2010. – Vol. 85, № 2. – P. 179-193.
148. Stephenson, M.D. Recurrent early pregnancy loss / M.D. Stephenson // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 461-462.
149. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage: Guideline N 17 / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – 2011. – URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg17/> (дата обращения: 07.04.2021).
150. The use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis / American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); The Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Committee Opinion 581 // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 122, № 6. – P. 1374-1377.
151. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage / T. Zhang, Y. Sun, Z. Chen, T. Li // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125, № 4. – P. 414-420.
152. Tulandi, T. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss / T. Tulandi, H.M. Al-Fozan. – Waltham, 2017. – P. 75-78.
153. Tulandi, T. Management of couples with recurrent pregnancy loss / T. Tulandi, H.M. Al-Fozan. – Waltham, 2016. – P. 21-24.
154. Van den Berg, M.M. Recurrent miscarriage clinics / M.M. Van den Berg, R. Vissenberg, M. Goddijn // *Obstet Gynecol. Clin. North. Am.* – 2014. – Vol. 41. – P. 145-155.
155. Zeisel, S.H. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline / S.H. Zeisel // *Int. J. Womens Health.* – 2013. – Vol. 5. – P. 193-199.
156. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome / E. Ota, R. Mori, P. R. Middleton [et al.] // *Cochrane Database System. Rev.* – 2015. – № 2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927101/> (дата обращения: 07.04.2021).