

САФАРОВА

Гюлай Агамуса кызы

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

3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Барнаул – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Игитова Марина Борисовна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС, заведующий (г. Чита)

Юрьев Сергей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор (г. Томск)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону)

Защита диссертации состоится «___» _____ 20__ г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.001.02 при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126) и на сайте <https://www.asmu.ru/nauka-i-innovatsii/ds/>.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Количество деторождений в Российской Федерации за последние годы неуклонно снижается (Росстат, 2019). 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 (Адамян Л.В. и соавт., 2016; Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., 2017).

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% (Тетруашвили Н.К., 2017; Радзинский В.Е. и соавт., 2019).

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 (American Congress of Obstetricians and Gynecologists, 2015). 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 (Юрьев С.Ю. и соавт., 2015; Howard J.A., Carp M.B., 2015; ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group, 2019). В то же время причинам спорадических репродуктивных потерь не уделяется должного внимания, хотя эпизод неразвивающейся беременности может возникнуть у соматически 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 (Радзинский В.Е. и соавт., 2019; Лебедеенко Е.Ю. и соавт., 2021).

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.

В настоящее время генез неразвивающейся беременности, как и невынашивания в целом, рассматривается с мультифакторных позиций (Сидельникова В.М. и соавт., 2015). Известно, что репродуктивное здоровье населения может рассматриваться как индикатор экологического и социального фона, поскольку многие факторы (профессиональные условия, образ жизни, экологическое неблагополучие) оказывают влияние на репродуктивную функцию организма человека (Бабанов С.А. и соавт., 2019). При беременности под воздействием ряда химических веществ нарушается состояние фетоплацентарного 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 (Глушков А.Н. и соавт., 2018). Кроме того, негативным фактором, способствующим репродуктивным потерям, является недостаточная обеспеченность беременных, как и всего населения РФ, витаминами и минеральными веществами (Егорова Е.Ю. и соавт., 2019; Громова О.А. и соавт., 2021).

Несмотря на большое внимание исследователей к проблеме этиологии и факторов риска НрБ, частота невыясненных причин данного осложнения остается на высоком уровне, 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 привычным 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 sporadическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе с учетом выявленных нарушений.

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 sporadическими репродуктивными потерями по типу неразвивающейся беременности.
3. Прегравидарная подготовка женщин со sporadическим случаем неразвивающейся беременности, проведенная с учетом влияния неблагоприятных факторов окружающей среды и особенностей нутриентного статуса, способствует благополучному вынашиванию беременности и улучшению перинатальных исходов.

Научная новизна исследования

Выявлены значимые различия в факторах риска неразвивающейся беременности у пациенток при sporadических случаях и при привычном невынашивании. Расширены представления о роли нутриент-дефицитных состояний в генезе sporadических 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 sporadическим случаем неразвивающейся беременности.

Разработана индивидуальная программа коррекции зарегистрированных нарушений, включающая 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 sporadическим 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.

Внедрение в практику и апробация результатов исследования

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.

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).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании экспертного совета ФГБОУ ВО АГМУ МЗ России (Протокол № 4 от 18.05.2021 года).

Публикации по теме 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.

Личное участие 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.

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).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы. Данная диссертационная работа выполнена в период 2017-2021 годы 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.). Исследовательский проект был утвержден 23 ноября 2017 г. (протокол № 11), соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета при ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 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.

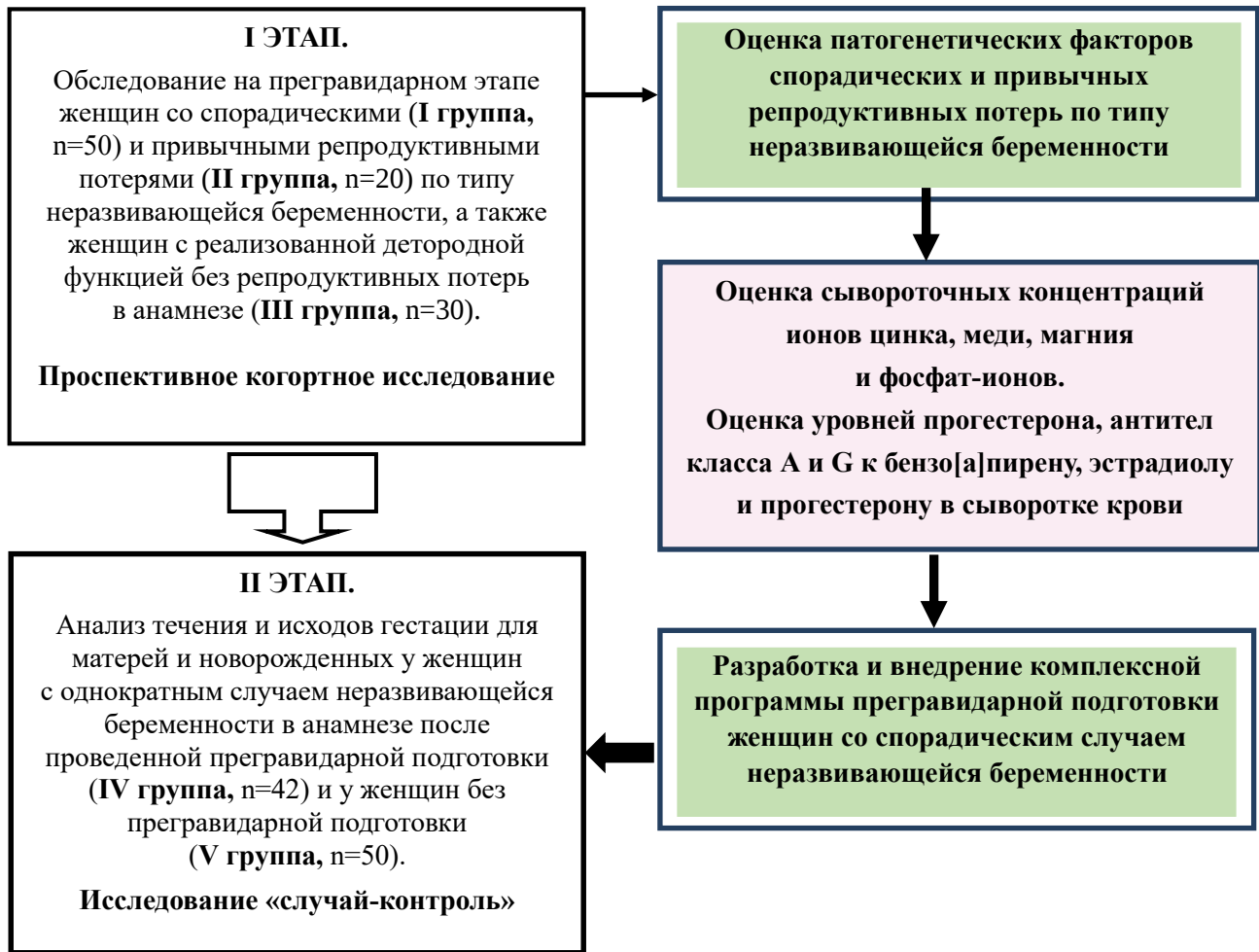


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Первый этап – определение патогенетических факторов неразвивающейся беременности. Проведено проспективное когортное исследование. Обследовано 100 женщин в возрасте от 19 до 44 лет, которые были разделены на три группы: I группа – 50 пациенток с одним случаем неразвивающейся беременности в анамнезе в сроки от 6 до 16 недель; II группа – 20 женщин с привычным невынашиванием по типу неразвивающейся беременности; III группа (контрольная) – 30 женщин без репродуктивных потерь в анамнезе с реализованной детородной функцией. *Критерии включения в I группу:* спорадический случай неразвивающейся беременности в течение последнего календарного года, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения из I группы:* привычное невынашивание 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.

По результатам обследования, которое включало в себя не только стандартные методы в соответствии с клиническими рекомендациями «Прегравидарная подготовка» (МАРС, 2016), но и ультразвуковой фолликулогенез, исследование содержания в сыворотке крови уровня прогестерона на 21-24 день менструального цикла, ионов цинка, меди, магния и фосфат-ионов, а также уровня антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону, проведена оценка патогенетических факторов в генезе неразвивающейся беременности. Конечной точкой данного этапа исследования явилась разработка патогенетически обоснованной и комплексной программы прегравидарной подготовки с учетом выявленных нарушений, а именно исходного нутриентного статуса пациенток и уровня антител к бензо[а]пирену в сыворотке крови.

Второй этап – исследование «случай–контроль» – сравнительный анализ течения беременности, родов, состояния новорожденных у 92 женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе, в том числе у 42 пациенток, получивших прегравидарную подготовку в полном объеме (IV группа), и у 50 женщин, отказавшихся от подготовки в полном объеме по различным причинам (V группа). *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.

Методы обследования. На прегравидарном этапе дополнительно к стандартному обследованию всем пациенткам было проведено исследование содержания ионов цинка, меди, магния и фосфат-ионов в сыворотке крови при помощи автоматического биохимического анализатора БиАн АБхФк-02 (ЗАО НПП «Техномедика», Россия) с использованием стандартных наборов реактивов на кафедре общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – к.м.н., доцент Кореновский Ю.В.). 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.) с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа у всех женщин выполнено исследование уровня антител классов А и G (IgA, IgG) к бензо[а]пирену (Bp),

эстрадиолу (Es) и прогестерону (Pg). На втором этапе исследования беременным проводилось диспансерное наблюдение в соответствии с Приказом МЗ РФ № 572н от 1 ноября 2012 года «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (в настоящее время утратил силу).

Методы статистического анализа. 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. 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 процентиль), 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).

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.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение патогенетических факторов спорадических и привычных репродуктивных потерь по типу неразвивающейся беременности

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), выполнены консультации смежных специалистов, а также проведен клинический анализ особенностей течения последней беременности, завершившейся в течение последнего календарного года гибелью эмбриона/плода или анэмбрионией.

По возрасту и социальному статусу женщины групп сравнения не различались. Анализ соматического статуса показал, что пациентки с привычными репродуктивными потерями чаще, чем пациентки со спорадическим случаем неразвивающейся беременности, страдают эндокринопатиями (30,0% и 6,0%, $p=0,021$) и, в сравнении с контрольной группой, гинекологическими заболеваниями с нарушением анатомической структуры матки (пороки развития, миома матки, эндометриоз) (40,0% и 6,7%, $p=0,012$), избыточным весом и ожирением (45,0% и 10,0%, $p=0,012$).

При проведении анализа факторов риска у пациенток в зависимости от количества случаев репродуктивных потерь в анамнезе установлено, что при привычном невынашивании доминирующее значение имеют системные эндокринопатии (OR=6,0 [95% CI 1,07-33,6], $p=0,042$), метаболические нарушения (OR=4,85 [95% CI 1,07-21,8], $p=0,0399$) и гинекологические заболевания с нарушением анатомической структуры матки (OR=14,0 [95% CI 2,61-75,2], $p=0,0021$), что согласуется с многочисленными литературными данными (Сидельникова В.М. и соавт., 2015; Савельева Г.М. и соавт., 2018; Радзинский В.Е. и соавт., 2019). В то же время единственным достоверным фактором риска спорадических репродуктивных потерь по типу неразвивающейся беременности являлись острые инфекционно-воспалительные заболевания с гипертермией в ранние сроки гестации (OR=5,44 [95% CI 1,14-25,9], $p=0,0334$). Факторы риска были установлены у 60% женщин с привычным невынашиванием и у 30% пациенток с одним случаем неразвивающейся беременности. 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 при спорадических случаях НрБ чаще регистрировался один фактор (20%, $p=0,514$ в сравнении со II группой) (рисунок 2).

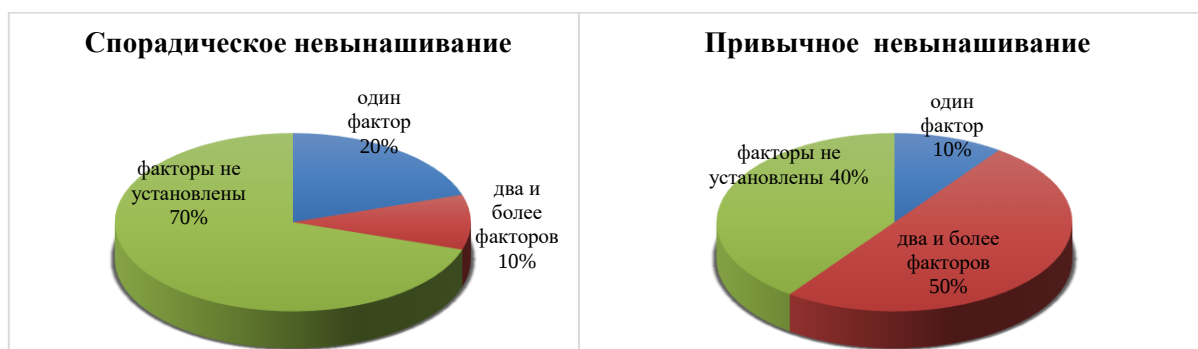


Рисунок 2 – Удельный вес выявления патогенетических факторов неразвивающейся беременности при спорадическом и привычном невынашивании по типу неразвивающейся беременности

Таким образом, у 70,0% женщин со спорадическим случаем и у 40,0% пациенток с привычным невынашиванием комплексное стандартное обследование не позволило выявить патогенетические факторы неразвивающейся беременности.

Оценка нутриентного статуса и уровня антител к эндо- и ксенобиотикам у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе

Определение концентраций ионов цинка, меди, магния и фосфат-ионов в сыворотке крови выявило высокий удельный вес женщин с дефицитом нутриентов в группах с репродуктивными потерями, показатели всех исследуемых нутриентов, находящиеся в пределах нормативных значений, были зарегистрированы только у двух пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе (2,9%) и значимо чаще – у женщин контрольной группы (у 6 пациенток, что составляет 20,0%, $p=0,013$). Дефицит одного и более нутриентов выявлен у 100% женщин со спорадическими репродуктивными потерями и у 60% с привычным невынашиванием по типу НрБ ($p<0,001$). В группе женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности выявлено наиболее значительное снижение показателей (таблица 1).

Таблица 1 – 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)	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

Удельный вес женщин с гипомагнемией был существенно выше в I группе, чем в группе контроля; с гипофосфатемией – выше в группе пациенток со спорадическим случаем невынашивания беременности, чем в группе с привычными репродуктивными потерями (рисунок 3). В то же время нутриентный статус пациенток с привычным невынашиванием по типу неразвивающейся беременности был сопоставим с данными контрольной группы.

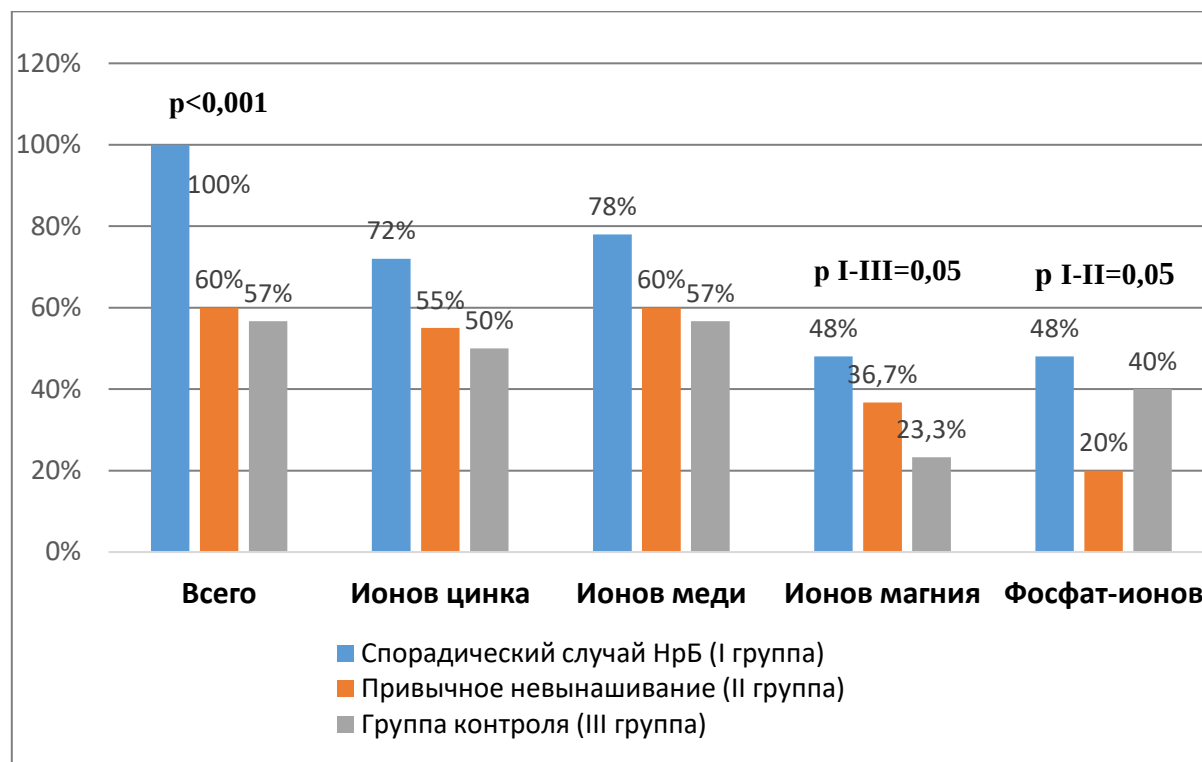


Рисунок 3 – Удельный вес нутриент-дефицитных состояний у женщин с неразвивающейся беременностью

Таким образом, наиболее значительное снижение показателей нутриентов выявлено у женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности.

При проведении исследования уровня антител (Ig) классов А и G к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону в группе женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в сравнении с контрольной группой выявлены более высокие значения концентрации IgA к эстрадиолу, IgG к эстрадиолу, IgA к прогестерону и IgG к бензо[а]пирену, тогда как показатели всех исследуемых антител у пациенток с привычным невынашиванием и группы контроля статистически не различались (таблица 2).

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 (таблица 3).

Таблица 2 – 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

Таблица 3 – Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации антител

Антитела	Диагностический порог (УЕ)	AUC	Чувствительность	Специфичность	p
IgA к Es	4,47	0,69	45,7%	85,7%	0,003
IgA к Pg	2,66	0,64	50%	67,9%	0,008
IgG к Es	7,02	0,62	60%	57,2%	0,012
IgG к Bp	7,52	0,49	65,7%	46,4%	0,002

ROC-анализ данных показал, что 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.

При расчете относительного риска (RR) возникновения спорадического невынашивания с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости в сравнении с контрольной группой установлено, что 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 (таблица 4).

Таблица 4 – 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

В процессе корреляционного анализа между уровнем антител к бензо[а]пирену и стероидным гормона (рисунки 4-7) выявлена прямая связь, наиболее выраженная между уровнем IgG к бензо[а]пирену и эстрадиолу ($r=0,764$, $p<0,001$) и IgG к бензо[а]пирену и прогестерону ($r=0,9$, $p<0,001$).

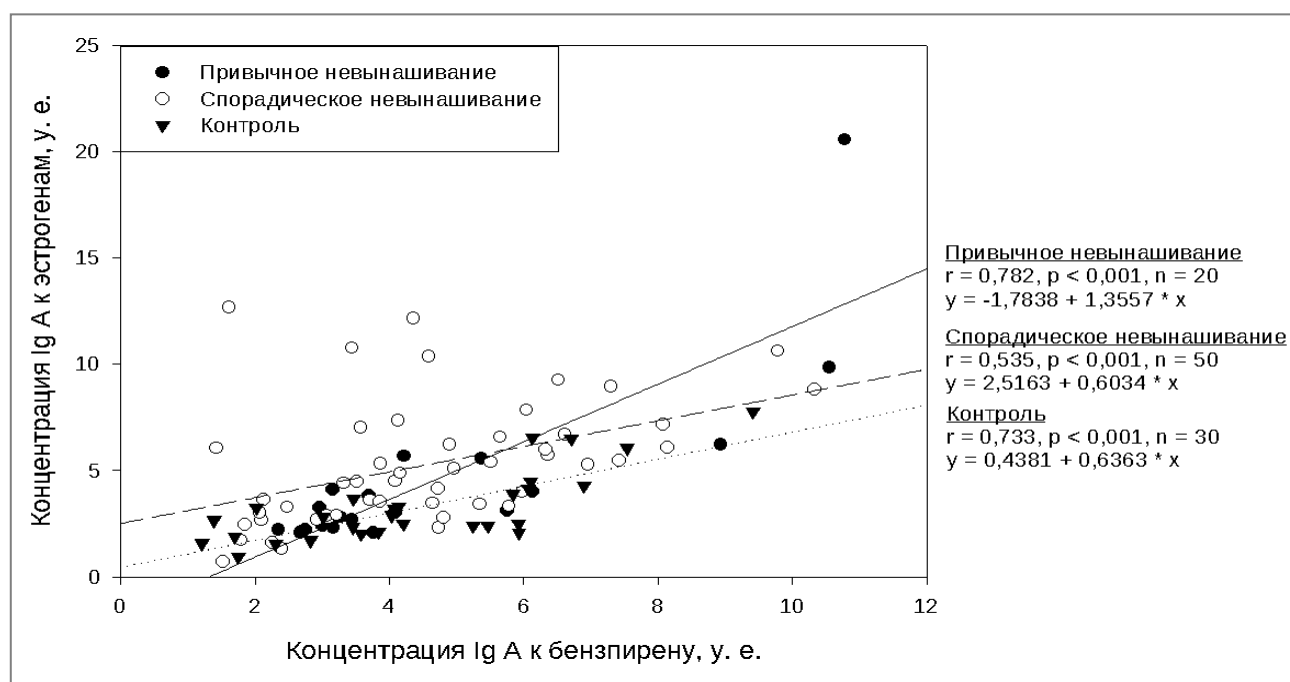


Рисунок 4 – Корреляция IgA–Bp/IgA–Es

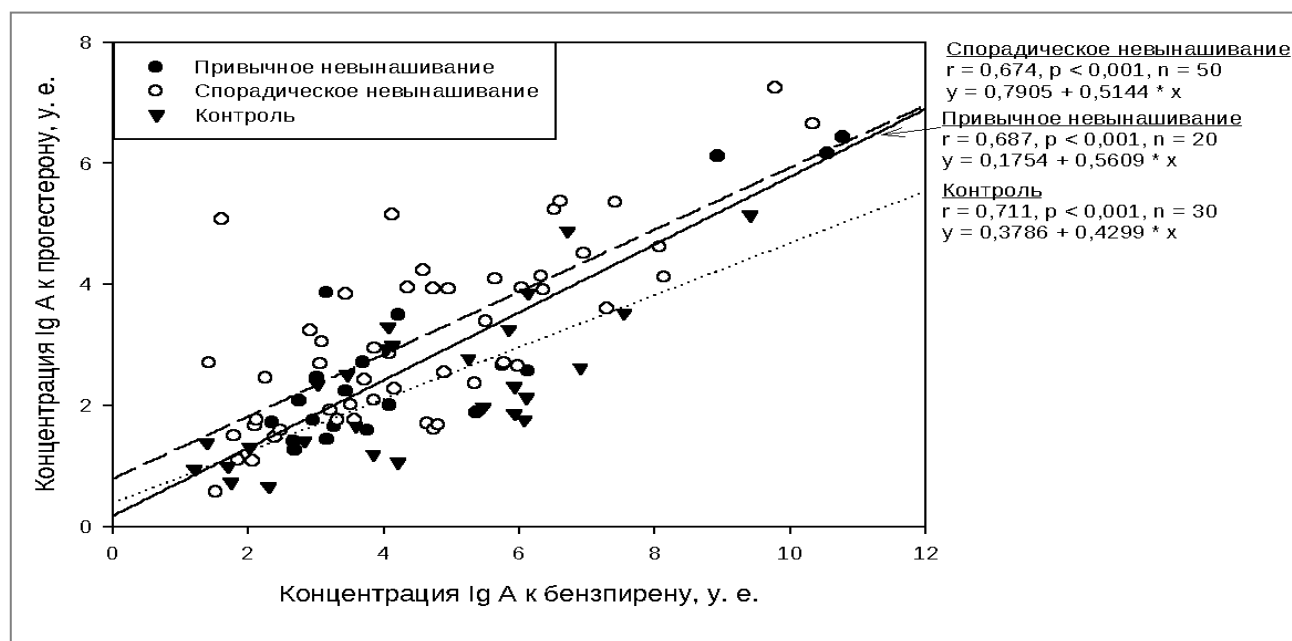


Рисунок 5 – Корреляция IgA–Bp/IgA–Pg

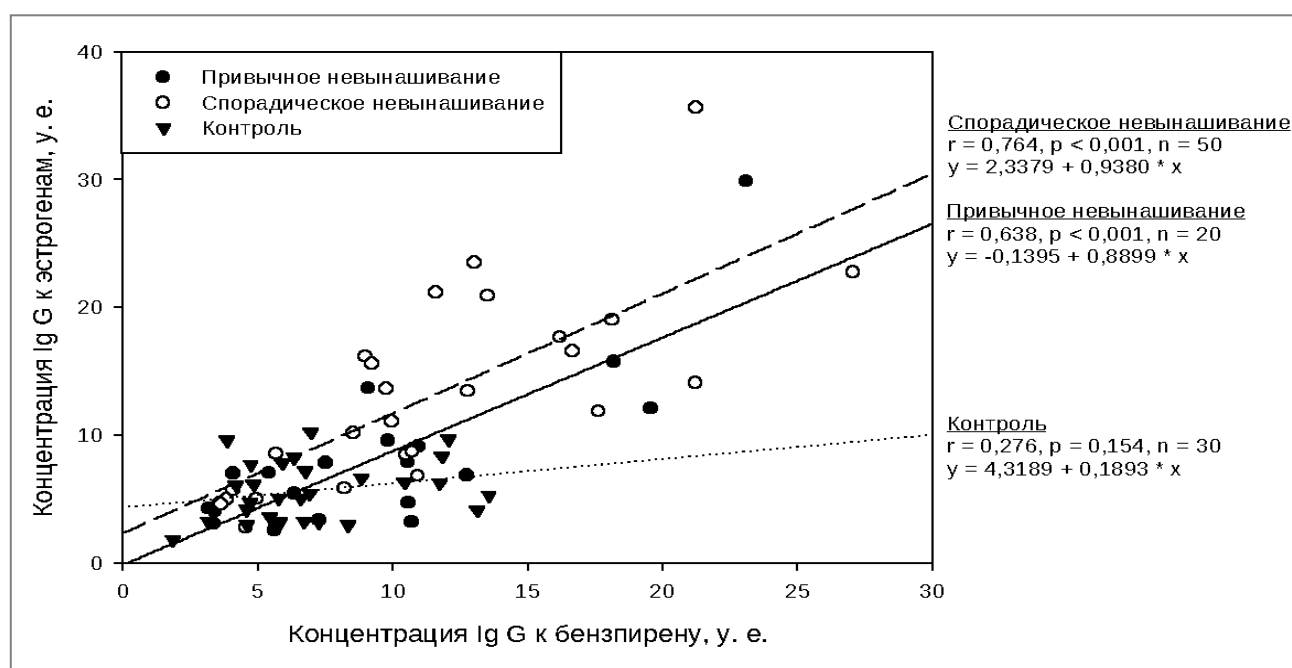


Рисунок 6 – Корреляция IgG–Bp/IgG–Es

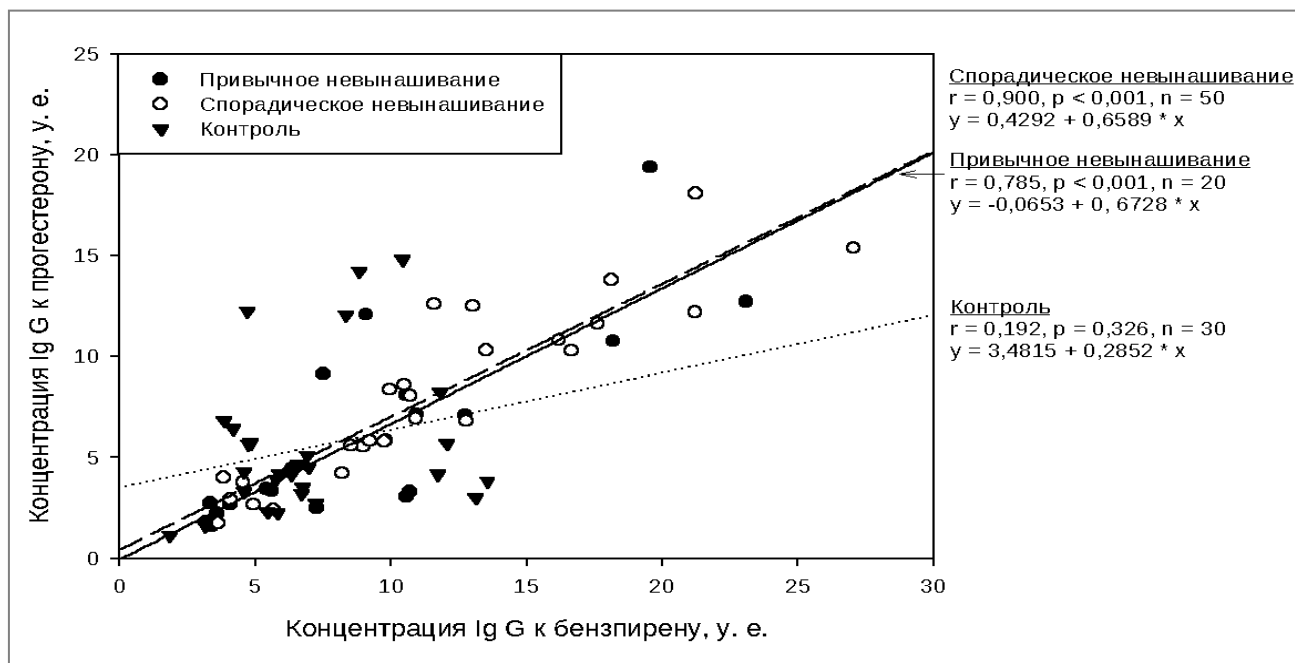


Рисунок 7 – Корреляция IgG–Bp/IgG–Pg

Исходя из вышеизложенного, 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.

Оценка эффективности прегравидарной подготовки пациенток со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе

На основании полученных результатов обследования женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности нами была разработана комплексная программа прегравидарной подготовки, включающая 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, на этапе обследования и подготовки к беременности. 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.

Для оценки эффективности предложенной программы прегравидарной подготовки на втором этапе исследования был проведен сравнительный анализ течения и исходов гестации у 42 женщин, получивших подготовку в полном объеме (IV группа) и у 50 беременных без проведения патогенетически обоснованной прегравидарной подготовки (V группа).

Клиническая характеристика женщин IV и V групп не выявила существенных различий по возрасту, экстрагенитальным заболеваниям и акушерско-гинекологическому анамнезу.

Повторная неразвивающаяся беременность возникла в одном случае в IV группе пациенток (2,4%) и у 4 пациенток без прегравидарной подготовки (8,0%, $p=0,473$). Беременность завершилась преждевременными родами у 7,3% женщин IV группы и в 2 раза чаще – у 19,6% пациенток – V группы ($p=0,177$), 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 гемодинамические нарушения в системе «мать–плацента–плод» 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 ультразвукового исследования задержка роста плода регистрировалась только у пациенток V группы (0% и 13,0%, $p=0,049$).

Перинатальные исходы у матерей, получавших прегравидарную подготовку в полном объеме, 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, $p=0,005$). Средняя длина новорожденных IV и V группы составила $52,9 \pm 2,8$ см и $51,5 \pm 2,3$ см соответственно ($p=0,014$). Оценку по шкале Апгар на 1 минуте после рождения 6 баллов и менее имели 6 детей IV группы (14,6%) и 18 новорожденных V группы (39,1%, $p=0,021$). Среднее значение оценки по шкале Апгар в IV группе составило $6,9 \pm 0,5$ балла, в V группе – $6,4 \pm 0,9$ балла ($p=0,021$).

В раннем неонатальном периоде у детей, рожденных матерями, не получавшими патогенетически обоснованную прегравидарную подготовку, чаще регистрировалось гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (65,2% и 21,9%, $p=0,0001$). Следует отметить, что в V группе преобладали расстройства средней степени тяжести (52,2%, в IV группе – 12,2%, $p=0,0002$). Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу I-II ст. регистрировалась только у новорожденных, матери которых не получали патогенетически обоснованную прегравидарную подготовку (13,0% и 0%, $p=0,049$). У детей, рожденных женщинами после проведения прегравидарной подготовки, значительно реже имели место

заболевания, потребовавшие перевода на второй этап лечения (17,1% и 63,0%, $p=0,0002$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило дополнить данные о патогенетических факторах неразвивающейся беременности. В результате оценки нутриентного статуса женщин с однократным эпизодом неразвивающейся беременности был зафиксирован дефицит минералов, значимых для эмбриогенеза. При определении уровней IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и к бензо[а]пирену у женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в сравнении с контрольной группой выявлены более высокие значения концентрации IgA и IgG к эстрадиолу, IgA к прогестерону и IgG к бензо[а]пирену. На основании полученных данных был разработан алгоритм прегравидарной подготовки женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности (рисунок 8).



Рисунок 8 – Алгоритм прегравидарной подготовки женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности

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 РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Перинатальные исходы у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе / М.Б. Игитова, Г.А.к. Сафарова, О.В. Ремнева, Е.В. Кравцова // **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.** – 2018. – № 2. – С. 64-70.
2. Течение и исходы гестации у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе / М.Б. Игитова, Г.А. Сафарова, И.В. Пьянкова, А.А. Петросян // Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины : материалы Всероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов / Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2018. – С. 60-62.
3. Оценка перинатального риска у беременных с рубцом на матке / В.А. Боровков, Т.М. Черкасова, О.Ю. Пачковская, Г.А. Сафарова, Н.Л. Гуревич // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – № 2. – С. 50-55.
4. Нутриентный статус женщин с неразвивающейся беременностью / М.Б. Игитова, Ю.В. Кореновский, Г.А. Сафарова, Г.В. Жарикова, О.В. Филиппова, И.В. Пьянкова // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2019. – № 6. – С. 46-50.
5. Антитела к бензо(а)пирену и стероидным гормонам у женщин с неразвивающейся беременностью / Г.А.к. Сафарова, М.Б. Игитова, Ю.В. Кореновский, Е.Г. Поленок // **Мать и дитя в Кузбассе.** – 2020. – № 2. – С. 44-47.
6. Эффективность прегравидарной подготовки женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности / Г.А Сафарова, М.Б. Игитова, Н.Л. Гуревич, Т.М. Черкасова, Е.Г. Поленок // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – № 3. – С. 21-23.
7. Cherkasova, T.M. Neonatal outcomes of late preterm birth / T.M. Cherkasova, N.L. Gurevich, G.A.-kyzy Safarova // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : International Conference, December 12, 2018. – Beijing, PRC, 2018. – P. 112-116.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МАРС	– Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины
Me	– медиана
НрБ	– неразвивающаяся беременность
УЕ	– условные единицы
AUC	– area under ROC curve (площадь под ROC-кривой)
Bp	– бензо[а]пирен
CI	– доверительный интервал
Es	– эстрадиол
IgA	– иммуноглобулин класса A
IgG	– иммуноглобулин класса G
M	– среднее значение
OR	– отношение шансов
p	– уровень значимости
Pg	– прогестерон
r	– коэффициент корреляции Спирмена
ROC	– receiver operating characteristic
RPL	– привычная потеря беременности
RR	– относительный риск
σ	– среднее квадратичное отклонение