

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
имени И. К. АХУНБАЕВА**

**КЫРГЫЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ПЕРЕПОДГОТОВКИ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
имени С. Б. ДАНИЯРОВА**

Диссертационный совет Д 14.19.603

На правах рукописи
УДК 618.3:616.8-009.24:618.5-08(575.2)

Кушубекова Айнура Касымовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ,
ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2021

Работа выполнена в центре планирования семьи «Брак и семья» Национального центра охраны материнства и детства при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Научный руководитель: **Самигуллина Альфия Эльдаровна**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова

Официальные оппоненты: **Аскеров Арсен Аскерович**
доктор медицинских наук, доцент,
исполняющий обязанности профессора кафедры акушерства и гинекологии Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б. Н. Ельцина

Джумалиева Айсулуу Дамировна
кандидат медицинских наук,
заместитель директора по научной деятельности Кыргызского научного центра репродукции человека

Ведущая организация: Акционерное общество «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, отдел последипломного обучения (050020, Республика Казахстан, г. Алматы, проспект Достык, 125).

Защита диссертации состоится 4 мая 2021 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.19.603 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева и Кыргызском государственном медицинском институте переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92. Идентификационный код онлайн трансляции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/d-1-bqj-s41-pfj>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92) и Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова (720040, г. Бишкек, ул. Боконбаева, 144а) и на сайте <http://kgma.kg>

Автореферат разослан 2 апреля 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Ч. А. Стакеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Проблема охраны здоровья матери и ребенка рассматривается как важнейшая составная часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения людей с самого раннего периода их жизни. Медицинская и социальная значимость невынашивания беременности, ее влияние на показатели перинатальной заболеваемости и смертности, а также на репродуктивное здоровье женщин ставит научные и клинические исследования в этой области в ряд важнейших задач современной медицины [Н. Т. Седляр, 2016; Э. А. Вартанян, 2018].

По данным Всемирной организации здравоохранения, на протяжении нескольких лет НБ составляет 20% от всех желанных беременностей и не имеет тенденции к снижению, несмотря на многочисленные и эффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы [Н. А. Макацария, 2012; А. Ю. Муратова, 2017].

Потери беременности являются полиэтиологическим состоянием, объединяющим различные нарушения, как в репродуктивной системе, так и в организме женщины в целом. Этиология этой патологии разнообразна и зависит от многих факторов и до настоящего времени отсутствует исчерпывающая классификация причин невынашивания беременности, обусловленная трудностями сведения в единую систему многообразных факторов, ведущих к прерыванию беременности [Л. Д. Рыбалкина, 1986; О. В. Малышева, 2007; Я. М. Костькина, 2013; И. В. Завгородняя, 2017; М. В. Утробин, 2017].

Среди важнейших задач современного акушерства все еще остается очень актуальным поиск возможных причин и диагностических маркеров невынашивания беременности. Особую важность приобретают разработки новых диагностических подходов, направленных на раннее, досимптоматическое выявление супружеских пар высокого риска по невынашиванию беременности [О. П. Лебедева, 2014; С. М. Баймурадова, 2018].

В течение ряда лет во всем мире активно изучается взаимосвязь между низким потреблением фолатов с пищей, гипергомоцистеинемией у беременных женщин и риском возникновения акушерских и перинатальных осложнений. В связи с этим особый интерес представляет вопрос о причастности полиморфизмов генов фолатного обмена и обусловленной им гипергомоцистеинемии к невынашиванию беременности, задержке роста плода и формированию врожденных пороков [О. П. Герасимова, 2014; А. Н. Ни, 2016].

Кроме того, при оценке рисков по данным зарубежных авторов огромное значение имеет не только анализ влияния отдельных аллелей полиморфных генов, но и изучение их комбинаций, так как именно комбинация формирует генетическую предрасположенность организма женщины к невынашиванию

беременности. Однако до настоящего времени все еще изучение и анализ мультифакторных заболеваний с позиции рассмотрения влияния полиморфизма генов на возникающую патологию остается трудной задачей [Т. А. Шуматова, 2016; А. Н. Киселева, 2017].

Учитывая полную не изученность данного вопроса в Кыргызской Республике, представляет огромный научный интерес работа, направленная на выявление факторов риска и разработку мероприятий прогнозирования, имеющих огромную актуальность и прикладную значимость в снижении частоты репродуктивных потерь в масштабах страны.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями или основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научным учреждением. Данная диссертационная работа выполнена в рамках комплексной темы научно-исследовательской работы Национального центра охраны материнства и детства «Перинатальная помощь женщинам репродуктивного возраста в Кыргызской Республике: проблемы и пути их решения» (№ гос. регистрации 0007216).

Цель исследования. На основе комплексного анализа факторов риска, морфофункциональных проявлений и генных дисфункций фоллатного цикла при невынашивании беременности разработать мероприятия по снижению частоты репродуктивных потерь.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту, структуру и динамику невынашивания беременности и составить прогноз до 2020 года.
2. Выявить значимость риск-факторов в реализации невынашивания беременности и представить медико-социальный портрет женщин с данной патологией.
3. Оценить роль полиморфизма генов фоллатного цикла, как предикторов невынашивания беременности.
4. Научно обосновать и апробировать на практике алгоритм профилактики и прогнозирования невынашивания беременности.

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые установлен уровень невынашивания беременности по обращаемости в Национальный центр охраны материнства и детства за пятилетний период (2013-2017 г.), составивший 20,6% из общего количества исходов беременности, краткосрочный прогноз подтверждает сохранение данной тенденции до 2020 года (2013 г. – 1382 случая, а к 2020 г. – 1133, $t=23,0$, $p<0,001$).
2. Впервые на основе ранжирования конкретизирована прогностическая роль медико-социальных факторов в развитии невынашивания беременности, при этом доказана обуславливающая значимость ряда управляемых предикторов: стрессовые ситуации в семье (EF=86,4), привычное невынашивание (EF=100,0), гипотиреоз (EF=97,3), гипертоническая болезнь (EF=96,4), гиперандрогения

(EF=100,0), недостаточность лютеиновой фазы(EF=97,5), аномальное маточное кровотечение (EF=96,9) и инфекции передающиеся половым путем (EF=87,0).

3. Уточнены патогенетические механизмы формирования невынашивания беременности, суть которых заключается в детальной характеристике морфофункциональной картины abortивного материала, выявившей наличие геморрагических нарушений (36,4%), гормональной недостаточности (33,3%) и воспаления (30,3%), коррелирующих с возрастом женщин ($r=0,80-0,98$, $p<0,001$) и количеством репродуктивных потерь.

4. Впервые в Кыргызской Республике доказана не только прогностическая, но и этиологическая значимость гипергомоцистеинемии (EF=97,0) и транзиций в полиморфных генах фолатного цикла (гомозиготных - EF=86,6 и гетерозиготных - EF=62,0) в реализации репродуктивных потерь и врожденных пороков развития, для гомозиготной мутации характерны трехкратные потери и выкидыши до 12 недель гестации, $p < 0,001$, что представляет худший вариант носительства генов.

5. Впервые для оптимизации прогностических и профилактических мер были использованы подтвержденные методами доказательной медицины факторы риска невынашивания беременности, морфофункциональные изменения и транзиции полиморфных генов фолатного цикла.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Полученные в ходе исследования данные о частоте и структуре репродуктивных потерь являются обоснованием для планирования и внедрения в практическое здравоохранение мер, направленных на повышение качества медицинской помощи беременным женщинам с индивидуально ориентированным подходом к группам риска.

2. На основе полученных результатов представлена прогностическая таблица факторов риска, которая является инструментом раннего выявления групп риска среди беременных женщин.

3. Доказанная обуславливающая предиктивная значимость мутаций полиморфных генах фолатного цикла является обоснованием необходимости профилактического приема больших доз фолиевой кислоты с целью нивелирования репродуктивных потерь.

4. Для врачей практического здравоохранения разработан алгоритм прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в работу Национального центра охраны материнства и детства в центре планирования семьи «Брак и семья». Материалы диссертации используются в учебных программах Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова для семейных врачей и акушеров-гинекологов стационаров (Акты внедрения от 29.04.2019 г. и 02.04.2019 г.).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Для современного акушерства характерен высокий уровень невынашивания беременности, который составляет 20,6% из общего количества исходов беременности, краткосрочный прогноз подтверждает сохранение данных тенденций до 2020 года.

2. Детерминирующими факторами риска развития невынашивания беременности являются: наличие наследственной предрасположенности (EF=95,7), стрессовые ситуации в семье (EF=86,4), привычное невынашивание, (EF=100,0), гипотиреоз (EF=97,3), гипертоническая болезнь (EF=96,4), гиперандрогения (EF=100,0), НЛФ (EF=97,5), АМК (EF=96,9), ИППП (EF=87,0).

3. В основе механизмов развития невынашивания беременности являются морфофункциональные изменения при формировании беременности и транзиции фоллатного цикла, достоверно ($p<0,001$) отличающиеся от контрольных, при чем для гомозиготных мутаций характерна трехкратная репродуктивная потеря и большая частота осложнений гестации (EF=86,6), что следует оценивать, как худший вариант носительства генов ($p<0,001$).

4. Внедрение разработанного алгоритма прогнозирования невынашивания беременности доказало свою высокую социальную и медицинскую эффективность в снижении частоты репродуктивных потерь.

Личный вклад соискателя. Анализ литературы, определение основной цели, задач исследования, формулировка рабочей гипотезы, разработка методологии исследования, сбор фактического материала, выбор статистических методов для анализа данных, обработка данных, анализ полученных результатов, а также формулирование основных положений диссертации, выводов, заключения и дальнейших рекомендаций проведены лично соискателем.

Апробация результатов исследований. Результаты проведенной работы доложены на: XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2018); «Оценка внутриутробного состояния плода и принятие клинических решений» (Бишкек, 2018); Международной научной конференции «Современные проблемы науки и образования» (Москва, 2019).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 5 научных статей в изданиях, рекомендованных ВАК Кыргызской Республики, 2 – в зарубежных изданиях, индексируемых системой РИНЦ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, главы обзора литературы, главы материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Текст диссертации изложен на 145 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 47 таблицами и 17 рисунками. Библиографический указатель составлен в алфавитном порядке и содержит 149 источников, в том числе 120 русскоязычных и 29 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации представлена актуальность темы проведенного исследования, обоснование необходимости его проведения, цель, задачи, научная новизна, практическая значимость работы и основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы. Дан анализ системных обзоров и публикаций, освещающих основные причины и современное состояние проблемы невынашивания беременности (НБ) в мире. Проанализированы результаты научных исследований и направления, требующие дальнейшего изучения, что стало обоснованием к проведению данного исследования.

Глава 2. Материал и методы исследования.

Проведено дициклическое гибридное исследование с ретроспективной и проспективной частями на базе Национального центра охраны материнства и детства (НЦОМид).

Объект исследования: 339 беременных женщин, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) – 189 женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и 2-я группа (контрольная) – 150 условно здоровых женщин.

Критерии включения: беременные женщины с невынашиванием беременности в анамнезе.

Критерии исключения: беременные женщины с невынашиванием беременности в анамнезе и с тяжелой соматической патологией, а также имеющие беременность после экстракорпорального оплодотворения.

Средний возраст беременных женщин в основной группе составил $29,9 \pm 2,5$ года, в группе контроля – $29,1 \pm 2,5$ статистически значимой разницы в группах не выявлено, $p > 0,005$, т.е. группы сопоставимы.

Предмет исследования. В соответствии с поставленными задачами на первом этапе исследования проведено поперечное когортное ретроспективное исследование. Сплошным методом изучены данные в абсолютных цифрах из годовых отчетов Национального центра охраны материнства и детства за 2013-2017 годы.

Для анализа динамического ряда, отражающего изменение частоты и динамику невынашивания беременности, был выбран общепринятый средний цикл развития, составляющий 5 лет. Анализ тенденций невынашивания беременности во времени рассчитан с помощью интервального динамического ряда. Для анализа скорости и характера изменений в динамике были рассчитаны цепные показатели (абсолютный прирост, темп прироста, темп роста, коэффициент наглядности, значение 1% (роста), сглаживание динамического ряда методом укрупнения интервала и скользящей средней).

Краткосрочный прогноз до 2020 года был рассчитан с помощью уравнения парной линейной регрессии. Качество полученного уравнения проверено:

критерием Стьюдента, значимость уравнения в целом - критерием Фишера (F-статистика), эмпирическим корреляционным отношением, коэффициентом детерминации. Оценка качества построенной модели проверена гетероскедастичностью, тестом Спирмена и Голдфелда-Квандта.

На втором этапе исследования проведено когортное неослепленное контролируемое проспективное исследование, для его проведения необходимый объем выборки был рассчитан по Е.Н. Шигану (1987) ($t=3,2$, $P < 0,001$, 99,9%).

В целях выявления значимых медико-социальных риск-факторов невынашивания беременности было проведено комплексное углубленное обследование женщин по единой схеме, включающей: сбор данных об особенностях социально-бытовых условий проживания, анамнезе, особенностях течения гестации в предыдущих беременностях, наличие соматической и гинекологической патологии, о характере осложнений, о течении родов и исходах родов для матери, плода и новорожденного.

Особое внимание уделялось данным анамнеза, отягощенной наследственности, вредным привычкам, качеству питания и жизни, преморбидному фону, менструальной и генеративной функциям, гинекологическим заболеваниям, выявлению факторов риска тромбофилии и гипергомоцистеинемии.

Комплекс лабораторной диагностики включал общепринятые анализы (анализ периферической крови, общий анализ мочи, исследования системы гемостаза, полимеразная цепная реакция, исследование на инфекции передающиеся половым путем и другие).

Параллельно с лабораторным исследованием проводилось инструментальное исследование – Ультразвуковое исследование.

Определение уровня *гомоцистеина* в плазме крови определяли методом жидкостной хроматографии под высоким давлением с последующей электрохимической детекцией по методике L.A. Smolin, J.A. Shneider (1998).

Для выявления *мутаций в генах фолатного цикла* первоначально выделяли ДНК из периферической крови, концентрацию ДНК определяли спектрометрически, после чего проводили полимеразную цепную реакцию (аллель-специфическая полимеразная цепная реакция) с детекцией результатов в режиме реального времени.

Оценка степени влияния воздействия предикторов на развитие невынашивания беременности проводилась путем расчета показателей: OR (статистически значимо достоверным считался $OR > 1$), RR (статистически значимым являлся $RR > 1$), AR – атрибутивный (добавочный) риск (%), EF – этиологическая доля – для определения меры причастности и степени обусловленности фактора риска (%).

Для изучения патоморфоза невынашивания беременности, сплошным методом проведено гистологическое исследование 165 образцов послеоперационного абортивного материала у женщин с самопроизвольной потерей беременности в сроках 13-21 недели гестации, поступивших в гинекологическое отделение клинического родильного дома НЦОМиД в 2015 году. Были изучены следующие структурные элементы эндометрия и плодного яйца: ворсины, межворсинчатое пространство, строма ворсин, цитотрофобласты ворсин и децидуальная ткань. Для гистологического исследования образцы ткани фиксировали в 10% формалине, заливка в парафин проведена по общепринятой методике, срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. В окрашенных препаратах оценивалась степень поражения ворсин хориона, изменения его тканевых структур, характер и активность поражения. Для объективной оценки удельного веса структурных элементов эндометрия и плодного яйца использовали стандартную окулярную сетку Автандилова (1977).

В целях изучения причастности полиморфизма генов фолатного цикла к развитию невынашивания беременности в исследование включены 127 беременных женщин, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) – 74 женщины с невынашиванием беременности в анамнезе и 2-я группа (контрольная) – 53 условно здоровых женщин.

В целях выявления генетической предрасположенности к невынашиванию беременности отобраны 4 полиморфных варианта генов метаболизма фолиевой кислоты и витамина В₁₂ - MTHFR, MTR и MTRR, ассоциированные с гипергомоцистеинемией и фолиево-дефицитными состояниями (табл. 2.2).

Таблица 2.2 - Изучаемые гены фолатного цикла

Аббревиатура	Локус	Белковый продукт	Полиморфизм
MTHFR	1p36.3	Метилентетрагидрофолатредуктаза	C677T (A222V) A1298C (E429A)
MTR	1q43	Метионинсинтетаза	A2756G(D919G)
MTRR	5p15.3-15.2	Метионинсинтетазаредуктаза	A66G(I22M)

В последующем, для выявления предиктивной значимости мутаций, в зависимости от носительства набора нуклеотидов в генах фолатного цикла, беременные женщины были разделены на подгруппы (табл. 2.5).

Таблица 2.5 - Объем выборки

Основная группа, n=74			Контрольная группа, n=53		
«-/-»	«-/+»	«+/+»	«-/-»	«-/+»	«+/+»
n=9	n=44	n=21	n=39	n=12	n=2

Для решения четвертой задачи объектом исследования стали 278 беременных женщин, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) – 128 женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и 2-я группа (контрольная) – 150 условно здоровых женщин.

На этапе планирования беременности у женщин с НБ были выявлены факторы риска по разработанной нами таблице прогностической значимости риск-факторов. Коррекция соматической и гинекологической патологии проведена решением консилиума с привлечением врачей смежных специальностей.

Женщинам с репродуктивными потерями был назначен прием фолиевой кислоты в дозе 1 мг в сутки, с последующим переходом на 0,4 мг до родов.

Ведение беременных проводилось согласно клиническому протоколу «Физиологическая беременность» от 20 ноября 2013 года с включением женщин с НБ в группу высокого риска.

Для оценки медицинской эффективности проведены расчеты исходов лечения на фоне профилактической терапии: РСК – риск исходов в контрольной группе (%), РСО – риск исходов в группе вмешательства (%), RR – относительный риск, СЕER – снижение абсолютного риска (%), CRR – снижение относительного риска (%), OR – отношение шансов.

Для оценки социальной эффективности был рассчитан интегральный показатель эффективности QALY (qualityadjustedlifecycleyears) – годы качественной жизни, позволяющий в количественной форме отразить уровень качества жизни женщин с невынашиванием беременности.

Для количественных переменных использовали стандартные методы описательной статистики с расчетом относительных величин (P) и их ошибок (mp), доверительных интервалов, дисперсии, χ^2 и t-критерия Стьюдента. При межгрупповых сравнениях применяли методы непараметрической статистики (Критерий Манна-Уитни). Оценка влияния пошаговых переменных проведена дискриминантным анализом.

Для проведения статистической обработки полученных данных использован доступный в онлайн-режиме свободный программный пакет Центра по контролю заболеваемости США OpenEpi 3.03.

Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение.

3.1. Частота, структура, тенденции и прогноз невынашивания беременности. Анализ динамического ряда по частоте невынашивания беременности за период с 2013 по 2017 годы наглядно продемонстрировал изначально высокий уровень данной патологии - 25,7% от общего числа женщин, закончивших беременность по обращаемости в клинического родильного дома НЦОМид в 2013 году, к 2017 году показатель составил 16,4%, в среднем за анализируемый период - 20,6% (рисунок 3.1). При сохранении объемов медицинской помощи женщинам со спонтанными прерываниями беременности

частота обращений по поводу невынашивания беременности к 2020 году составит 10,5%. При оценке надежности регрессионного моделирования, показателей качества тренда и тесноты его переменных выявлена статистически значимая закономерность ($F=10,56$, $R^2=0,78$, $\eta=0,88$, $E=0,2$, $t=23,0$, $p<0,001$).

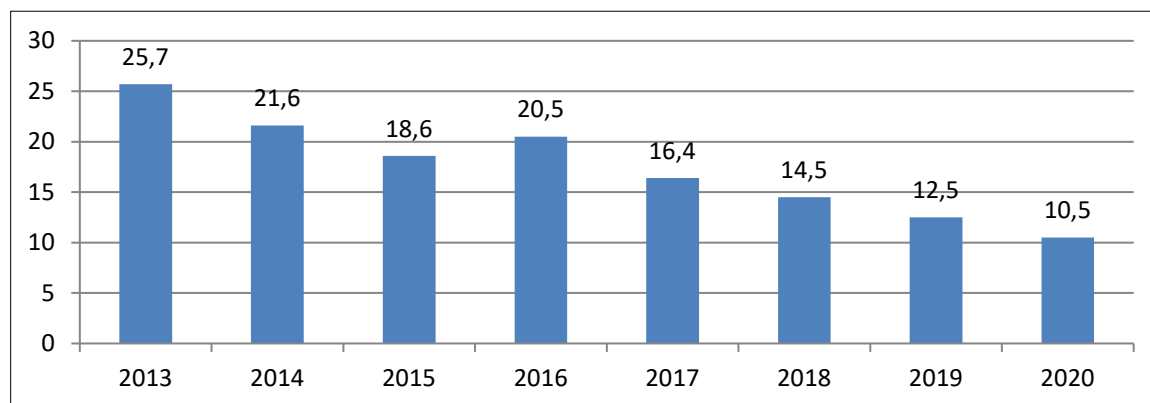


Рисунок 3.1 - Частота невынашивания беременности в КРД НЦОМиД за 2013-2017 гг. и краткосрочный прогноз до 2020 года (на 100 беременных).

В структуре невынашивания беременности (рисунок 3.4) первое ранговое место приходилось на срок 6-12 недель – 42,6% случаев, второе - на 28-36⁺⁶ недель (25,3%), на третьем месте - 13-21 недели (15,3%), четвертое - на срок 1-5 недель (8,6%) и последнее место занимал срок беременности 22-27 недель (8,2%).

Расчитанный краткосрочный прогноз подтверждал, что статистически значимых изменений в структуре данной патологии к 2020 году не предвидится, $p>0,05$, ранговые места отдельных патологий останутся прежними. Однако обращает на себя внимание вероятный рост спонтанных прерываний беременности в сроках 13-21 недель гестации, уровень которых к 2020 году может превысить показатели предыдущих лет (рисунок 3.4).

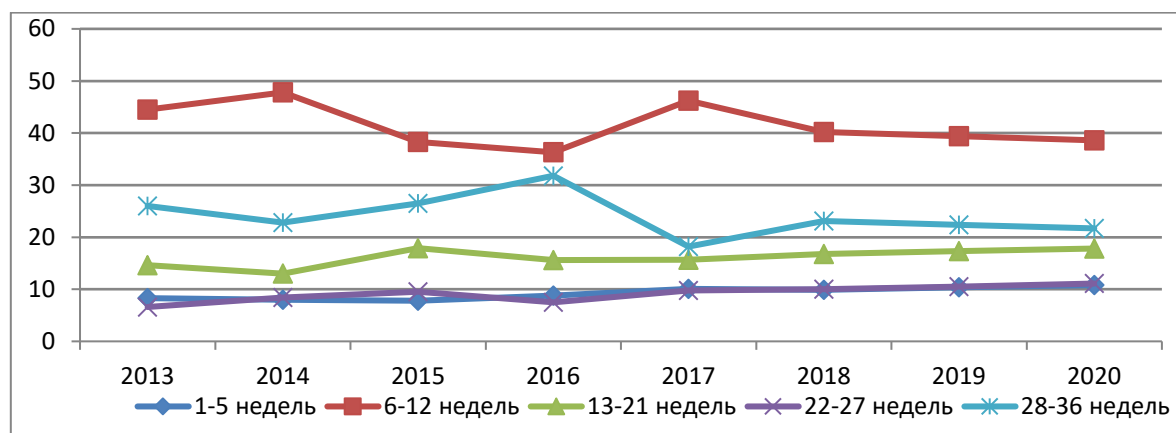


Рисунок 3.4 - Краткосрочный прогноз невынашивания беременности до 2020 года (%).

При оценке статистической надежности регрессионного моделирования, показателей качества тренда и тесноты его переменных выявлена статистически значимая закономерность для спонтанных прерываний в сроках: 1-5 недель ($t=3,2$, $p<0,001$), 6-12 недель ($t=3,2$, $p<0,001$), 13-21 недель ($t=8,2$, $p<0,001$), 22-27 недель ($t=7,4$, $p<0,001$), 28-36 недель ($t=4,2$, $p<0,001$), которая позволяет экстраполировать данный тренд для прогноза тенденций до 2020 года.

3.2. Медико-социальные аспекты у женщин с репродуктивными потерями. Медико-социальный портрет женщин с невынашиванием беременности выглядит следующим образом: средний возраст (29,9 лет), сельчанки (86,8%), проживали в браке без официальной регистрации (38,1%), домохозяйки (67,7%), в экономически уязвимой семье (32,3%), в стрессе (93,1%), с отягощенной наследственностью (16,4%), индекс массы тела >25 (21,7%), первородящие (36,5%), с паритетом беременностей (2,9) и родов (0,6).

У женщин с НБ выявлено 499 видов патологии осложнившей предыдущие беременности (264,0%), т.е. по 1,4 осложнения на одну женщину, в группе контроля 8 случаев (5,3%), $t=143,7$, $p<0,001$.

Отягощенный акушерский анамнез у женщин с невынашиванием беременности (НБ) представлен: привычным невынашиванием (51,3%, $t=14,3$, $p<0,001$), выкидышами до 12 недель беременности (50,3%, $t=13,2$, $p<0,001$), гипергомоцистеинемией (42,9%, $t=11,5$, $p<0,001$), преэклампсией тяжелой степени (41,8%, $t=10,9$, $p<0,001$), выкидышами в сроках от 13 до 21 недели (28,0%, $t=8,1$, $p<0,001$) и замершей беременностью (25,9%, $t=7,9$, $p<0,001$).

Выявленные в группе женщин с невынашиванием беременности врожденные пороки развития плода (ВНР) (7,4%, $t=3,9$, $p<0,001$), очень ранние роды (7,4%, $t=3,9$, $p<0,001$) и пузырный занос (3,2%, $t=2,5$, $p=0,01$) не зарегистрированы в группе контроля.

Соматическая патология в группе с НБ представлена: анемией (68,3%, $t=13,8$, $p<0,001$), гипотиреозом (25,9%, $t=7,7$, $p<0,001$), гипертонической болезнью (19,6%, $t=6,3$, $p<0,001$), ожирением (10,1%, $t=4,1$, $p<0,001$), варикозным расширением вен нижних конечностей (2,1%, $t=1,9$, $p=0,05$), системной склеродермией (0,5%, $t=1,0$, $p=0,31$) и гидронефрозом почек (0,5%, $t=1,0$, $p=0,31$).

Гинекологическая заболеваемость у женщин с НБ представлена: нарушениями лютеиновой фазы менструального цикла (51,3%, $t=13,5$, $p<0,001$), инфекциями передаваемыми половым путем (46,0%, $t=9,3$, $p<0,001$), аномальными маточными кровотечениями (41,8%, $t=10,9$, $p<0,001$), эктопией шейки матки (13,8%, $t=5,1$, $p<0,001$), приобретенными анатомическими дефектами матки (11,1%, $t=4,8$, $p<0,001$) и бесплодием (10,1%, $t=4,6$, $p<0,001$).

Полученные данные позволили выявить детерминирующие факторы риска медико-социального статуса женщин в развитии невынашивания беременности, которые необходимо учитывать при планировании беременности.

Детерминирующими медико-социальными факторами риска НБ являются: наличие наследственной предрасположенности ($\chi^2=24,2$, OR=29,2, RR=24,6), стрессовые ситуации в семье ($\chi^2=221,5$, OR=93,4, RR=7,4), проживание женщины в браке без регистрации ($\chi^2=42,8$, OR=7,8, RR=5,2), в экономически уязвимой семье ($\chi^2=27,3$, OR=5,0, RR=3,7).

Детерминирующими риск-факторами отягощенного акушерского анамнеза (ОАА) с полной обусловленностью развития невынашивания беременности, являются: привычное невынашивание ($\chi^2=107,8$, OR=157,1, RR=77,0), замершая беременность ($\chi^2=45,5$, OR=52,2, RR=38,9), ВПР ($\chi^2=11,6$, OR=11,9, RR=11,1), очень ранние роды с роке 22-27 недель ($\chi^2=11,6$, OR=11,9, RR=11,1), выкидыши в сроках до 12 недель ($\chi^2=98,0$, OR=74,8, RR=37,7), выкидыши в сроках 13-21 недели ($\chi^2=46,8$, OR=58,1, RR=42,1), гипергомоцистеинемия ($\chi^2=81,2$, OR=111,8, RR=64,3) и преэклампсия тяжелой степени ($\chi^2=75,3$, OR=53,1, RR=31,3).

Обладают детерминирующей степенью риск-факторы соматической патологии: гипотиреоз ($\chi^2=42,4$, OR=52,2, RR=38,9), гипертоническая болезнь ($\chi^2=30,1$, OR=36,3, RR=29,4), ожирение ($\chi^2=13,3$, OR=16,7, RR=15,1) и анемия ($\chi^2=116,1$, OR=19,4, RR=6,8).

Выявлена высокая степень значимости гинекологической заболеваемости в качестве риск-факторов невынашивания беременности: бесплодие ($\chi^2=266,7$, OR=16,7, RR=10,1), гиперандрогения ($\chi^2=304,2$, OR=6,6, RR=4,2), НЛФ ($\chi^2=101,1$, OR=78,0, RR=38,4), АМК ($\chi^2=125,7$, OR=53,1, RR=32,2), гиперпролактинемия ($\chi^2=290,0$, OR=10,1, RR=9,1), инфекции передающиеся половым путем (ИППП) ($\chi^2=87,4$, OR=13,4, RR=7,6).

3.3. Патоморфологическое исследование соскобов из полости матки у женщин с невынашиванием беременности. При гистологическом изучении материала выявлены несколько типов нарушений в структуре и удельном весе элементов эндометрия и оболочек.

На рисунке 3.6 представлена прогрессирующая отслойка плаценты с кровоизлияниями в децидуальную оболочку, а также лейкоцитарная инфильтрация, подтверждающая децидуит и хорионит с выраженной миграцией полиморфоядерных лейкоцитов. У женщин с отслойкой плаценты отмечалось умеренное содержание гликогена, который равномерно распределен в эндометрии и оболочках. При этом обращало на себя внимание недоразвитие железистых крипт и уменьшенное количество пилообразных желез, что свидетельствует о незавершенной гравидарной трансформации эндометрия.

Кроме того, патоморфологически были выявлены изменения плацентарной ткани с участками инфаркта плаценты и полями фибриноида, при этом обнаружены сосуды с толстыми стенками и полупустыми просветами, сниженное содержание и распределение гликогена и недоразвитие децидуальной ткани (рисунок 3.6).

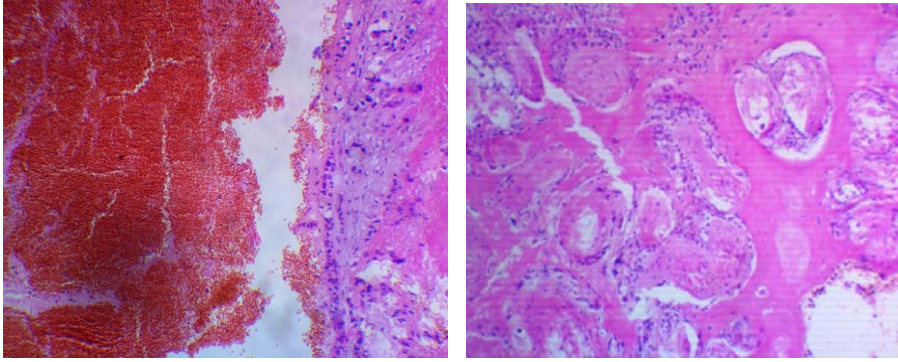


Рисунок 3.6 - Прогрессирующая отслойка плаценты с элементами децидуита и хорионита и плацентарная ткань с инфарктом плаценты и полями фибриноида. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: we 10/20.

Имелись изменения в виде хронической плацентарной недостаточности, при которой отмечалось сниженное, но равномерное распределение и содержание гликогена, недоразвитие спиральных артерий и децидуальной ткани и воспалительные изменения в виде гнойно-некротического децидуита с ярко выраженной инфильтрацией лейкоцитов и участками некроза ткани.

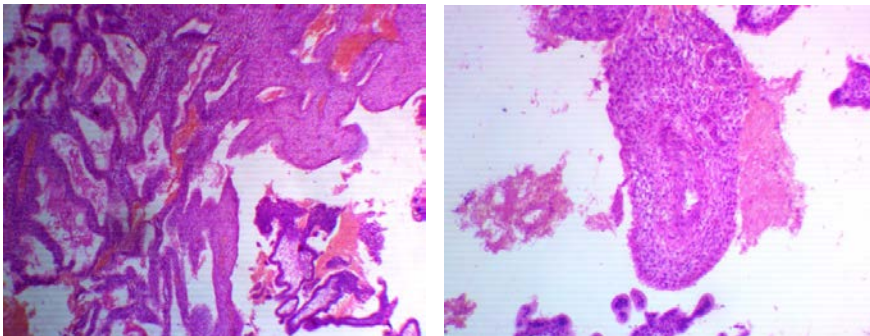


Рисунок 3.11 - Хореальная субгематома и плацентарная недостаточность и облитерация сосудов децидуальной ткани с элементами фиброза и кровоизлияний. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: we 10/20.

Установлены такие признаки плацентарной недостаточности (рисунок 3.11) в виде уменьшения количества желез и сохранения недоразвития железистых крипт, имеющих трубчатое строение с отсутствием формирования пилообразных желез. При этом децидуализация стромы выражена незначительно с элементами тонкостенных полнокровных сосудов в децидуальной оболочке и кровоизлияниями в межворсинчатое пространство, формирующими субгематомы, сужение просвета сосуда децидуальной ткани вплоть до облитерации с элементами фиброза стромы ворсин и кровоизлияний.

Гистологическое изучение материала позволило выявить 4 вида структурной патологии у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности которая представлена: геморрагическими нарушениями- 36,4%, воспалением - 30,3%, гормональной недостаточностью - 13,3% и сочетанной патологией- 20,0%.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую зависимость патоморфологических изменений от возраста женщины: для возрастной категории 20-24 года ($r=0,80$; $p<0,001$), 25-29 лет ($r=0,87$; $p<0,001$), 30-34 года ($r=0,92$; $p<0,001$), 35 лет и старше ($r=0,98$; $p<0,001$). Для женщин старше 35 лет статистическая значимость различий в сравнении с другими возрастными группами в разы выше ($t=6,8$; $p<0,001$).

Проведенный расчёт корреляционной зависимости патоморфологических изменений от числа репродуктивных потерь, позволил статистически значимо выделить факторы риска любого количества потерь: для одной потери плода ($r=0,96$; $p<0,001$), при двукратной потере беременности ($r=0,83$; $p<0,001$) и, трех и более потерь ($r=0,94$; $p<0,001$).

В результате комплексного изучения патоморфологических изменений абортивного материала у женщин с невынашиванием беременности выявлены значимые структурно-функциональные нарушения, которые необходимо учитывать при планировании последующей беременности, а более детальное индивидуальное обследование женщин с потерей беременности позволит нивелировать риски и снизить репродуктивные потери.

3.4. Носительство различных комбинаций полиморфных генов фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности и их предиктивная значимость в невынашивании беременности. В ходе исследования выявлено 13 модификаций генотипов с различной частотой встречаемости, в основной группе - 10, в контрольной – 8, $p>0,05$.

Гомозиготный нормальный генотип в генах MTHFR/MTR/MTRR (C/C+A/A+A/A+A/A) выявлен статистически значимо чаще в контрольной группе - 73,6% в сравнении с основной группой - 12,2%, $\chi^2=21,8$, $p<0,001$. Патологические транзиции гомозиготными генотипами с содержанием аллелей T/T+C/C+G/G+G/G были выявлены статистически значимо чаще в основной группе - 28,4% в сравнении с контрольной (3,8%), $\chi^2=15$, $p<0,001$.

В основной группе ранговые места в структуре моделей полиморфизма представлены: T/T+C/C+G/G+G/G - 28,4%, C/T+A/C+A/C+A/G - 14,9%, C/C+A/A+A/A+A/A - 12,2%, C/T+A/C+A/G+G/G - 9,9%, C/T+C/C+G/G+G/G - 9,5%, C/C+A/A+A/A+A/G - 8,1%, C/C+A/C+A/A+A/G - 6,8%, C/C+A/C+A/G+A/G - 5,4%, C/T+C/C+A/G+G/G - 4,1% и C/T+A/C+A/G+A/G - 1,4%.

В группе контроля структура ранговых мест моделей иная: C/C+A/A+A/A+A/A - 73,6%, C/T+A/C+A/G+A/G - 9,4%, C/T+A/C+A/A+A/A - 3,8%, C/T+A/C+A/G+A/A - 3,8%, T/T+C/C+G/G+G/G - 3,8%, C/T+A/A+A/A+A/A - 1,9%, C/T+C/C+A/G+G/G - 1,9%, C/T+C/C+G/G+G/G - 1,9%.

В структуре генотипов в гене MTHFR в позиции 1298 в основной группе статистически значимо чаще выявлены полиморфные генотипы, $p < 0,001$, а в контрольной группе - набор генотипа А/А, $p < 0,001$ (табл. 3.32).

Таблица 3.32 - Структура генотипов в ДНК полиморфизма генов фолатного цикла

Ген	Полиморфизм	Генотип	Основная группа (n=74)		Контрольная группа (n=53)		χ^2	p
			Абс.	$P \pm mp$	Абс.	$P \pm mp$		
MTHFR	с.677 C>T (A222V)	C/C	24	32,4±5,4	39	73,6±6,1	6,9	0,009
		C/T	29	39,2±5,7	12	22,6±5,8	5,1	0,024
		T/T	21	28,4±5,2	2	3,8±2,6	15,6	<0,001
	с.1298 A>C (E429A)	A/A	15	20,3±4,7	40	75,5±5,9	14,8	<0,001
		A/C	28	37,8±5,6	9	17,0±5,2	6,9	0,009
		C/C	31	41,9±5,7	4	7,6±3,6	7,5	0,007
MTR	с.2756 A>G (D919G)	A/A	20	27,0±5,2	42	79,3±5,6	14,8	<0,001
		A/G	26	35,1±5,6	8	15,1±4,9	8,5	0,004
		G/G	28	37,8±5,6	4	7,6±3,6	9,2	0,003
MTRR	с.66 A>G (I22M)	A/A	9	12,2±3,8	44	83,0±5,2	25,7	<0,001
		A/G	27	36,5±5,6	6	11,3±4,4	8,9	0,003
		G/G	38	51,4±5,8	3	5,7±3,2	16,5	<0,001

В основной группе полиморфизм генотипов гена MTRR в позиции 66 выявлен статистически значимо чаще, $p < 0,001$, чем в группе контроля, $p < 0,001$.

По частоте встречаемости нуклеотидов на участке ДНК гена MTHFR в позиции 677 в контрольной группе статистически значимо чаще встречался нуклеотид С (84,9%), чем в основной группе (52,0%), $\chi^2=5,0$, $p=0,015$, нуклеотид Т статистически значимо чаще был в основной группе (48,0%), чем в контрольной (15,1%), $\chi^2=7,9$, $p=0,005$.

Для позиции 1298 гена MTHFR - цитозин (60,8%) в основной группе встречался статистически значимо чаще в сравнении с группой контроля (16,0%), $\chi^2=22,4$, $p < 0,001$.

В гене MTR на позиции 2756 в основной группе статистически значимо чаще встречался гуанин (69,6%), чем в группе контроля (11,3%), $\chi^2=15,5$, $p < 0,001$.

Ген MTRR на позиции 66 представлен гуанином в основной группе статистически значимо чаще (69,6%), чем в группе контроля (11,3%), $\chi^2=35,6$, $p < 0,001$.

Набор нуклеотидов в генах фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности отличался от группы контроля, разница статистически значима, $p < 0,001$ (рисунок 3.32).

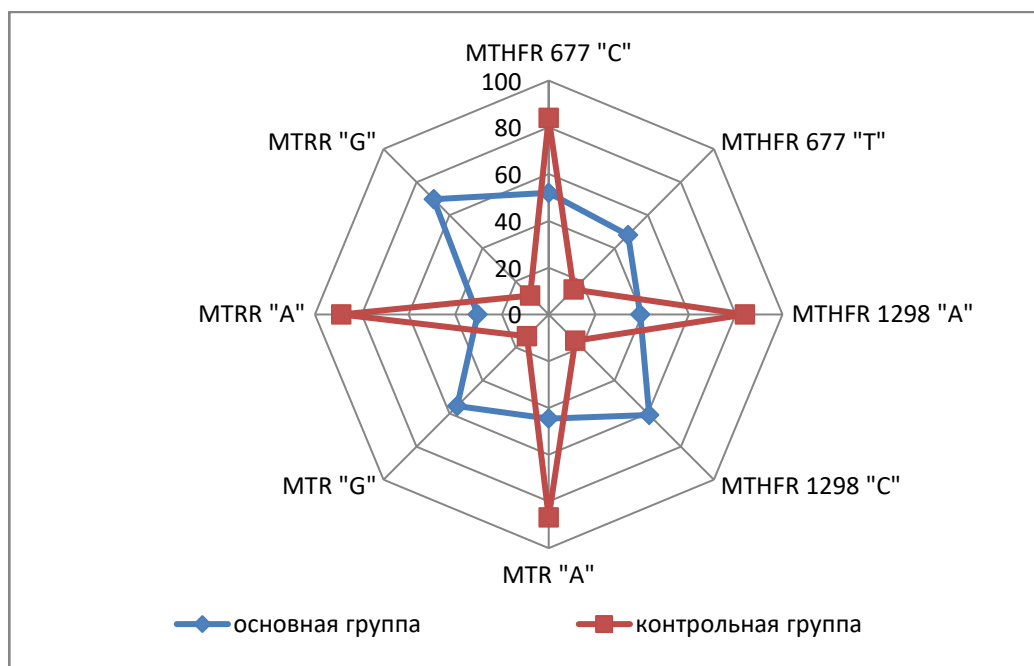


Рисунок 3.32 - Комбинация моделей полиморфных генов фолатного цикла в ДНК женщин.

Далее в исследовании рассмотрена роль транзаций нуклеотидов генов фолатного цикла в формировании репродуктивных потерь.

Наиболее часто у женщин с невынашиванием беременности встречались гетерогенные транзации генов (59,5%), $p < 0,001$.

Гомозиготная транзация нуклеотидов чаще выявлена в основной группе в сравнении с группой контроля, $p < 0,001$, для нее характерна трехкратная репродуктивная потеря, что представляет худший вариант носительства генов, и имеет важное значение в прогнозировании невынашивания беременности, $p < 0,001$.

Гетерозиготная транзация нуклеотидов также играет существенную роль в невынашивании беременности, так как такой набор генов установлен у женщин с однократной и двухкратной потерей плода, $p < 0,001$.

Критическими сроками прерывания беременности для гомозиготной транзации стал срок до 12 недель (44,4%), для гетерозиготной – 13-21 недели (72,7%), $p < 0,001$.

Гипергомоцистеинемия выявлена статистически значимо чаще в группе гомозиготной транзации в сравнении с другим набором генов, как в основной, так и в группе контроля, $p < 0,001$.

Отягощенный акушерский анамнез был выявлен у 58,1% женщин с невынашиванием беременности, в группе с гомозиготной транзацией статистически значимо чаще, $p < 0,001$.

Осложнения гестации не были обнаружены у женщин обеих групп с нормальным гомозиготным набором нуклеотидов, $p > 0,05$.

Для определения степени этиологической доли выявленных транзиций полиморфизма генов фолатного цикла была рассчитана прогностическая значимость данных мутаций.

Гомозиготная мутация нуклеотидов может считаться специфичным фактором возникновения невынашивания беременности (EF=86,6%) при этом прогностическая доля фактора риска полная, $p < 0,001$. В количественном описании теснота связи фактора риска составила OR=101,0, $p < 0,001$, воздействие изучаемого фактора риска на исход беременности по отношению к контрольной группе статистически значим RR=7,5, $p < 0,001$. Возможность предотвращения меры воздействия изучаемого фактора на исход при устранении данного фактора приемом высоких доз фолиевой кислоты составила AR=24,6%, таким образом гомозиготные мутации являются значимым фактором риска возникновения НБ, $\chi^2=57,9$, $p < 0,001$.

Гетерозиготные транзиции нуклеотидов полиморфных генов фолатного цикла также следует считать специфичным предопределяющим фактором риска развития невынашивания беременности, степень их причастности составила EF=62,0%, что говорит о высокой степени обусловленности невынашивания беременности воздействиям данного фактора, $p < 0,001$. Теснота связи статистически значимая OR=50,1, $p < 0,001$, по отношению к контрольной группе, доказано достоверное влияние фактора на развитие НБ, при этом относительный риск равен RR=7,5, $p < 0,001$. Возможность предотвращения тератогенного воздействия на развивающуюся беременность приемом высоких доз фолиевой кислоты составила AR=24,6%, $p < 0,001$. Таким образом в исследовании подтверждена высокая статистическая значимость данного фактора риска в реализации репродуктивных потерь $\chi^2=17,0$, $p < 0,001$.

Проведенный анализ различных транзиций нуклеотидов в генах фолатного цикла позволил выявить важную роль генной предрасположенности в прогнозировании невынашивания беременности и худшим исход был у женщин с гомозиготной транзицией нуклеотидов. Учитывая полученные в исследовании данные, необходимо на этапе планирования беременности своевременно выявлять предикторы невынашивания и нивелировать их действие приемом фолатов для пролонгирования и снижения осложнений гестации.

Полученные в ходе исследования данные легли в основу *разработки таблицы прогностической значимости риск-факторов развития невынашивания беременности.*

3.5. Оценка эффективности таблицы и алгоритма прогнозирования невынашивания беременности и профилактики репродуктивных потерь. На этапе планирования беременности у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе были оценены факторы риска согласно разработанной нами таблицы прогностической значимости риск-факторов. Для нивелирования предикторов

невынашивания был применен унифицированный индивидуальный подход с формированием положительного настроения на материнство и повышение роли и ответственности самой женщины.

На этапе прегравидарной подготовки и в течение первого триместра беременности женщинам с репродуктивными потерями в анамнезе, учитывая высокую этиологическую значимость гипергомоцистеинемии, гомозиготных и гетерозиготных мутаций в полиморфных генах фолатного цикла, был назначен прием фолиевой кислоты в дозе 1 мг в сутки, с последующим применением 0,4 мг до родов.

В ходе исследования установлено, что предложенный эксперимент с профилактически направленной терапией позволил пролонгировать беременность свыше 12 недель у всех 128 женщин с невынашиванием беременности в анамнезе.

Однако, у 66,4% женщин основной группы беременность осложнилась: анемией (48,9%), вагинитами (11,1%), угрозой прерывания беременности (10,0%), гестационной гипертензией (7,8%), многоводием (4,4%), острым пиелонефритом (4,4%), частичной преждевременной отслойкой плаценты (3,3%), ретрохориальной гематомой (3,3%), ретроплацентарной гематомой (2,2%), бессимптомной бактериурией (2,2%), внутриутробной гипоксией плода (1,1%).

Пролонгирование беременности до доношенного срока произошло у 92,2% женщин с НБ в анамнезе, в 2,3% случаях произошли ранние роды, в 2,3% - самопроизвольные выкидыши и в 3,1% - замершая беременность.

Срочные роды произошли у 92,2% женщин с НБ, $p < 0,001$, самостоятельные роды были у 87,3%, что статистически значимо реже контроля (100,0% – 97,3%), $p < 0,01$. Роды путем КС у женщин с НБ произошли в 3,8 раз чаще, чем в группе контроля (5,1% и 0,7%), $p < 0,05$.

У женщин с НБ в 2,3 раза чаще роды осложнились, $p < 0,05$: слабостью родовой деятельности (3,1%), преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (1,6%) и дородовым излитием околоплодных вод (1,6%).

При оценке исходов родов для новорожденного не установлено статистически значимых различий между группами по весу и состоянию здоровья новорожденных, $p > 0,05$, однако у женщин с НБ были: мертворождение (0,8%) и недоношенные дети (1,7%).

Доказана высокая медицинская эффективность эксперимента ($RR=0,83$, $CEER=17,0\%$, $CRR=96,2\%$, $OR=150,4$).

Оценка социальной эффективности позволила выявить $QALY=1,4$ года потерянной ожидаемой жизни за счет снижения репродуктивного потенциала у женщин с НБ.

Полученные в ходе исследования данные позволили научно обосновать эффективность применения разработанной нами таблицы прогностической значимости, а апробация алгоритма ведения беременных женщин с НБ позволила снизить репродуктивные потери на 91,4%.

ВЫВОДЫ:

1. За истекшие пять лет (2013 – 2017 гг.) по данным родильного дома Национального центра охраны материнства и детства уровень невынашивания беременности характеризовался относительной устойчивостью и составил в среднем 20,6%, краткосрочный прогноз подтвердил сохранение тенденции до 2020 года.

2. Реализация невынашивания беременности потенцируется комплексом достоверно значимых риск – факторов, главными из которых являются: социальные (EF=79,7%), отягощенный акушерский анамнез (EF=98,8%), соматическая патология (EF=93,1%), гинекологическая эндокринная патология (EF=96,4%) и инфекции передающиеся половым путём (EF=87,0%), в полной мере отражающих социальный и соматический портрет женщин и современные проблемы акушерства.

3. Патологические изменения в абортивном материале проявляются в виде: геморрагических нарушений (36,4%), воспаления (30,3%), гормональной недостаточности (13,3%) и сочетанных патологий (20,0%), которые находятся в сильной положительной корреляции с возрастом женщины (r от 0,80 до 0,98, $p < 0,001$) и количества репродуктивных потерь (однократной $r=0,96$, $p < 0,001$, трехкратной $r=0,94$, $p < 0,001$).

4. Специфичными факторами риска развития невынашивания беременности с высокой доказанной обусловленностью являются: гипергомоцистеинемия (EF=97,0%) и мутации в генах фолатного цикла – гомозиготные (EF=86,6%) и гетерозиготные (EF=62,0%); статистически значимо чаще прерывание беременности для гомозиготных транзиций происходит в сроках до 12 недель, а гетерозиготных – в 13-21 недели, $p < 0,001$.

5. Апробация в клинической практике разработанного алгоритма прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь доказала высокую медицинскую (CRR=96,2%, OR=150,4) и социальную (QALY=1,4) эффективности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. В целях профилактики репродуктивных потерь до беременности:
 - 1.1. Выявление супружеских пар с факторами риска и формирование групп риска.
 - 1.2. Лечение сопутствующей патологии у женщин из групп риска.
 - 1.3. Определение уровня гомоцистеина.
 - 1.4. Определение состава и уровня генов фолатного цикла.

1.5. Назначение фолиевой кислоты в дозе 1 мг у женщин групп риска на этапе предгравидарной подготовки.

2. Алгоритм профилактики невынашивания беременности на разных этапах беременности:

2.1. В первом триместре беременности – персонифицированный подход и продолжение приема фолиевой кислоты в дозе 1 мг у женщин с НБ в анамнезе.

2.2. Во втором и третьем триместрах беременности – персонифицированный подход, продолжение приема фолиевой кислоты 0,4 мг, назначение ацетилсалициловой кислоты 75 мг.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Кушубекова, А. К.** Метаболизм гомоцистеина и роль гипергомоцистеинемии развитии невынашивания беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Известия ВУЗов Кыргызстана. - 2015. - № 7. - С. 36-39. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26537167>

2. **Кушубекова, А. К.** Роль гипергомоцистеинемии в развитии репродуктивной недостаточности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2016. - № 6. - С. 30-33. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25408983>

3. **Кушубекова, А. К.** Проблема невынашивания беременности в современном акушерстве [Текст] / А. Э. Самигуллина // Известия ВУЗов Кыргызстана - 2017. - № 7. - С. 71-73. <https://elibrary.ru/item.asp?id=30502106>

4. **Кушубекова, А. К.** Роль генетической предрасположенности при невынашивании беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана - 2018. - № 8. - С. 49-53. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36776072>

5. **Кушубекова, А. К.** Анализ частоты и структуры невынашивания беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Современные проблемы науки и образования - 2018. - № 6. - С. 141-146. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36871058>

6. **Кушубекова, А. К.** Невынашивание беременности: частота и тенденции [Текст] / А.Э. Самигуллина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований - 2019. - № 1 - С. 87-92. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36965502>

7. **Кушубекова, А. К.** Miscarriage predictive significance of folate cycle gene polymorphism [Текст] / А. Э. Самигуллина // European Journal of Natural History. - 2019. - № 3 - Р. 48-55. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38238212>

Кушубекова Айнура Касымовнанын «Кош бойлуулукту көтөрбөөнү прогноздоо, репродукциялык жоготуулардын алдын алуу» деген темадагы 14.01.01 – акушердик жана гинекология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: кош бойлуулукту көтөрбөө, репродукциялык жоготуулар, тобокелчилик факторлору, гомоцистеин, фолаттык циклдин гендеринин полиморфизми, прогноздоо, алдын алуу (профилактика).

Изилдөө объектиси: 339 кош бойлуу аял: 1-топ (негизги) –анамнезинде кош бойлуулукту көтөрбөө бар болгон 189 аял жана 2-топ (көзөмөл) – 150 шарттуу ден соолугу чың аял.

Изилдөөнүн предмети: Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Эне жана баланы коргоо улуттук борборунун (КР ССМ ЭБКУБ) 2013-2017-жылдардагы кош бойлуулукту көтөрбөөнүн саны жөнүндөгү расмий маалыматтары.

Изилдөөнүн максаты: Тобокелчилик факторлору, морфофункционалдык көрүнүштөрү жана фолаттык циклдин гендик дисфункцияларын комплекстүү изилдөөнүн негизинде репродукциялык жоготуулардын тез-тездигин төмөндөтүү боюнча иш чараларды иштеп чыгуу.

Изилдөө методдору жана аппаратура: клиника-анамнестикалык, лабораториялык, инструменталдык, эксперттик жана статистикалык.

Изилдөөнүн жыйынтыктары: ЭБКУБ 2013-2017-жылдардагы кайрылуулар боюнча КБК жогору деңгээли аныкталган. Ал бардык кош бойлуулуктардын аяктоосунун 20,6% түзөт, кыска мөөнөттүү прогноздо мындай тенденциянын 2020-жылга чейин сакталуусу ырасталды.

Ранжирлөө негизинде Кош бойлуулукту көтөрө албоонун (КБК) өнүгүүсүндөгү медико-социалдык факторлордун этиологиялык ролу конкреттештирилип, башкарылуучу предикторлордун мааниси далилденген: үй-бүлөдөгү стресстик кырдаалдар (EF=86,4), өнөкөт көтөрбөө (EF=100,0), гипотиреоз (EF=97,3), гипертониялык оору (EF=96,4), гиперандрогения (EF=100,0), НЛФ (EF=97,5), АМК (EF=96,9) жана ЖЖЖИ (EF=87,0).

Абортивдик материалдын морфофункционалдык картинасы төмөнкүлөрдү көрсөттү: геморрагиялык бузулуулар 36,4%, гормоналдык жетишсиздик 33,3% жана сезгенүү 30,3%. Патологиянын $p < 0,001$ жана репродукциялык жоготууларынын санынын: бир жолку ($r=0,96$; $r^2=0,92$; $t=3,3$; $p < 0,001$), үч жолу жана көбүрөөк ($r=0,94$; $r^2=0,89$; $t=2,9$; $p < 0,001$) аялдын жаш курагынан статистикалык маанилүү көз карандылыгы далилденген.

Репродукциялык жоготуулар жана ӨТКдагы гипергомоцистеинемиянын (EF=97,0) жана фолаттык циклдин гендериндеги транзициянын (гомозиготтук - EF=86,6 жана гетерозиготтук - EF=62,0) этиологиялык мааниси далилденген.

Пайдалануу боюнча сунуштар: Үй-бүлөлүк медицина борборлору жана төрөт бөлүмдөрүнүн иш практикасына, ошондой эле медициналык жогорку окуу жайларынын окуу программаларына киргизилүүгө тийиш.

Пайдалануу чөйрөсү: үй-бүлөлүк медицина борбору, акушердик стационарлар.

РЕЗЮМЕ

диссертации Кушубековой Айнуры Касымовны на тему: «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Ключевые слова: невынашивание беременности, репродуктивные потери, факторы риска, гомотеин, полиморфизм генов фолатного цикла, прогнозирование, профилактика.

Объект исследования: 339 беременных женщин: 1-я группа (основная) – 189 женщины с невынашиванием беременности в анамнезе и 2-я группа (контрольная) – 150 условно здоровых женщин.

Предмет исследования: официальные данные НЦОМид МЗ КР по частоте невынашивания беременности за период 2013-2017 гг.

Цель работы: на основе комплексного анализа факторов риска, морфофункциональных проявлений и генных дисфункций фолатного цикла при невынашивании беременности, разработать мероприятия по снижению частоты репродуктивных потерь.

Методы исследования и аппаратура: клиничко-анамнестические, лабораторные, инструментальные, экспертные и статистические.

Полученные результаты и их новизна. Подтвержден высокий уровень НБ по обращаемости в КРД НЦОМид за период 2013-2017 гг., который составил 20,6% из общего количества исходов беременности, краткосрочный прогноз подтверждает сохранение данной тенденции до 2020 года.

На основе ранжирования конкретизирована прогностическая роль медико-социальных факторов в развитии НБ и доказана значимость управляемых предикторов: стрессовые ситуации в семье (EF=86,4), привычное невынашивание (EF=100,0), гипотиреоз (EF=97,3), гипертоническая болезнь (EF=96,4), гиперандрогения (EF=100,0), НЛФ (EF=97,5), АМК (EF=96,9) и ИППП (EF=87,0).

Морфофункциональная картина abortивного материала представлена: геморрагическими нарушениями - 36,4%, гормональной недостаточностью - 33,3% и воспалением - 30,3%. Доказана статистически значимая зависимость частоты патологии от возраста женщины, $p < 0,001$ и количества репродуктивных потерь: при однократной ($r=0,96$; $p < 0,001$), трехкратной и более ($r=0,94$; $p < 0,001$).

Установлена этиологическая значимость гипергомоцистеинемии (EF=97,0) и транзаций в генах фолатного цикла (гомозиготных - EF=86,6 и гетерозиготных - EF=62,0) в реализации репродуктивных потерь и ВПР.

Рекомендации по использованию: следует внедрять в практику работы Центров семейной медицины и родильных отделений, также учебные программы высших учебных заведений.

Область применения: центры семейной медицины, акушерские стационары.

RESUME

Dissertation of Kushubekova Ainura Kasymovna on the subject: "Miscarriage prediction, reproductive loss prevention" for a Candidate of Medical Science's degree by specialty 14.01.01 - Obstetrics and Gynecology

Key words: miscarriage, reproductive losses, risk factors, homocysteine, folate cycle gene polymorphism, forecast, prevention.

Subject of research. 339 pregnant women: Group 1 (treatment) – 189 women with miscarriage in past medical history and Group 2 (control) – 150 conditionally healthy women.

Purpose of the work: To develop measures to reduce the frequency of reproductive losses on the basis of comprehensive analysis of risk factors, morphofunctional manifestations and gene dysfunctions of folate cycle.

Subject of the research: Official data of the National Center of Maternity and Childhood Welfare (NCMCW) of the MH KR concerning miscarriage incidence for the period from 2013 to 2017.

Research methods and apparatus: clinic-anamnestic, laboratory instrumental, expert and statistical.

Obtained results and their novelty. The high level of miscarriage in terms of outpatient visits to the Clinical Maternity Hospital of the NCMCW for the period of 2013-2017, which amounted to 20.6% of the total number of pregnancy outcomes, has been confirmed. The short-term forecast confirms that this trend will continue to persist until 2020.

Based on ranking, the etiological role of medico-social factors in miscarriage development has been specified and the significance of the following controlled

predictors is proved: stressful situations in the family (EF = 86.4), habitual miscarriage (EF = 100.0), hypothyroidism (EF = 97.3), hypertension (EF = 96.4), hyperandrogenism (EF = 100.0), inadequate luteal phase (EF = 97.5), BUN (EF = 96.9) and STD (EF = 87.0).

The morphofunctional picture of abortive material has been presented: hemorrhagic disorders - 36.4%, hormonal insufficiency - 33.3%, and inflammation - 30.3%. The statistically significant dependence of the pathology on the woman's age has been proved, $p < 0.001$ and the number of reproductive losses: with a single ($r = 0.96$; $p < 0.001$), triple or more ($r = 0.94$; $p < 0.001$).

The etiological significance of hyperhomocysteinemia (EF = 97.0) and transitions in the folate cycle genes (homozygous - EF = 86.6 and heterozygous - EF = 62.0) in the reproductive loss and conformational abnormality implementation has been proven.

Recommendations for use: it should be introduced in the practical work of the Family Practice Centers, delivery departments and the higher education institute curricula.

Scope of application: Family Doctors Group, Family Practice Center, obstetric hospitals.

Подписано к печати 29 апреля 2021 г.
Заказ №1695. Тираж 50 экз. Бумага офсетная.
Формат бумаги 60 х 90/16. Объем 1,5 п. л.
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92.