

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА
при МИНИСТЕРСТВЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ**

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Самигуллина Альфия Эльдаровна

Бишкек - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5-10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11-35
1.1. Проблемы невынашивания беременности в современном акушерстве	11-14
1.2. Роль генетической предрасположенности при невынашивании	14-23
1.3. Роль гипергомоцистеинемии в развитии репродуктивной недостаточности	23-29
1.4. Метаболизм гомоцистеина и роль гипергомоцистеинемии в развитии невынашивания беременности	29-35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36-48
2.1. Объект исследования	36-39
2.2. Предмет исследования	39-48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	49-126
3.1. Частота, структура, тенденции и прогноз невынашивания беременности	49-67
3.2. Медико-социальные аспекты у женщин с репродуктивными потерями	67-80
3.3. Патоморфологическое исследование соскобов из полости матки у женщин с невынашиванием беременности	81-94
3.4. Носительство различных комбинаций полиморфных генов фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности и их предиктивная значимость в невынашивании беременности	94-118
3.5. Оценка эффективности таблицы и алгоритма прогнозирования невынашивания беременности и профилактики репродуктивных потерь	119-127
ВЫВОДЫ	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	129
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	130-145

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- А** - аланин
- АМК** - аномальное маточное кровотечение
- БГМТ** - бетаин гомоцистеинметилтрансфераза
- ВПР** - врожденный порок развития
- ГСВ** - группа семейных врачей
- Гц** - гомоцистеин
- ГБ** - гипертоническая болезнь
- ГГ** - гестационная гипертензия
- ГГЦ** - гипергомоцистеинемия
- Г** - гуанин
- ИМТ** - индекс массы тела
- ИППП** - инфекции, передающиеся половым путем
- КР** - Кыргызская Республика
- КНЦРЧ** - Кыргызский Научный Центр Репродукции Человека
- ЛНПН** - липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП** - липопротеины очень низкой плотности
- MTHFR** - метилтетрагидрофолатредуктаза
- MTR** - метионин-синтаза
- MTRR** - метионин-синтазредуктаза
- НБ** - невынашивание беременности
- MTHFR**- метилтетрагидрофолатредуктаза
- MTR** - метионин-синтаза
- MTRR** - метионин-синтазредуктаза
- НЦОМид**- Национальный центр охраны материнства и детства
- НЛФ** - нарушение лютеиновой фазы
- НБ** - невынашивание беременности

- ОАА** - отягощенный акушерский анамнез
- ОАМ** - общий анализ мочи
- ОАК** - общий анализ крови
- ПТС** - преэклампсия тяжелой степени
- ПЦР** - полимеразная цепная реакция
- SAM-S** - аденозилметионин
- С** - цитазин
- СНГ** - Содружество независимых государств
- СЗРП** - синдром задержки развития плода
- Т** - тимин
- ФПК** - фетоплацентарный комплекс
- ЦСМ** - центр семейной медицины
- ЦНС** - центральная нервная система
- ЭШМ** - эктопия шейки матки

ВВЕДЕНИЕ

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, а невынашиванию беременности отводится важнейшая роль в современной репродуктивной медицине, т.к. неблагоприятный исход беременности вызывает сильнейшую психоэмоциональную травму родителей и приобретает социальную значимость [Л. Д. Соловьева, 2014; Н. Т. Седляр, 2016].

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.

Каждая прервавшаяся беременность наносит женщине не только психологическую травму, но и отрицательным образом сказывается на состоянии репродуктивной системы в целом, за счет последствий самого прерывания беременности, а также проведения инвазивных процедур, таким образом, с каждой неудачной попыткой беременности происходит усугубление тех патологических процессов, которые приводят к невынашиванию, что все больше затрудняет решение этой проблемы.

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].

Несмотря на длительное изучение проблемы невынашивания этиологические факторы и патогенетические механизмы репродуктивных потерь до сих пор полностью не раскрыты, так как невынашивание беременности является полиэтиологичным 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 [О.В.Мальшева, 2007; Я. М. Костькина, 2013; И. В. Завгородняя, 2017; М.В. Утробин, 2017].

В последние годы сфера научных интересов сместилась к ранним срокам беременности и все еще остается очень актуальным поиск возможных причин и диагностических маркеров невынашивания беременности. Особую важность приобретают разработки новых высокотехнологических 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, дефицита фолатов и обусловленной им гипергомоцистеинемии к невынашиванию беременности, преэклампсии, преждевременным родам, 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 необходимо детально подходить к изучению их комбинаций, так как именно комбинация в свою очередь 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 продолжение работ, направленных на выявление факторов риска, позволяющих подвести научно обоснованную базу необходимую для разработки мероприятий прогнозирования, имеющих огромную актуальность и прикладную значимость для снижения частоты невынашивания беременности в масштабах страны.

Цель исследования. На основе комплексного анализа структуры и факторов риска невынашивания 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 фолатного цикла, как предикторов невынашивания беременности.

4. Научно обосновать и апробировать на практике алгоритм профилактики и прогнозирования невынашивания беременности.

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые в КР установлен уровень невынашивания беременности по обращаемости в КРД НЦОМид за 5 летний период (2013-2017 гг.) 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 НБ, 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. Доказана статистически значимая зависимость патологии от возраста женщины ($r=0,80-0,98$, $p<0,001$) и количества репродуктивных потерь.

4. Впервые в КР 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 ВПР, 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 в 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.

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

3. 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 диссертации. Результаты проведенной работы доложены на конференциях: XIX Всероссийский научно-образовательный

форум «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 4 - в научных изданиях, рекомендованных ВАК КР, 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 машинописного текста, она иллюстрирована 47 таблицами и 17 рисунками. Библиографический указатель составлен в алфавитном порядке и состоит из 120 русско- и 29 англоязычных источников.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблемы невынашивания беременности в современном акушерстве

Невынашивание беременности (НБ) является одним из наиболее часто встречающихся полиэтиологических осложнений беременности [92]. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, частота данной патологии стабильно высокая. НБ называют ее прерывание от момента зачатия до 37 полных недель (259 дней от последней менструации). Желанная беременность в 15–20% случаев заканчивается досрочным спонтанным прерыванием, причем до 75% всех репродуктивных потерь, связанных с НБ, приходится на эмбриональный период [96].

По данным различных специалистов, до 23% диагностированных беременностей завершается спонтанным абортom. Кроме того, существует термин «синдром потери плода», клиническими критериями которого являются один или более самопроизвольных выкидыша на сроке 10 недель и более [110].

Этиология невынашивания беременности чрезвычайно сложна, разнообразна и зависит от многих факторов. Центральную роль в данной патологии играет процесс взаимодействия бластоцисты с эндометрием матери. К числу факторов, нарушающих нормальное течение имплантации и плацентации, относятся гормональные, аутоиммунные, аллоиммунные и анатомические. НБ возникает вследствие патологии матки (пороки развития, синехии в полости матки, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), миома матки, гипоплазия матки), генетических факторов (носительство родителями сбалансированных хромосомных мутаций), эндокринных нарушений (недостаточность желтого тела, андрогенемия надпочечникового и яичникового генеза), инфекций, интоксикаций, соматических заболеваний, психогенных факторов и иммунных нарушений [32, 123, 124, 105]. Большинство причин

достаточно хорошо изучены, при этом разработаны алгоритмы их диагностики и лечения. Однако, по разным данным авторов, в 20–40% случаев причина потери беременности остается до конца неясной [29].

В своей работе О.Ф. Серова с соавт. (2003) отмечают, что из клинической практики известны многочисленные ранние предикторы невынашивания: инфекционные заболевания мочеполовых путей, гемокоагуляционные факторы (повышенные уровни гомоцистеина, склонность к тромбофилии), в том числе приобретенные и генетические (антифосфолипидный синдром, мутации фактора V Лейден, протромбина, PAI-1, GP IIIA, FGB, FXI, MTHFR/MTRR, тромбогенные ДНК-полиморфизмы генов и др.), спазмофилия (повышенный тонус матки).

Установлено, что риск потери последующей беременности после первого выкидыша составляет 13—17% - это соответствует частоте спорадического выкидыша в популяции, тогда как после 2 предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери желанной беременности возрастает более чем в 2 раза и составляет 36—38% [6, 9, 111]. Согласно определению ВОЗ, привычным выкидышем принято считать наличие в анамнезе у женщины подряд 3 и более самопроизвольных прерываний беременности в срок до 22 недель [102].

В последние два десятилетия доказано, что в значительной части случаев привычное невынашивание беременности является следствием наследственных и приобретенных нарушений в системе гемостаза. Результаты ретроспективного исследования группы женщин с семейной историей тромбоза (EPCOT), показали, что у женщин с тромбофилией относительный риск потери плода увеличивается на 35%. Наибольший риск отмечается при комбинированных дефектах — 14,3 раза, и при дефиците антитромбина — 5,2 раза [109].

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные данной теме, авторы продолжают отмечать, что частота НБ в России все еще достаточно высока и составляет от 15 до 23% всех зарегистрированных беременностей, при

этом около 50% выкидышей приходится на долю привычного невынашивания беременности [117].

При этом авторы обращают пристальное внимание проблеме неразвивающейся беременности (missed abortion) — ранняя внутриутробная гибель и задержка плода в полости матки. В научной литературе в качестве синонимов данных терминов используются понятия “несостоявшийся выкидыш” или “замершая беременность”. Несмотря на интенсивное изучение данной проблемы, по-прежнему частота невыясненных причин НБ остается высокой (26-66%), что не может не сказаться на результатах лечения больных [106, 122, 129].

Причины замершей беременности многочисленны и нередко комплексны. Однако комплексное обследование пациенток после неразвивающейся беременности, в том числе как основы для составления программы последующей прегравидарной подготовки, является важным и требует тщательного анализа полученных результатов. Высокий уровень гомоцистеина (ГЦ), который был описан как фактор риска атеросклероза, может служить фактором, ассоциированным с развитием акушерских осложнений, таких как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, преждевременные роды, а также с привычным невынашиванием беременности [70]. При этом авторы отмечают, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является значимым фактором риска невынашивания беременности в популяции [46].

Преждевременные роды составляют от 5–10% всех родов в мире, и этот показатель имеет постоянную тенденцию к росту [111].

Преждевременные роды являются медицинской и социальной проблемой, так, на долю недоношенных детей приходится до 80% случаев ранней неонатальной смертности, 50% неврологических заболеваний и хронических заболеваний легких. Мертворождение при преждевременных родах встречается в 8–13 раз чаще, чем при своевременных [7]. По критериям ВОЗ преждевременными называются роды в сроке гестации от 22 до 37 нед (259 дней) и с массой плода от 500 до 2500 г. В связи с отсутствием специфической

симптоматики диагностика преждевременных родов затруднена [98]. При этом, ежегодно во всем мире тяжелые формы структурных врожденных дефектов отмечаются примерно у 3% из 135 млн. новорожденных, т.е. каждый год рождается примерно 4 млн., а каждый день – около 11 100 детей с аномалиями развития. На сегодняшний день эта патология относится к основным причинам детской смертности и инвалидности в индустриальных странах [16, 82, 57].

В последние годы авторами уделяется большое внимание именно генетическим детерминированным формам тромбофилии [2]. Доказанным фактором риска НБ является тромбофилия [100]. Последствия развития ГГЦ во время беременности – привычная потеря плода, инфаркты и отслойка материнской части плаценты, гестозы, пороки внутриутробного развития плода (анэнцефалия, врожденные пороки сердца, spina bifida), хроническая плацентарная недостаточность, исходом которой являются внутриматочная задержка развития плода, хроническая гипоксия и возможная гибель плода [32, 11, 15, 12, 81].

Таким образом, ГГЦ является одним из факторов риска привычной потери плода и нарушения тромбоцитарного звена гемостаза. Авторы рекомендуют, что определение уровня гомоцистеина(ГЦ) должно быть включено в прегравидарную подготовку всем женщинам с привычным невынашиванием беременности, а контроль уровня ГЦ необходимо осуществлять пациенткам с ГГЦ однократно в каждом триместре беременности [61].

1.2. Роль генетической предрасположенности при невынашивании беременности

Несмотря на достижения медицины последних лет, проблема невынашивания беременности (НБ) не потеряла своей актуальности. В своей работе Беспалова О.Н. (2007) подчеркивает, что невынашивание беременности следует рассматривать как универсальный, интегрированный ответ организма

женщины на любое неблагополучие в состоянии ее здоровья при беременности, развитие плода, действие окружающей среды и многих других факторов [17].

ВОЗ в 2009 году дало определение спонтанному аборту – это прерывание беременности в сроке до 22 недель и/или рождение плода с массой менее 500 г., а для привычного невынашивания беременности характерно потеря трех и более последовательных беременностей [80, 91].

Частота невынашивания беременности находится в пределах от 10% до 25% и половину из них составляют преждевременные роды. От 50% до 70% данной патологии приходится на I-й триместр, частота данной патологии во II-м триместре составляет от 18% до 20% и 7%-30% в III-м триместре беременности. Наибольшее количество спонтанных абортов - 81,1% регистрируется в I-м триместре беременности, при этом на срок до 7-8 недель - 38%. Ранний аборт до 5 недель беременности часто остается нераспознанным и на его долю приходится 8% всех потерь беременности. Кроме того, в III-м триместре беременности из-за невынашивания беременности происходит более 50% мертворождений, 70-80% ранней неонатальной смертности и 60-70% детской смертности [13, 17].

Причины НБ многообразны, одни из них относятся к предрасполагающим, а другие являются разрешающими. Предрасполагающие вызывают изменения плодного яйца, вследствие чего беременность прерывается, а разрешающие вызывают нарушение связи между организмом беременной женщины и плодным яйцом [67].

Лебедева О.П. (2014) в своей работе отмечает, что генетический фактор выступает одной из ведущих причин невынашивания беременности на ранних сроках беременности. Последние пятьдесят лет в зарубежной литературе рассматривались генетические причины невынашивания беременности только на уровне хромосомных аномалий, когда происходят количественные или структурные нарушения кариотипа у одного или обоих супругов, а также их абортального материала. Однако генетика как наука продолжает развиваться, и появляются новые научные исследования, в которых находят применение совершенно новые высокие технологии, внедряются молекулярные методы

обследования и диагностики в которых «генетика невынашивания беременности» расширяет свои границы [50, 51].

Среди важнейших задач современного акушерства все еще остается очень актуальным поиск возможных причин и диагностических маркеров невынашивания беременности. Огромная значимость проблемы невынашивания беременности заключается в высоком уровне частоты встречаемости внутриутробной гибели плода и/или аномалии развития и, к сожалению, отсутствия снижения данной патологии [108].

Важную и неоспоримую значимость имеет выявление носительства полиморфных и мутационных вариантов генов, а профилактика и своевременная коррекция патологических проявлений мутантных генов обеспечивает нормальное течение беременности. Кроме того, при оценке рисков по данным зарубежных авторов огромное значение имеет не только анализ влияния отдельных аллелей полиморфных генов, но и необходимо детально подходить к изучению их комбинаций, так как именно комбинация в свою очередь формирует генетическую предрасположенность организма женщины к невынашиванию беременности [91].

Научная литература последних лет накопила опыт многочисленных исследований и данных клинических исследований, позволяющих выделить дефицит фолиевой кислоты, повышенный уровень гомоцистеина и полиморфизмы аллелей генов фолатного цикла, отдельной группой причин, которые потенцируют развитие разнообразной акушерской патологии. Именно поэтому остаются интересными научные исследования посвященные выявлению аномальных уровней гомоцистеина и, конечно же, носительство полиморфных вариантов генов, у женщин с неблагоприятным исходом беременности [28].

НБ конечно же относится к мультифакторным заболеваниям и определяется как результат взаимного воздействия мутантных и функционально измененных аллелей различных вариантов генов при изменяющихся агрессивных факторах риска внутренней и внешней среды [79].

Мультифакторные заболевания отличаются тем, что одновременно воздействие на организм происходит группой патологических и нормальных аллелей генов и вмешательство неблагоприятных условий окружающей среды, что и приводит к развитию различной патологии. Поэтому такие гены и были названы генами «предрасположенности». Однако до настоящего времени все еще изучение и анализ мультифакторных заболеваний с позиции рассмотрения влияния полиморфизма генов на возникающую патологию остается трудной задачей [54].

При этом в литературных данных последних лет акцент уделяется тому, что гены «предрасположенности» конечно же, определяют высокую вероятность развития различной акушерской патологии, но не всегда они передаются последующему потомству [17].

Из этого следует, что исследования, посвященные изучению взаимосвязи различных функций организма с полиморфизмом аллелей различных генов, имеют огромное медико-социальное значение, а полученные авторами результаты лягут в основу прогнозирования различных клинических осложнений для каждого отдельно взятого полиморфизма генов [107, 100].

Андрианова М.Ю. (2014) подчеркивает, что в последние десять лет изучается группа генов, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты и витамина В12. Из полученных авторами данных становится понятным, что для превращения избытка гомоцистеина в метионин необходимы высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты. Но еще важнее содержание необходимого по объему количества витаминов, которые являются ко-факторами ферментов метаболических путей метионина, таких как: фолиевая кислота, пиридоксин, цианокобаламин и рибофлавин [5, 24, 40, 57].

Фолатный цикл - это сложный каскадный процесс, в котором задействовано множество различных ферментов. Основные ферменты, обеспечивающие превращение фолиевой кислоты на различных этапах всего цикла - MTHFR, MTRR, MTR и TC и литературные данные подчеркивают важную роль этих ферментов в поддержании нормального уровня гомоцистеина,

а при снижении их активности происходит накопление и избыток гомоцистеина в организме [17, 13].

Патологический уровень гомоцистеина негативно сказывается на процесс гестации и этапы развитие плода, следует подчеркнуть наиболее важные проявления гипергомоцистеинемии. Первым из них является повреждающее действие гомоцистеина на эндотелий сосудов, что в свою очередь стимулирует тромбообразование и приводит к развитию целой цепочки осложнений беременности, начиная с нарушения плацентации и расстройства фетоплацентарного кровообращения до невынашивания беременности и бесплодия. Во-вторых, гипергомоцистеинемия в более поздние сроки беременности является причиной плацентарной недостаточности, что приводит к хронической гипоксии и задержки внутриутробного развития плода [17].

Подчеркивая огромную роль и важность фолиевой кислоты в метаболизме нуклеиновых кислот, в процессах пролиферации и дифференциации быстро делящихся клеток эмбриона, следует отметить, что нарушения в фолатном цикле крайне опасны [13].

Наследственная генетическая предрасположенность к полиморфизму аллелей патологических вариантов генов является важным фактором риска, увеличивающим содержание гомоцистеина в крови. В настоящее время изучаются полиморфизмы генов MTHFR, MTRR, MTR. Так как продукты этих генов (ферменты) участвуют в одном каскаде метаболизма. Научные работы исследователей подтверждают риск развития репродуктивной патологии при повышенном уровне гомоцистеина если обнаруживаются полиморфные аллели в нескольких генах фолатного цикла. Различные комбинации полиморфизма генов MTHFR, MTRR, MTR исследуется с целью доказать ассоциацию возможного развития акушерской патологии [108].

Трифонова Е.А. (2009) в своей работе подчеркивает, что полиморфизм гена MTHFR C/T в литературе последних лет изучен наиболее полно. Аллель C677T расценивается как результат точечной мутации, в результате которой аланин заменяется на валин. При этом нормальный аллель - это аллель C, а мутантный

аллель - Т. Термолабильный вариант 677Т является детерминантой развития нарушений обмена в фолатном цикле и результатом становится повышение уровня гомоцистеина, что приводит к развитию тромбофилии [17, 107].

В последних работах ученых по всему миру подчеркивается, что наличие полиморфного аллеля - Т гена MTHFR является высоким фактором риска, который от 4-х до 10-ти раз увеличивает риск привычного невынашивания. Более того, в исследовании последних лет рассматривалась ассоциация полиморфного аллеля - С/Т гена MTHFR даже с одним спонтанным выкидышем раннего срока беременности. Но не смотря на наличие научных работ, рассматривающих влияние полиморфизма С/Т гена MTHFR на развитие невынашивания беременности, однозначного ответа о возможной такой ассоциации нет [17].

Еще один часто изучаемый полиморфизм гена MTHFR - А1298С. При обследовании женщин с привычным невынашиванием в раннем сроке беременности была установлена часто встречающаяся комбинация полиморфизма аллелей А/С и С/С гена MTHFR. Но при этом ученые отмечают, что одномоментное присутствие двух вариантов полиморфных аллелей гена MTHFR на одной хромосоме не выявлено, что, по-видимому, доказывает независимое возникновение патологии аллелей С677Т и А1298С. Более того существует мнение, что наличие сразу двух замен аллелей в гене MTHFR существующих в одной хромосоме смертельно [107].

Аллельный полиморфизм гена MTRR - А66G так же изучается довольно часто и получены результаты подтверждающие, что высока вероятность данного полиморфизма с развитием привычного невынашивания и врожденными аномалиями развития плода, такими как: *spina bifida* и синдром Дауна [33].

Так же привычный выкидыш в исследованиях зарубежных авторов связывают с наличием полиморфизма аллелей двух генов MTRR А66G и MTR А2756G. Engel S. M. et al. в 2013 году в своей работе доказал взаимосвязь у женщин между ростом частоты полиморфизма аллелей 66А гена MTRR и 2756G гена MTR и преждевременными родами [113].

Открытия последних лет позволяют предположить, что важнейшим генетическим фактором многих мультифакториальных состояний является полиморфизм генов, приводящий к тяжелой акушерской патологии. Рассматривалась взаимосвязь генетической предрасположенности с невынашиванием беременности, гестозом, плацентарной недостаточностью, задержкой внутриутробного развития плода. Беспалова О.Н. в 2007 году пришла к заключению, что на фенотипическом уровне наличие генетических факторов риска зачастую формирует не благоприятный гиперкоагуляционный фон, повышает концентрацию токсичных продуктов, вызывает иммунологическую активность и патологию эндотелиальных клеток, приводит к гормональной недостаточности [17, 62].

Однако, следует учитывать, что изменения на генном уровне, проявляющиеся полиморфизмом, создают только необходимые предпосылки для развития мультифакториальной патологии, но учитывая компенсаторные возможности организма, данные изменения требуют прямого их подтверждения на биохимическом уровне. В организме женщины существует сложная система гемостаза, обладающая адаптивными свойствами. При возможном сочетании неполноценных ослабленных аллелей с неблагоприятным воздействием факторов внешней среды полиморфизмы могут сыграть важную роль в формировании патологии гестационного процесса и формировании нарушений эмбрионального развития [68].

Поэтому исследования, посвященные ранней досимптоматической диагностике нарушений гестации, позволят разработать профилактически направленную терапию и не дать болезни проявиться. Особенно это актуально для женщин с генетической предрасположенностью [16].

Блинецкая С.Л. (2013) в своей работе подчеркивает, что невынашивание беременности по своей медико-социальной значимости остается наиболее актуальной проблемой акушерства. Благодаря развитию и успехам медико-биологических наук и генетики многие вопросы невынашивания беременности достаточно часто и подробно освещаются, хотя и требуют дальнейших

исследований. В работах последних лет зарубежных ученых активно изучаются вопросы влияния наследственных дефектов в виде полиморфизма аллелей генов системы гемостаз на реализацию репродуктивной функции женщин с невынашиванием беременности.

Достаточно подробно освещены вопросы дефицита антитромбина – III и протеинов C и S (Макацария А.Д. и соавт., 2006). Вместе с тем остается недостаточно изученным возможное влияние других полиморфизмов генов [20].

Современная терминология относит мутацию к генному полиморфизму, который заключается в альтернативных вариантах гена (обычно мутантного и нормального). Понятие «генный полиморфизм» обычно относится к нейтральным мутациям, не приводящим к заметным нарушениям функции гена, а к «мутациям» как правило, относятся изменения, которые приводят к выраженному нарушению работы гена. В литературе последних лет полиморфизм генов MTHFR MTR, MTRR называют мутацией, что, видимо, связано с общеизвестными данными об их высоком риске возможных осложнений[39].

В связи с вышеизложенным, изучение роли возможных полиморфизмов генов фолатного цикла, наиболее часто встречающихся при невынашивании беременности, а также влияние их на становление и течение гестации, развитие различных осложнений, и качество жизни в целом - является актуальной акушерской проблемой [20].

По данным Коха Н.В. (2015) следует особое внимание в генетике мультифакториальных заболеваний уделять именно фолатному циклу – это цикл ферментативных взаимопревращений производных фолиевой кислоты, который затрагивает базовые пути метаболизма клетки. Основная функция цикла преобразование фолатов состоит в донорстве одноуглеродных фрагментов, продукты фолатного цикла используются для таких клеточных процессов, как восстановление метионина, биосинтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, метилирование ДНК. В фолатном цикле участвуют более десятка ферментов, основными из которых являются MTHFR, MTR, MTRR. Для генов,

кодирующих данные ферменты, описаны значимые полиморфные варианты, которые приводят к изменению активности ферментов [43].

Особую и высокую потребность в фолатах испытывают активно делящиеся клетки развивающегося эмбриона, поэтому недостаток фолатов может потенцировать различную патологию. Учитывая, что во время гестации нормальный обмен в фолатном цикле позволяет избежать формирования факторов рисков со стороны плацентации, что в свою очередь нивелирует риски для нормального развития плода [4].

Изучаемые полиморфные варианты аллельных генов фолатного цикла приводят к снижению активности производимых им ферментов. Именно поэтому выявление вариантов полиморфизма генов фолатного цикла, позволяет подобрать индивидуально витамины и микроэлементы для каждой женщины в отдельности и прогнозировать и нивелировать осложнения беременности и родов. Метионин-синтаза – MTR – реметилюет гомоцистеин с помощью витамина B₁₂ и производного фолиевой кислоты, при этом образуется метионин, а сам фермент MTR переходит в неактивную форму. Для восстановления работы MTR необходим фермент метионин-синтазредуктаза (MTRR). Полиморфизмы этих генов приводят к снижению активности восстановления метионина из гомоцистеина, что усиливается при дефиците витамина B₁₂. Донором метильной группы для данной реакции служит 5-метил-тетрагидрофолат – активная форма фолиевой кислоты, для образования которой необходимы фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) и витамин B₂. Соответственно, наличие мутации этого гена – фактор риска повышения уровня гомоцистеина и снижения уровня фолатов в крови. Поэтому очень важно врачу при обследовании женщин на выявление генетических причин невынашивания помнить, что выявленные полиморфизмы аллелей генов фолатного цикла не являются диагностическими, а лишь с достаточной достоверностью могут быть факторами риска развития патологии. И очень важно в своей работе помнить, что фолатный цикл имеет огромную значимость в жизненных процессах клетки [43].

Несмотря на повышенный научный интерес к генетике невынашивания, следует отметить, что полученные данные опровергаются с течением времени и все еще остаются противоречивыми. Но учитывая огромную важность фолатного цикла при беременности актуальным направлением для науки остается вопрос изучения воздействия генетических причин развития различной акушерской патологии и разработка мероприятий, направленных на пересмотр рациона питания и обогащения диеты фолатами и витаминами группы В, что по данным исследований станет адекватной профилактикой и прогнозированием рисков [43].

В заключении следует отметить, что изучение роли полиморфизмов генов и ферментов фолатного цикла в формировании невынашивания беременности с позиций предиктивного акушерства представляет огромный научный интерес. Учитывая полную не изученность данного вопроса в Кыргызской Республике, исследования, посвященные профилактике и прогнозированию невынашивания беременности, позволят снизить риски и индивидуализировать ведение беременных высокого риска.

1.3. Роль гипергомоцистеинемии в развитии репродуктивной недостаточности

Результаты многочисленных исследований позволили установить, что наличие гомотеинемии (ГЦ) повышает риск развития атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий и может в ряде случаев являться прогностическим маркером летального исхода [141, 73].

ГЦ способствует чрезмерной пролиферации гладкомышечных клеток и обнажению коллагена средней оболочки сосудистой стенки. Гладкомышечные клетки в результате мигрируют, что приводит к утолщению интимы. Итогом этих процессов являются сужение просвета сосудов, микроангиопатия, микротромбообразование, атеросклероз [44]. Умеренное повышение уровня ГЦ в плазме крови приводит к раннему развитию окклюзивных заболеваний

сосудов, нервно-психических заболеваний, а также осложнений беременности, возникновению дефектов нервной трубки и других врожденных аномалий у плода и новорожденного [133].

Избыток гомоцистеина является цитотоксическим и тромбогенным фактором в кровеносном русле, играющим важную роль на ранних стадиях развития эндотелиальной дисфункции [103].

По данным ряда исследований, гипергомоцистеинемия (ГГЦ) способна инициировать тромбоз, развивающийся вследствие влияния ГЦ и его метаболитов на некоторые показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [106, 65, 136, 121, 128].

Впоследствии во многих исследованиях была доказана роль ГГЦ в патогенезе раннего инфаркта миокарда и тромбоваскулярной болезни, развитии тромбоза глубоких и поверхностных вен, тромбоза сонных артерий, болезни Крона, некоторых психических заболеваний (эпилепсия) и др. Имеются данные о связи ГГЦ с развитием синдрома Дауна. ГГЦ может вызывать многие факторы, к ним относятся генетические аномалии (мутации в генах таких важных ферментов, как цистатион-В-синтетаза, метилентетрагидрофолатредуктаза — MTHFR) [116].

Повышение уровня ГЦ в плазме крови напрямую коррелирует с угнетением синтеза тромбомодулина, понижением активности АТ-III и эндогенного гепарина, а также с активацией выработки тромбосана А₂. В дальнейшем подобные изменения вызывают микротромбообразование и нарушения микроциркуляции, что, в свою очередь, играет существенную роль в патологии спиральных артерий и развитии акушерских осложнений, связанных с изменением маточно-плацентарного кровообращения [98].

Согласно данным А.Д. Макацария (2001) мутация MTHFR и сопровождающая ее ГГЦ были обнаружены у 45% обследованных женщин с привычной потерей беременности. У пациенток с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью, ЗВУР, антенатальной гибелью плода – ГГЦ определяется в 22% случаев. Мутация MTHFR и ГГЦ, безусловно, играют

важную роль в структуре репродуктивных потерь и акушерских осложнений. Автором предложен скрининг в группах риска, что позволит установить причину и патогенетически правильно проводить профилактику осложнений для снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [135,132,29].

На ранних сроках беременности ГГЦ может быть связана с нарушением плацентации, фетоплацентарного кровотока и, следовательно, с невынашиванием беременности, на более поздних сроках (II, III триместры) — с развитием хронической плацентарной недостаточности, ПОНРП, хронической внутриутробной гипоксии плода, гипотрофии плода и ряда осложнений периода новорожденности. ГГЦ также связана с развитием генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде позднего гестоза [30].

Длительно протекающая ГГЦ посредством дисбаланса в антиоксидантной системе организма приводит к снижению количества эндотелиальных прогениторных клеток, что снижает регенеративные возможности и пластичность сосудистой стенки. Гипергомоцистеин в избыточных концентрациях приводит к угнетению натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы в мембране гладкомышечных клеток сосудов, увеличивает внутриклеточную концентрацию натрия, приводит к электролитным нарушениям, что вызывает вазоконстрикцию и становится существенным элементом порочного круга, лежащего в основе патогенеза как артериальной гипертензии, так и преэклампсии. Особенно важным представляется способность ГЦ беспрепятственно проникать через плаценту и оказывать токсическое влияние на плод. Нарушение плацентации и фетоплацентарного кровообращения может быть причиной репродуктивной недостаточности: невынашивания беременности и гестоза в результате дефектов имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта [82].

Доказано, что ГГЦ на самых ранних стадиях беременности (3–4-й неделе внутриутробного развития) является одной из причин анэнцефалии и не

заращения костномозгового канала (*spina bifida*). Также ГГЦ является причиной развития врожденных пороков сердца и дефектов нижних конечностей. На более поздних стадиях беременности ГГЦ является причиной развития хронической плацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода, что приводит к снижению генетически детерминированной массы плода и к снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного и развитию целого ряда осложнений периода новорожденности [101].

Что касается патогенеза внутриутробной гибели плода, то здесь на передний план выходит тромбоз плацентарных сосудов, на почве которого развиваются фибриноидный некроз, острый атероз и интралюминарный тромбоз спиральных артерий плаценты, снижающий кровоток в плаценте [55].

Впервые для описания внутриутробной гибели плода без его элиминации из полости матки в сроке беременности более 6–7 мес. применили термин *missed labour*, а в 1872 г. был предложен другой термин — *missed abortion*, используемый акушерами-гинекологами до настоящего времени для обозначения аналогичной ситуации, при которой гестационный срок был менее 6–7 недель. Внутриутробная задержка погибшего плода или эмбриона является основной причиной возникновения синдрома мертвого плода. Это патологическое состояние, характеризующееся угнетением сократительной деятельности матки и гемостазиологическими нарушениями в организме матери [56].

Как правило, в I триместре в 75 % случаев сначала происходит гибель эмбриона и только потом могут наблюдаться явления угрозы прерывания беременности или выкидыш. Для невынашивания беременности характерно отсутствие каких-либо пролиферативных и метаболических процессов с участием клеточно-тканевых элементов плодного пузыря в связи с их далеко зашедшими дистрофическими и некробиотическими изменениями. Данная ситуация усугубляется ареактивностью матки, которая не отторгает погибший плод. Характерным клиническим признаком замершей беременности является

стертая картина субъективных проявлений нарушения беременности на фоне стабилизации размеров матки и их несоответствия сроку беременности [1].

По данным российских авторов [103] в ходе эксперимента доказано, что беременность у пациенток обследованных подгрупп протекала с различными осложнениями. При этом были выявлены нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся гиперагрегацией тромбоцитов, гиперкоагуляцией в плазменном звене гемостаза, а также появлением маркеров активации внутрисосудистого свертывания крови. Одной из причин нарушений была генетическая и приобретенная патология гемостаза, в том числе мутация MTHFR и гипергомоцистеинемия, которая была выявлена в контрольной группе, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й подгруппах соответственно в 6,7%, 63%, 50%, 43,3%, 56,7% случаев. Это позволило им рассматривать ГГЦ как один из важнейших факторов развития таких осложнений беременности как гестоз, преждевременные роды, СЗРП, ПОНРП [76].

По данным системных обзоров ГГЦ в более поздние сроки беременности может явиться причиной хронической плацентарной недостаточности и как результат - продолжительной гипоксии плода, внутриутробной гипотрофии, и рождения детей с низкой массой тела [63].

Авторами доказано [101], что повышенный уровень ГЦ в плазме крови беременных приводит к развитию гестоза и его уровень коррелирует с тяжестью гестоза. Длительное присутствие в крови ГЦ высокой концентрации может явиться одной из причин ангиопатии второй половины беременности, которая лежит в основе развития гестоза (нефропатия, преэклампсия и эклампсия). ГГЦ является одной из причин таких тяжелых врожденных патологий плода, как врожденные пороки сердца, анэнцефалия, не зарощение спинномозгового канала (*spina bifida*) и др. Гипергомоцистеинемия может приводить к развитию вторичных аутоиммунных реакций и осложнениям беременности. Следовательно, скрининговое определение ГЦ в крови у беременных может дать возможность прогнозировать развитие осложнений беременности и избежать тяжелых последствий [52].

Последствия развития ГГЦ во время беременности – привычная потеря плода, инфаркты и отслойка материнской части плаценты, гестозы, пороки внутриутробного развития плода (анэнцефалия, врожденные пороки сердца, не зарращение спинномозгового канала – *spina bifida*), хроническая плацентарная недостаточность, исходом которой являются внутриматочная задержка развития плода, хроническая гипоксия и возможная гибель плода [8].

Получение объективной информации о состоянии плода при наличии тех или иных осложнений беременности позволяет при эффективной терапии пролонгировать беременность до более или менее приемлемых сроков гестации (32—34 недель) [27,3].

Долго не был решен вопрос, необходимо ли проводить лечебные мероприятия при средних и тяжелых формах гестоза или ускорять родоразрешение. По данным Р.И. Шалиной, при средней тяжести гестоза (8—11 баллов по классификации Гоека в модификации Г.М. Савельевой) эффект от терапии был достигнут в 85% случаев, в 15% пришлось прервать беременность; при тяжелой форме (12 баллов и более) терапия была эффективной в 22% случаев, у 66% беременных успех поддерживался в процессе лечения, у 12% пришлось прервать беременность. При комплексной терапии плацентарной недостаточности и ВЗРП воздержаться от прерывания беременности до 32 нед. удалось у 70% пациенток, до 34—35 недель — у 54% [81].

Проблема тяжелых осложнений беременности, таких как острая и хроническая внутриутробная гипоксия, синдром задержки роста плода (СЗРП), остается актуальной до настоящего времени. Тяжесть состояния женщины, прогрессирование осложнений заставляют преждевременно прерывать беременность. Дети, рожденные раньше срока, нуждаются в интенсивной терапии и имеют разные осложнения [41].

В антенатальный период от врача поликлинического звена и стационара требуется тщательное мониторинговое наблюдение, как за состоянием беременной, так и за состоянием плода. С этой целью следует осуществлять кардиотокографию, ультразвуковое исследование, доплерометрию сосудов

системы мать—плацента—плод, амниоскопию, амниоцентез, кордоцентез. Огромное значение при этом имеют квалифицированная трактовка полученных данных и сопоставление их с акушерской ситуацией. Без этого возможны как недооценка объективной информации, так и гипердиагностика [74].

Таким образом, системный обзор литературных данных последних лет позволяет подчеркнуть огромную актуальность исследований в данном направлении и в дальнейшем необходимость изучения роли ГГЦ в развитии многочисленных осложнений беременности и огромных экономических затрат со стороны родственников и государства для вынашивания беременности, лечения и реабилитации новорожденных. При этом скрининговое обследование беременных групп риска на ГЦ позволит своевременно в ранние сроки беременности прогнозировать возможные осложнения и в будущем избежать тяжелых последствий [74].

1.4. Метаболизм гомоцистеина и роль гипергомоцистеинемии в развитии невынашивания беременности

В настоящее время проблема невынашивания беременности по своей социальной значимости занимает одно из ведущих мест в современном акушерстве и остается одной из важнейших проблем, так как влечет за собой не только демографические потери, но и нарушает репродуктивное, социальное и психологическое благополучие женщины [3].

По данным ученых [129], в 20-40% случаев причина привычной потери беременности остается до конца неясной, и значимую роль в ней занимают нарушения гемостаза и иммунитета.

Впервые связь между гомоцистеинурией и сосудистыми расстройствами описал Gibsonetal в 1964 году. В дальнейшем К. McCully доказал связь между повышенным уровнем гомоцистеина в крови ранним развитием атеросклероза [29].

По данным ряда авторов, одним из наиболее значимых маркеров невынашивания является гипергомоцистеинемия (ГГЦ), которая во время беременности приводит к таким осложнениям, как: привычная потеря плода, гестозы, плацентарная недостаточность, задержка развития плода [115].

Метаанализ клинических исследований последних лет свидетельствует о связи гипергомоцистеинемии с дефектами нервной трубки, с аномалиями передней брюшной стенки, почек, сердечно-сосудистой системы и хромосомными аномалиями [42].

Итак, гомоцистеин — это не входящая в состав белка серосодержащая аминокислота, метаболизм которой может осуществляться двумя путями: реметилированием и транссульфурированием [78].

При реметилировании гомоцистеин получает метильную группу и образует метионин. В одном (*de novo*), пути 5,10-метилентетрагидрофолат образуется из тетрагидрофолата и серина, редуцируется до 5-метилентетрагидрофолата в физиологически необратимой реакции, катализируемой метилтетрагидрофолатредуктазой (МТГФР). На следующем этапе метильная группа от 5-метилентетрагидрофолата переносится на Гц в реакции, которая катализируется В₁₂-зависимой метилтрансферазой. Альтернативный путь метилирования гомоцистеина осуществляется путем переноса метильной группы от бетаина и катализируется В₁₂-независимой метилтрансферазой — бетаингомоцистеинметилтрансферазой (БГМТ) [71].

Реакция с 5-метилтетрагидрофолатом имеет место во всех тканях, в то время как реакция с бетаином в основном осуществляется в печени и зависит от содержания холина в рационе. Наиболее вероятно, что вследствие ограниченной тканевой доступности БГМТ не способна осуществить значительную переработку Гц, в результате этого при врожденных или приобретенных повреждениях, затрагивающих В₁₂-фолатзависимые пути реметилирования, альтернативный путь превращения гомоцистеина в метионин невозможен для компенсации дефицита, вследствие чего развивается гипергомоцистеинемия. Прием бетаина пациентами улучшает их клиническое состояние [37].

Значительная часть метионина затем активируется АТФ и метионинаденозилтрансферазой и образует S-аденозилметионин (SAM), который является универсальным донором метильной группы для целого ряда акцепторов (норадреналин, гуанидинацетат, глицин, нуклеиновые кислоты, гормоны и др.). Побочным продуктом этих реакций метилирования является SAM-S-аденозилмоноцистеин, впоследствии гидролизирующийся SAM-гидролазой. За счет этого идет регенерация Гц, и он становится способным начать новый цикл передачи метильной группы [72].

В процессе транссульфурирования Гц конденсируется с серином для образования цистатионина в необратимой реакции, катализируемой пиридоксаль-5-фосфатсодержащим ферментом цистатионин-β-синтетазой (ЦБС). Цистатионин гидролизуется вторым пиридоксаль-5-фосфатсодержащим ферментом — γ-цистатиотиназой с образованием цистеина и кетобутирата [145].

Избыток цистеина окисляется в таурин и неорганические сульфаты или экскретируется с мочой. Таким образом, в дополнение к синтезу цистеина, в процессе транссульфурирования эффективно катаболизируется избыток Гц, не востребованный для переноса метильной группы и являющийся источником сульфата для синтеза гепарина, гепарансульфата и хондроитинсульфата [126].

Гомоцистеин не является нормальной составляющей рациона; единственным его источником является метионин. В печени приблизительно половина объема метионина, вступающего в метиониновый цикл, подвергается реметиливанию, в то время как другая половина вступает в необратимый процесс синтеза цистеина в ходе реакции транссульфурирования [134].

Ключевую роль в регуляции потока Гц играет SAM (S-аденозилметионин), который направляет его на реметилирование или транссульфурирование путем взаимодействия с МТГФР, ЦБС и БГМТ. Когда внутриклеточная концентрация SAM высока, ЦБС адекватно активируется, и Гц подвергается транссульфурированию. И наоборот, оба пути реметилирования ингибируются SAM. Регуляция метаболизма метионина также осуществляется тканевым

уровнем ферментов индивидуума, индукцией их синтеза гормонами и поступлением метионина с пищей [131].

За счет реакции реметилирования и транссульфурирования поддерживаются низкие внутриклеточные концентрации Гц, являющегося потенциально цитотоксической серосодержащей аминокислотой. Нарушения этих реакций приводят к выходу и накоплению гомоцистеина в крови, а также в межклеточных жидкостях, а поскольку он плохо элиминируется даже здоровыми почками, это создает серьезную опасность — повышение его концентраций в крови и возникновение тромботических осложнений [73].

Описанные основные пути метаболизма Гц однозначно указывают на лекарственные способы снижения его повышенной концентрации: витамины В₁₂ (реметилирование) и В₆, бетаин (транссульфурация), фолиевая кислота как источники метильных групп [71, 142, 148, 132].

Появились сообщения, что снижение концентрации Mg²⁺(o) при гипергомоцистеинемии существенно ухудшает не только внутриклеточный ионный баланс Mg²⁺(i) эндотелиоцитов, но и ухудшает передачу метильных групп витамина В₆. Для поддержания нормального уровня Mg²⁺(o) в крови, а, следовательно, по закону градиента, и внутриклеточного Mg²⁺(i) целесообразно назначение магнийсодержащих препаратов. Наиболее сложными для медикаментозной коррекции, но очень распространенными причинами гипергомоцистеинемии являются врожденные дефекты (мутации) ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина [95, 114].

В результате мутации ферменты не могут полноценно участвовать в трансметилирующем и транссульфурирующем обезвреживании гомоцистеина. Наследственное нарушение (НН) молекулярной структуры и активности ферментной транссульфурации или реметилирования, аминокислотная замена может привести или к полной утрате ферментной активности белка, или к тем или иным его изменениям [114].

К настоящему времени обнаружены 17 вероятных точечных мутаций этого гена, наиболее частыми из которых являются G919⇒A; T833⇒C; C341⇒T. Такие

мутации могут приводить к синтезу фермента со сниженным сродством к пиридоксальфосфату, серину и гомоцистеину либо фермента, более термолабильного, чем “дикая” форма фермента [17].

Пациенты-гомозиготы более подвержены генной метаморфозе, вследствие чего у них выше уровень Гц в плазме крови. Имеются данные, что до 50% случаев НН(е) выявляется только после нагрузки метионином, что свидетельствует о высокой частоте именно данного генетического повреждения. По гомозиготным нарушениям мутация фермента МТГФР — более часто встречающийся (и в 3 раза более сильный) фактор риска повреждения кровеносных сосудов, чем гомозиготный дефект ЦБС [54].

К настоящему времени выявлено 9 различных мутаций данного гена. Наиболее изучена мутация С677⇒Т, которая приводит к замене аланинового остатка на валиновый в молекуле белка МТГФР, что делает мутационный белок чувствительным к температуре и понижает удельную активность. Необходимо заметить, что фенотипическое проявление рассмотренных наследственных дефектов во многом определяется взаимодействием с витаминами группы В и фолатами [65].

Более экзотическая — ятрогенная причина увеличения в крови Гц состоит в блокировке передачи метильных групп на Гц вследствие снижения уровня сывороточного фолата и витаминов группы В под действием лекарственных препаратов большого ряда. Эти вещества в большинстве случаев угнетают индукцию микросомальных печеночных ферментов системы Р450, разрушают и замедляют превращение Гц в метионин. К таким препаратам, иногда назначаемым и беременным, относятся антиконвульсанты, применяемые при эпилептических припадках, некоторые антибиотики (например, циклоспорин), а также метотрексат и другие лекарственные средства. При ГГЦ наблюдается активация всех компонентов гемостаза: сосудистой стенки, тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев [101, 147, 136, 149].

В условиях нормальных и умеренных уровней Гц эндотелиальные клетки модулируют его неблагоприятные эффекты путем превращения в S-NO-

гомоцистеин с помощью эндотелий продуцируемого релаксирующего фактора (ЭПРФ), являющегося, по последним данным, оксидом азота или близким к нему S-нитрозотиолом. При ГГц эндотелий не способен продолжительно поддерживать адекватную продукцию ЭПРФ, что приводит к недостаточности его синтеза. Эта недостаточность лежит в основе окислительного стресса-активации нуклеарного фактора каппа-B (nfk-b) — противовоспалительного фактора транскрипции и экспрессии стрессзависимых генов [17].

Неферментативные окислительно-восстановительные реакции, лежащие в основе развития окислительного стресса при НН(е) облегчают образование гомоцистеина, смешанных дисульфидов Н(е) и Н(е)-тиолактона. В процессе окисления сульфгидрильных групп образуются перекисные ионы (O_2) и H_2O_2 , которые инициируют перекисное окисление липидов. Перекисное окисление липидов в свою очередь уменьшает гидрофобность липидов, приводит к образованию ковалентных связей между молекулами липидов и белков, вызывает повреждение липидных и белковых компонентов мембран, а также мембраносвязанных ферментов [138].

Увеличение в крови содержания Гц приводит к снижению продукции сульфатированных гликозаминогликанов (мукополисахаридов), активирующих плазменную липопротеидлипазу, вследствие чего в мембранах повышается содержание ЛПНП и ЛПОНП, что в совокупности с прямым активирующим действием на ДНК гладких мышечных клеток субэндотелия снижает эластичность внутрисосудистой выстилки. По данным S. Guba и соавт., совокупность этих воздействий усиливает рост гладких мышечных клеток сосудов в сочетании с ингибированием роста эндотелиальных клеток [127].

Гомоцистеин вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты, что приводит к повышению адгезии и агрегации тромбоцитов вследствие увеличения высвобождения тромбоксана A_2 в тромбоцитах, подавления синтеза простаглицлина в эндотелиоцитах, увеличения на эндотелии vWF (фактор фон Виллебранда), а также повышения чувствительности тромбоцитов к АДФ

(угнетение экто-АДФазы) и тромбину (ускорение мобилизации арахидоната из липидов мембраны) [147].

Помимо тромбоцитов и эндотелиоцитов, Гц в равной степени изменяет функции других клеток организма. В условиях повреждения тромбоцитов (тучных клеток) за счет уменьшения выработки гепарина снижается активность ангиотензина III (АТ III), что способствует гиперкоагуляции, так как ослабляется прессорное воздействие на факторы свертывания крови, относящиеся к сериновым протеазам. В руководстве по гемостазу R. Spaethe константы связывания факторов свертывания (К) расположены в следующем порядке: К1-АТIII-фIIa, К2-АТIII-фХа, К3-АТIII-фIXa, К4-АТIII-фXIa, К5-АТIII-фXIIa, К6-АТIII-VIIa, К7-АТIII-плазминоген [125].

При выраженной ГГц определяется повышенная активность фактора XII, что не удивительно, так как его константа связывания антитромбином занимает лишь 5-е место [137].

Гц усиливает выработку тканевого фактора макрофагами путем повышения скорости синтеза его мРНК, а также путем угнетения тканевого активатора ингибитора плазминоген [72]. Гц в больших концентрациях угнетает синтез тромбомодулина, без которого тромбин не образует комплекса, активирующего белковые антикоагулянты ПС и ПS, те в свою очередь не снижают активности факторов V и VIII [55].

Следовательно, Гц в повышенных концентрациях оказывает склерозирующее и тромбообразующее воздействие на сосуды [11].

Таким образом, определение содержания гомоцистеина у беременных может явиться дополнительным способом оценки метаболических процессов в период гестации [61]. Полученные данные свидетельствуют о важной роли ГГЦ, как одного из наиболее значимых маркеров невынашивания беременности и с учетом полной не изученности данной проблемы в Кыргызской Республике, представляется важным проведение исследований, направленных на снижение репродуктивных потерь.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

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

Исследование проводилось согласно с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации от 1964 года, план исследования был одобрен этическим комитетом МЗ КР протокол № 6 от 30.05.2018 г.

В соответствии с поставленными задачами на первом этапе исследования проведено поперечное когортное ретроспективное исследование. Сплошным методом изучены данные в абсолютных цифрах из годовых отчетов клинического родильного дома НЦОМид 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. Уровни динамического ряда представлены абсолютными цифрами и относительными величинами ($P \pm m_p$), за основание при расчете относительных величин выбрано - 100. При расчете показателей базисным был выбран 2013 год ($У_1$). 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). Абсолютный прирост – разность между последующим и предыдущим уровнями (абс. прирост = $У_n - У_{n-1}$). Темп прироста (убыли) – отношение абсолютного прироста (снижения) каждого последующего уровня к предыдущему уровню, принятому за 100% (темп прироста = показатель роста (убыли) – 100%). Показатель роста

(убыли) – отношение каждого последующего уровня ряда к предыдущему, принятому за 100% (показатель роста = $(Y_n / Y_{n-1}) \cdot 100\%$). Коэффициент наглядности – отношение каждого уровня ряда к одному из них, принятому за 100% (показатель наглядности = $(Y_n / Y_1) \cdot 100\%$). Значение 1% - какая величина прироста приходится на 1% (Значение 1% прироста = $(\Delta P_n / T P_n) \cdot 1\%$, где ΔP_n – абсолютный прирост каждого последующего ряда, $T P_n$ – темп прироста). Для выявления основной тенденции развития явления использованы метод укрупнения интервалов и расчет скользящей средней (по формуле средней арифметической за 3 года).

Для оценки достоверности разности числовых значений относительных показателей произведено вычисление критерия достоверности (χ^2 и доверительного коэффициента t-критерий Стьюдента) рекомендуемого Черновой Н.Е. (2006) при проведении медико-социальных исследований по формуле $t = \frac{P_2 - P_1}{m \text{ разн}}$, при $t=3,2$ вероятность различий равна 99,9% или достоверность различий равна $<0,001$.

Краткосрочный прогноз до 2020 года был рассчитан с помощью уравнения парной линейной регрессии, параметры уравнения вычислены с помощью метода наименьших квадратов, по формуле: $y=at+b$. Для создания модели ориентировочного прогноза была использована компьютерная система МАТЛАБ, с помощью которой на основе оценки тенденции и цикличности найдены коэффициенты линейной зависимости, при которых функция двух

переменных a и b $F(a, b) = \sum_{i=1}^n (y_i - (ax_i + b))^2$ принимает наименьшее значение. То есть, при данных a и b сумма квадратов отклонений экспериментальных данных от найденной прямой будет наименьшей. Таким образом, решение примера сводилось к нахождению экстремума функции двух переменных. Для вывода формул нахождения коэффициентов была составлена и решена система из двух уравнений с двумя неизвестными. Найдены частные производные

функции $F(a, b) = \sum_{i=1}^n (y_i - (ax_i + b))^2$ по переменным a и b , которые приравнены к нулю.

$$\begin{cases} \frac{\partial F(a, b)}{\partial a} = 0 \\ \frac{\partial F(a, b)}{\partial b} = 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} -2 \sum_{i=1}^n (y_i - (ax_i + b))x_i = 0 \\ -2 \sum_{i=1}^n (y_i - (ax_i + b)) = 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} a \sum_{i=1}^n x_i^2 + b \sum_{i=1}^n x_i = \sum_{i=1}^n x_i y_i \\ a \sum_{i=1}^n x_i + nb = \sum_{i=1}^n y_i \end{cases}$$

Полученная система уравнений была решена методом Крамера и получены формулы для нахождения коэффициентов по методу наименьших квадратов (МНК).

$$\begin{cases} a = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - \sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{n \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2} \\ b = \frac{\sum_{i=1}^n y_i - a \sum_{i=1}^n x_i}{n} \end{cases}$$

При данных a и b функция $F(a, b) = \sum_{i=1}^n (y_i - (ax_i + b))^2$ принимала наименьшее

значение. Формула для нахождения параметра a содержит суммы

$\sum_{i=1}^n x_i$, $\sum_{i=1}^n y_i$, $\sum_{i=1}^n x_i y_i$, $\sum_{i=1}^n x_i^2$ и параметр n - количество экспериментальных лет.

Значения этих сумм рекомендуется вычислять отдельно. Коэффициент b находился после вычисления a .

Качество полученного уравнения проверено: значимостью коэффициентов a и b 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.

Эмпирическое корреляционное отношение (η) оценивалось по шкале Чеддока:

0,1< η <0,3 – слабая;

0,3< η <0,5 – умеренная;

0,5< η <0,7 – заметная;

0,7< η <0,9 – высокая;

0,9< η <1,0 – весьма высокая

Ранговая значимость вычислялась коэффициентом ранговой корреляции

Спирмена по формуле:
$$p = 1 - \frac{\sum 6d^2 + A + B}{n^3 - n}$$
.

2.2. Предмет исследования

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

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

Единицей исследования явилась беременная женщина.

Критерии включения: беременные женщины с невынашиванием беременности в анамнезе.

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

Группа контроля: условно здоровые беременные женщины.

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.

Из историй родов форма (096/у от 10.09.2002 г. № 375) и индивидуальных карт беременной и родильницы форма (111/у от 25.03.2013 г. №134) полученные данные регистрировали в специально разработанную автором карту исследования.

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

Лабораторная диагностика включала:

1. Анализ периферической крови - для исследований использовался гематологический анализатор SISMUX-500. Подсчёт лейкоцитарной формулы производился с помощью иммерсионной системы микроскопа с увеличением Ч630, для регистрации клеток при подсчёте лейкоцитарной формулы использовался счётчик лабораторный СЛ-1.

Основными этапами выполнения общего анализа крови были: взятие материала; приготовление мазков крови; проведение анализов на гематологическом анализаторе; фиксация мазков крови; окраска мазков крови; подсчёт лейкоцитарной формулы.

2. Клинический анализ мочи включал оценку физико-химических характеристик мочи и микроскопию осадка, оценка физических свойств мочи, таких как запах, цвет, мутность проводился органолептическим методом.

3. Методы исследования системы гемостаза. Исследование системы гемостаза включало в себя следующие методы: определение концентрации фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбопластинового времени и протромбинового индекса, тромбоэластографическое исследование крови (ТЭГ) с оценкой хронометрической и структурной коагуляции; определение количества тромбоцитов в периферической крови, агрегации тромбоцитов при стимуляции растворами аденозинфосфата (АДФ).

4. ПЦР исследование (полимеразная цепная реакция) для выявления скрытых инфекций и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Определение возбудителей ИППП проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материал для ПЦР забирали из цервикального канала и уретры. При выявлении вида возбудителя заболевания методом ПЦР в ряде случаев определяли титры антител различных классов (IgM и IgG).

5. Определение уровня гомоцистеина в плазме крови определяли методом жидкостной хроматографии под высоким давлением с последующей электрохимической детекцией (HPLC) по методике LA. Smolin., J.A. Shneider (1998), была применена модификация методики электрохимической детекции. Использовали изократический высокоэффективный хроматограф Marathon II, имеющий двойную стекло-углеродную ячейку BAS TL-5 (США) и электрод сравнения Ag/AgCl RE-4, а также колонку «Диабонт С-16Т» фирмы «Элсико» (РФ). Регистрацию хроматограмм и их обработку проводили с использованием компьютерной программы «Мультихром 139» («Ampersand»). При этом площадь зарегистрированного пика рассчитывали компьютером и автоматически записывали в нижней части хроматограммы. Кратность величины площадей среднестатистической величины стандартного пика при введении раствора 10мкг/л гомоцистеина позволяет устанавливать концентрацию гомоцистеина в определяемом образце.

Для выявления мутаций в генах фолатного цикла первоначально выделяли ДНК из периферической крови (методом Lindblom B., Holmlund G., 1988). Концентрацию ДНК определяли спектрометрически, после чего проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР), продукты которой анализировали электрофорезом в 3% агарозном геле с использованием стандартного трисацетатного буфера (Патрушев Л.И. и соавт., 1993), выявляли гомозиготные и гетерозиготные мутации. Определение генетических полиморфизмов проведено методом ПЦР диагностики (аллель-специфической полимеразной цепной реакции) с детекцией результатов в режиме реального времени.

Параллельно с лабораторным исследованием проводилось *инструментальное исследование - УЗИ* - исследование проводилось аппаратом Medison Sono ACEx8. Ультразвуковое сканирование органов малого таза проводили абдоминальным и вагинальным датчиками, дважды, с целью контроля развития беременности (в сроках 11-13 недель +6 дней и 20-21 недель).

Статистическую обработку цифровых показателей проводили после предварительного анализа всех параметров, полученных в процессе исследования. Все количественные характеристики изученных показателей были обработаны методами статистического анализа на компьютере IBM-Р166 с использованием стандартного пакета программ.

Для оценки степени влияния воздействия предикторов на развитие невынашивания беременности были изучены причинно-следственные связи и истинное влияние фактора риска на развитие исхода.

Методика оценки проводилась путем расчета показателей:

- OR – отношение шансов – для количественного описания тесноты связи фактора риска к развитию невынашивания беременности, статистически значимо достоверным считался $OR > 1$.
- RR – относительный риск – для выявления воздействия изучаемого фактора на исход по отношению к контрольной группе, статистически значимым являлся $RR > 1$.

- AR – атрибутивный (добавочный) риск – для выявления меры воздействия обусловленной изучаемым фактором на исход, которую можно предотвратить, при устранении воздействия фактора (%).

- EF - этиологическая доля – для определения меры причастности и степени обусловленности фактора риска (%) (табл. 2.1).

Таблица 2.1 - Степени обусловленности фактора риска

Степень	RR	EF, %	p
Нулевая (отсутствует)	$0 < RR \leq 1$	-	$> 0,05$
Малая	$1 < RR \leq 1,5$	менее 33	$< 0,05$
Средняя	$1,5 < RR \leq 2$	33-50	$< 0,05$
Высокая	$2 < RR \leq 3,2$	51-66	$< 0,01$
Очень высокая	$3,2 < RR \leq 5$	67-80	$< 0,001$
Почти полная	$RR > 5$	81-100	$< 0,001$

Кроме того, 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 фоливо-дефицитными состояниями (табл. 2.2).

Таблица 2.2 – Изучаемые гены фолатного цикла

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

Интерпретация результатов анализов представлена в табл. 2.3, в которой описаны: функции генов; ко-факторы, необходимые для превращения гомоцистеина; комбинация возможных генотипов; частота встречаемости данных генотипов в общей популяции; аллели/нуклеотиды выступающие заменой основания, приводящие к замене аминокислоты в ферменте и снижению ее биохимических свойств; ассоциированные проявления, которые возникают при замене нуклеотидов.

Таблица 2.3 – Интерпретации генетического тестирования полиморфизма генотипов фолатного цикла

Ген	Функция	Ко-фактор	Генотипы	Частота	Аллель	Ассоциированные проявления
MTHFR	Кодирует белок MTHFR (внутриклеточный фермент), участвующий в превращении гомоцистеина в метионин.	В6, В12, фолиевая кислота	C/C	50%	T	Снижение активности фермента до 30% от исходного, является фактором риска гепергомоцистеинемии
			C/T	38%		
			T/T	12%		
			A/A	56%	C	
			A/C	28%		
			C/C	4%		
MTR	Кодирует цитоплазматический фермент метионинсинтазу. Катализирует повторное метилирование гомоцистеина с образованием метионина	Кобаламин (предшественник В ₁₂), фолиевая кислота	A/A	77%	G	
			A/G	21%		
			G/G	2%		
MTRR	Кодирует цитоплазматический фермент метионинсинтазаредуктазу (MCR), участвующую в синтезе белка и большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы, обратном превращении гомоцистеина в метионин.	В ₁₂ , фолиевая кислота	A/A	58%	G	
			A/G	36%		
			G/G	6%		

В табл. 2.4 представлена информация о сокращенных обозначениях выявленных наборов носительства нуклеотидов.

Таблица 2.4 – Сокращенное обозначение носительства набора нуклеотидов в генах MTHFR, MTR и MTRR

Аббревиатура	Полиморфизм	Генотипы	Сокращенное обозначение
MTHFR	C677T (A222V)	C/C	«-/-»
		C/T	«-/+»
		T/T	«+/+»
	A198C (E429A)	A/A	«-/-»
		A/C	«-/+»
		C/C	«+/+»
MTR	A2756G (D919G)	A/A	«-/-»
		A/G	«-/+»
		G/G	«+/+»
MTRR	A66G (I22M)	A/A	«-/-»
		A/G	«-/+»
		G/G	«+/+»

В зависимости от носительства набора нуклеотидов в полиморфных 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 было проведено рандомизированное когортное неослепленное проспективное исследование, объектом исследования стали 278 беременных женщин, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) – 128 женщины 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 эндокринной патологии проведена решением консилиума с привлечением врачей смежных специальностей.

Проведено обследование супружеских пар на ИППП методом ПЦР и ИФА диагностики и их совместное лечение.

На этапе прегравидарной подготовки и в течение всей беременности женщинам с репродуктивными потерями был назначен прием фолиевой кислоты в дозе 4 мг в сутки.

Для профилактики анемия был назначен прием элементарного железа 60 мг в сутки и гипотиреоза - калий йодид 200 мг в сутки.

При индуцированной беременности продолжен прием натурального прогестерона в дозе 20 мг до 20 недель гестации.

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 (табл. 2.6):

- PCK – риск исходов в контрольной группе, по формуле $PCK = a / (a+b)$, %.
- PCO – риск исходов в группе вмешательства, по формуле $PCO = c / (c+d)$, %.
- RR – относительный риск, по формуле $RR = PCK / PCO$.
- CEER – снижение абсолютного риска, по формуле $CEER = PCK - PCO$, %.
- CRR – снижение относительного риска, по формуле $CRR = PCK - PCO / PCK$, %, больше 50% - соответствует значимому клиническому эффекту.
- OR – отношение шансов, по формуле $OR = (a / b) / (c / d) = ab / cd$, статистически значимо достоверным считается $OR > 1$.

Таблица 2.6 – Оценка клинических исходов профилактической терапии

Группы	Исход		Всего	
	Желательный	Нежелательный	Абс.	%
Контрольная	a	b	a+ b	
Основная (группа вмешательства)	c	d	c + d	

Для оценки социальной эффективности был рассчитан интегральный показатель эффективности QALY (quality adjusted life years) – 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 (m_p), доверительных интервалов и дисперсии. При межгрупповых сравнениях применяли методы непараметрической статистики (Критерий Манна-Уитни). Оценка влияния пошаговых переменных проведена дискриминантным анализом. Для оценки достоверности разности числовых значений относительных показателей произведено вычисление критерия достоверности (χ^2 и доверительного коэффициента t-критерий Стьюдента) рекомендуемого Черновой Н.Е. при проведении медико-социальных исследований по формуле $t = \frac{P_2 - P_1}{m_{\text{разн}}}$, при $t=3,2$ вероятность различий равна 99,9% или достоверность различий равна $<0,001$. В качестве значений вероятности безошибочного прогноза были выбраны критерии статической значимости ошибки – менее 5% двусторонняя ($p < 0,05$), при 95% доверительном интервале, и статистической мощности – 80%-я мощность. Ранговая значимость вычислялась коэффициентом ранговой корреляции Спирмена по формуле: $p = 1 - \frac{\sum 6d^2 + A + B}{n^3 - n}$, для описания линейной связи количественных признаков использовали коэффициент корреляции Пирсона.

Для проведения статистической обработки полученных данных использован доступный в он-лайн-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

Анализируя частоту невынашивания беременности, по обращаемости в клинический родильный дом Национального центра охраны материнства и детства МЗ КР за период с 2013 года по 2017 год следует отметить, что за данный период динамический ряд имеет тенденцию к снижению в 0,8 раз. Если в 2013 году было зарегистрировано в абсолютных числах 1382 эпизода невынашивания беременности, то к 2017 году произошло снижение до 1045 случаев. Метод скользящей средней позволил наглядно выявить плавное снижение до 2016 года в 0,8 раз. Однако в 2017 году динамика снижения меняется и отмечается незначительное увеличение данной патологии (рисунок 3.1).

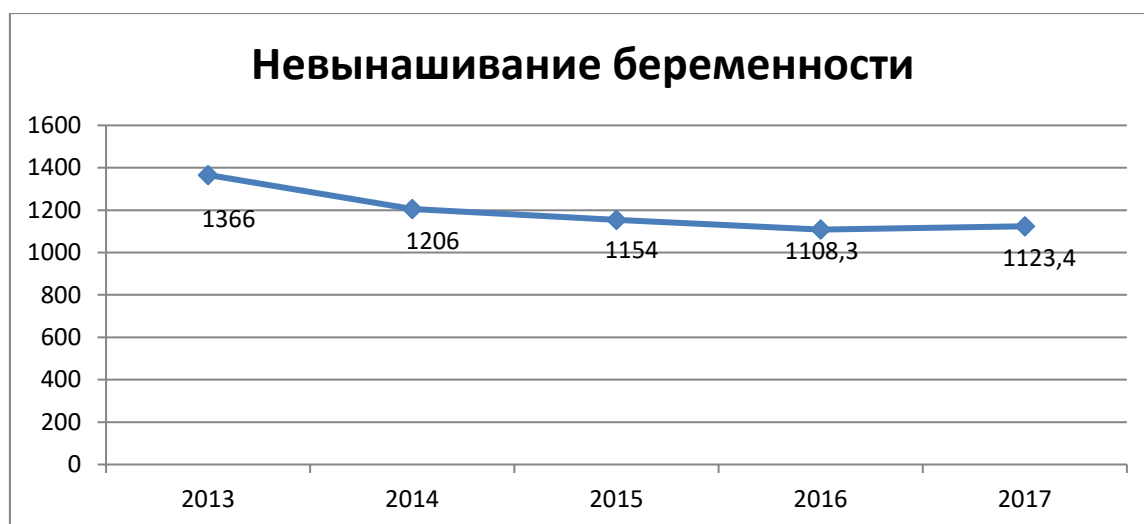


Рисунок 3.1 - Уровень невынашивания беременности по обращаемости в КРД НЦОМид за период 2013-2017 гг., рассчитанный методом скользящей средней (абс.).

В табл. 3.1 представлены данные по доле невынашивания беременности к общему количеству родов. Изначально в 2013 году на долю невынашивания беременности приходилось 34,6% из общего числа родов, именно на этот год приходится самый высокий показатель, далее наглядно представлена динамика убывания до 2015 года (22,9%) в 0,7 раз и последующий рост в 2016 году до 25,7%. В 2017 году отмечается снижение данного показателя до 19,6% в сравнении с 2013 годом отмечается снижение в 0,6 раз. Если в 2013 году каждая третья беременность была прервана из-за невынашивания, то уже к 2017 году идет снижение показателя и данная патология отмечается у каждой пятой женщины.

Таблица 3.1 – Невынашивание беременности всего в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Абсолютные цифры	% к родам	$P \pm m_p$ (на 1 тыс. родов)	Метод укрупнения интервала	Метод скользящей средней
2013	1382	34,6	$345,9 \pm 7,5$	1282,0	1366,0
2014	1182	27,5	$275,3 \pm 6,8$		1206,0
2015	1054	22,9	$229,1 \pm 6,2$	1140,0	1154,0
2016	1226	25,7	$257,1 \pm 6,3$		1108,3
2017	1045	19,6	$195,8 \pm 5,4$	1045,0	1123,4

Расчет относительного показателя на 1 тыс. родов, подтверждает высокий уровень встречаемости данной патологии среди женщин Кыргызской Республики, обратившихся в организацию третичного уровня здравоохранения за специализированной медицинской помощью по поводу невынашивания беременности.

При анализе тенденции невынашивания беременности с помощью метода укрупнения интервала нами доказано снижение показателя за весь исследуемый период.

Далее нами проведен анализ динамического ряда (табл. 3.2) невынашивания беременности. Из полученных данных следует, что абсолютная убыль отмечалась во все годы, кроме 2016 года, когда абсолютный прирост составил 172,0.

Таблица 3.2 – Невынашивание беременности всего в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Абсолютные цифры	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель наглядности, %	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %	Значение 1% прироста
2013	1382	-	100,0	-	-	-
2014	1182	-200,0	85,5	85,5	-14,5	13,8
2015	1054	-128,0	76,3	89,2	-10,8	11,9
2016	1226	172,0	88,7	116,3	16,3	10,6
2017	1045	-181,0	75,6	85,2	-14,8	12,2

Показатель наглядности позволил установить, что самый высокий уровень невынашивания беременности приходится на 2013 год, тогда как в последующие годы отмечается снижение случаев невынашивания до 2017 года в 0,8 раз.

Темп роста позволил выделить 2016 год, как единственный год с положительным значением (16,3), все остальные годы характеризуются плавной динамикой снижения.

Далее в табл. 3.3 представлена информация о структуре невынашивания беременности. Из полученных данных следует, что всего за анализируемый период из общей доли невынашивания беременности первое ранговое место приходится на срок 6-12 недель – 42,6% случаев, второе место на срок 28-36⁺⁶

недель (25,3%), на третьем ранговом месте 13-21 недели (15,3%), четвертое место приходится на срок 1-5 недель (8,6%) и последнее ранговое место занимает срок беременности 22-27 недель (8,2%).

Таблица 3.3 – Структура невынашивания беременности в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Сроки прерывания беременности										Всего	
	1-5 недель		6-12 недель		13-21 недель		22-27 недель		28-36 ⁺⁶ недель			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2013	115	8,3	614	44,5	202	14,6	91	6,6	360	26,0	1382	100,0
2014	94	8,0	565	47,8	154	13,0	99	8,4	270	22,8	1182	100,0
2015	82	7,8	404	38,3	189	17,9	100	9,5	279	26,5	1054	100,0
2016	108	8,8	445	36,3	191	15,6	92	7,5	390	31,8	1226	100,0
2017	106	10,1	483	46,2	164	15,7	102	9,8	190	18,2	1045	100,0
Всего	505	8,6	2511	42,6	900	15,3	484	8,2	1489	25,3	5889	100,0

При этом следует отметить, что процентное соотношение невынашивания беременности сохраняется и в разрезе лет, т.е. за весь анализируемый период ранговые места сохраняются (рисунок 3.2).

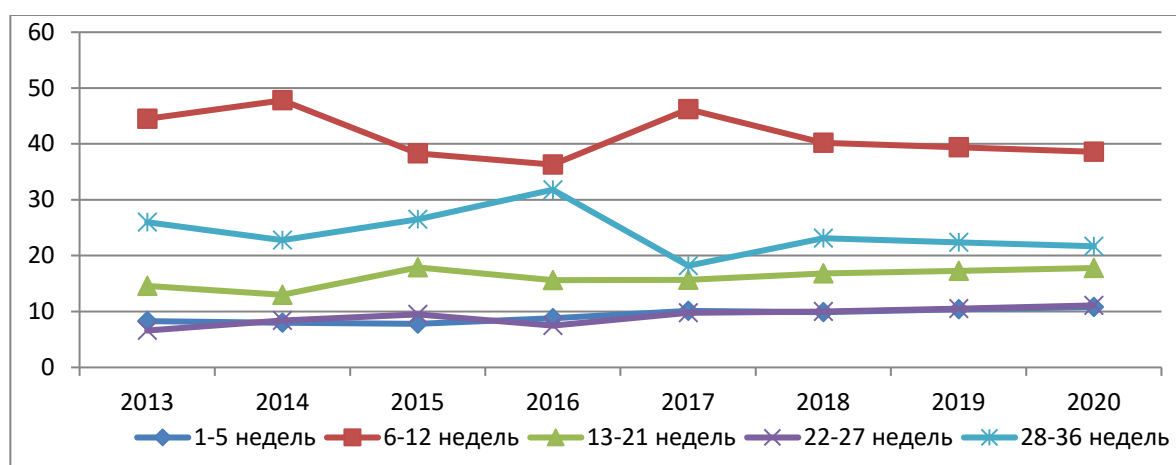


Рисунок 3.2 - Краткосрочный прогноз невынашивания беременности до 2020 года (%).

При этом если в абсолютных числах количество спонтанных прерываний беременности в сроке 1-5 недель за анализируемый период снижается с 115 случаев в 2013 году до 106 случаев к 2017 году, то в структуре невынашивания беременности данная патология, занимая четвертое ранговое место имеет тенденцию роста с 8,3% в 2013 году до 10,1% к 2017 году, рост на 1,8%. Низкий уровень прерываний беременности в сроке 1-5 недель видимо объясняется тем, что беременность в эти сроки остается зачастую не распознанной и редко является показанием к госпитализации в стационар.

Невынашивание беременности в сроке 6-12 недель в структуре занимает первое ранговое место и является самой частой причиной обращения женщин в стационар (рис. 3.2), т.е. каждая вторая женщина, обратившаяся в акушерский стационар, имела данную патологию. Общая тенденция в абсолютных числах данной нозологии имеет динамику снижения в сравнении с 2013 годом. Однако в процентном соотношении доли в структуре невынашивания отмечается рост данной нозологии за анализируемый период на 1,7%, учитывая полученные данные необходимо продолжить исследования в данной группе женщин для выявления факторов риска развития данной патологии для разработки мероприятий прогнозирования и профилактики.

В абсолютных числах динамика прерываний беременности в сроке 13-21 недель неоднозначна с периодами всплеска и падения, однако в сравнении с 2013 годом, когда было зарегистрировано 202 случая невынашивания к 2017 году идет снижение до 164 случаев в год. При этом в соотношении доли тенденция аналогична в структуре невынашивания, с периодами роста и снижения уровня. Однако динамика в процентном соотношении, в общем, имеет тенденцию роста, так на 2013 год приходилось 14,6%, а уже к 2017 году доля данной патологии составила 15,7%.

Ярко выраженная динамика роста случаев прерывания беременности и в абсолютных цифрах, и в доле невынашивания характерна для срока 22-27 недель. В 2013 году было зарегистрировано 91 случаев прерывания, а в 2017 году 102

случая в год. Рост отмечается за весь анализируемый период и в процентном соотношении, так в 2013 году показатель составил 6,6% с последующим ростом до 2017 года до 9,8%, т.е. на 3,2%. Учитывая, что Кыргызстан с 2005 года перешел на критерии живорожденности, рекомендованные ВОЗ, данная патология вносит существенный вклад в показатели эффективности работы акушерских стационаров и требует значительных финансовых затрат на выхаживание новорожденных.

Анализируя динамику прерывания беременности в сроке 28-36 недель следует обратить внимание, что данная патология в структуре невынашивания беременности занимает второе ранговое место. При этом изначально высокий уровень данной патологии в 2013 году (360 случаев) имел тенденцию снижения в 2014 году (270 случаев) на 0,7%, незначительный рост в 2015 году (279 случаев) и пик роста в 2016 году (390 случаев), который превысил количество 2013 года с последующим статистически значимым снижением в 2017 году (190 случаев) в 2 раза, $p < 0,001$. Структура данной патологии за анализируемый период повторяет абсолютные числа, происходит снижение на 1,4% данной патологии к 2017 году. В среднем у каждой четвертой женщины беременность была прервана в этом сроке, что, несомненно, является важным результатом, полученным в ходе исследования, т.к. для неонатологов актуальным остается вопрос своевременного оказания специализированной медицинской помощи новорожденным данной категории женщин с расчетом объема финансовых затрат на всех этапах выхаживания.

Далее в исследовании проведен анализ динамического ряда частоты репродуктивных потерь в различные сроки гестации. Невынашивание беременности в сроке 1-5 недель за период с 2013 года по 2017 год имеет неоднозначную тенденцию (табл. 3.4). В 2013 году зарегистрировано 115 случаев прерывания беременности в этом сроке и до 2016 года отмечается выраженная динамика снижения, до 82 случая, зарегистрированных в 2015 году. Однако в 2016 году обратилось в стационар 108 женщин по поводу прерывания беременности. В процентном соотношении к родам динамика повторяет

абсолютные цифры. Так в 2013 году показатель составил 2,9%, а уже к 2017 году был равен 2,0%. Метод укрупнения интервала выявил, что в 2015-2016 года отмечается снижение обращений с данной патологией, но для 2017 года характерно увеличение показателя до 106,0 обращений и данный показатель выше базового 2013 года. С помощью метода скользящей средней установлено, что идет плавное снижение обращений по поводу спонтанного аборта до 2015 года включительно и дальнейший подъем обращений до 2017 года. Данный анализ позволил выявить цикличность процесса и цикл для невынашивания беременности в сроке 1-5 недель составляет 3 года.

Таблица 3.4 – Невынашивание беременности в сроке от 1 недель до 5 недель в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Абсолютные цифры	% к родам	$P \pm m_p$ (на 1 тыс. родов)	Метод укрупнения интервала	Метод скользящей средней
2013	115	2,9	$28,8 \pm 2,6$	104,5	113,0
2014	94	2,2	$21,9 \pm 2,2$		97,0
2015	82	1,8	$17,8 \pm 2,0$	95,0	94,7
2016	108	2,3	$22,7 \pm 2,2$		98,7
2017	106	2,0	$19,9 \pm 1,9$	106,0	112,2

Далее нами произведен расчет показателей динамического ряда (табл. 3.5), из которого следует, что показатель абсолютного прироста выделяет 2016 год, как год с положительной динамикой (26,0). Показатель наглядности демонстрирует, что наивысший уровень обращений по поводу прерывания беременности в этом сроке приходился на 2013 год, далее снижении показателя в течении 2-х лет и повторный подъем в 2016 году с последующим снижением. С помощью показателя наглядности подтвержден цикл 3 года, характерный для данной патологии. Показатели роста, темп роста и значение 1% прироста также выделяют 2016 год, как год с положительной динамикой.

Таблица 3.5 – Невынашивание беременности в сроке от 1 недель до 5 недель в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Абсолютные цифры	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель наглядности, %	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %	Значение 1% прироста
2013	115	-	100,0	-	-	-
2014	94	-21,0	81,7	81,7	-18,3	1,1
2015	82	-12,0	71,3	87,2	-12,8	0,9
2016	108	26,0	93,9	131,7	31,7	0,8
2017	106	-2,0	92,2	98,1	-1,9	1,1

В структуре невынашивания на срок беременности 6-12 недель приходится первое ранговое место (42,6%), в абсолютных цифрах в 2013 году было зарегистрировано 614 обращений по поводу спонтанных выкидышей в этом сроке (табл. 3.6).

Таблица 3.6 – Невынашивание беременности в сроке от 6 недель до 12 недель в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Абсолютные цифры	% к родам	$P \pm m$ (на 1 тыс. родов)	Метод укрупнения интервала	Метод скользящей средней
2013	614	15,4	$153,7 \pm 5,7$	589,5	638,9
2014	565	13,2	$131,6 \pm 5,2$		527,7
2015	404	8,8	$87,8 \pm 4,2$	424,5	471,3
2016	445	9,3	$93,3 \pm 4,2$		444,0
2017	483	9,1	$90,5 \pm 3,9$	483,0	483,7

За анализируемый период именно в 2013 году отмечается самый высокий уровень данной патологии, но уже к 2017 году показатель составил 483 обращений, что в 1,3 раза ниже исходного. При этом отмечается плавное снижение обращений по поводу прерывания беременности до 2015 года (404 случаев), но в 2016 году отмечается рост обращений до 445 случаев и до 483 случаев в 2017 году. В процентном соотношении к родам в 2013 году показатель составил 15,4% с последующим снижением до 8,8% в 2015 году и ростом до 9,1% к 2017 году. Динамика снижения случаев обращения до 2017 года демонстрирует полученный расчет методом укрупнения интервала, а методом скользящей средней подтверждает данную динамику.

В табл. 3.7 представлены данные анализа динамического ряда данной патологии. Положительная динамика убывания выявлена в 2014 году (-49,0) и в 2015 году (-161,0), для остальных лет характерен абсолютный прирост показателя.

Таблица 3.7 – Невынашивание беременности в сроке от 6 недель до 12 недель в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Абсолютные цифры	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель наглядности, %	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %	Значение 1% прироста
2013	614	-	100,0	-	-	-
2014	565	-49,0	92,0	92,0	-8,0	6,1
2015	404	-161,0	65,8	71,5	-28,5	5,6
2016	445	41,0	72,5	110,1	10,1	4,1
2017	483	38,0	78,7	108,5	8,5	4,5

Показатель наглядности выделяет 2015 год, когда отмечается снижение регистрируемых случаев до 65,8% в сравнении с 2013 годом. Показатель роста доказывает положительную динамику снижения в течении двух лет (2014-2015 гг.) с последующим ростом данной патологии. Темп роста также выделяет 2016 год, когда отмечается увеличение случаев обращений по поводу самопроизвольных выкидышей.

Анализируя данные по количеству прерываний беременности в сроке 13-21 недель (табл. 3.8), следует отметить, что в 2013 году было зарегистрировано наибольшее количество обращений (202 случая) и динамика за анализируемый период в абсолютных числах отмечает периоды подъема и убыли обращений.

Таблица 3.8 – Невынашивание беременности в сроке от 13 недель до 21 недели в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Абсолютные цифры	% к родам	P±mp (на 1 тыс. родов)	Метод укрупнения интервала	Метод скользящей средней
2013	202	5,1	50,6±3,5	178,0	183,6
2014	154	3,6	35,9±2,8		181,7
2015	189	4,1	41,1±2,9	190,0	178,0
2016	191	4,0	40,1±2,8		181,3
2017	164	3,1	30,7±2,4	164,0	170,4

Так в сравнении с 2013 годом с 2014 году отмечается тенденция снижения показателя до 154 случая, т.е. снижение в 1,3 раза. Но в 2015 году регистрируется 189 случаев обращений и дальнейший рост в 2016 году до 191 случая, что ниже базового 2013 года, но в 1.2 раза выше 2014 года. При этом в 2017 году происходит снижение обращений до 164 случаев. На долю прерываний в этом сроке из структуры родов в 2013 году приходится 5,1%, а в 2017 году снижение до 3,1%, т.е. отмечается положительная динамика за весь анализируемый период. Метод укрупнения интервала позволил наглядно увидеть кривую подъема и

последующее снижение показателя. С помощью метода скользящей средней удалось выделить цикличность процесса и для данной патологии цикл составил 3 года.

Расчет показателей динамического ряда позволяет выделить 2015-2016 годы (табл. 3.9), когда отмечается рост обращений по поводу невынашивания беременности.

Таблица 3.9 – Невынашивание беременности в сроке от 13 недель до 21 недели в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Абсолютные цифры	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель наглядности, %	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %	Значение 1% прироста
2013	202	-	100,0	-	-	-
2014	154	-48,0	76,2	76,2	-23,8	2,0
2015	189	35,0	93,6	122,7	22,7	1,5
2016	191	2,0	94,6	101,1	1,1	1,8
2017	164	-27,0	81,2	85,9	-14,1	1,9

Абсолютный прирост отмечается в 2015 году (35,0) и в 2016 году (2,0), в остальные годы происходит убывание показателя. Показатель наглядности доказывает, что все последующие года уровень обращений был ниже базового 2013 года. Показатель роста отмечает рост обращений в 2015 году (122,7%) и в 2016 году (101,1%) в сравнении с предыдущим годом. Темп роста отмечает снижение на 23,8% в 2014 году и 14,1% в 2017 году. в остальные года отмечается рост числа обращений.

Иначе выглядит динамика невынашивания беременности в сроке 22-27 недель. В 2013 году зарегистрирован 91 случай обращений в родильный дом по

поводу очень ранних преждевременных родов с последующим ростом данного показателя до 2017 года (102 случая). Отмечая рост за весь анализируемый период следует выделить 2016 год, когда происходит незначительное, но снижение показателя до 92 случая в год. Однако в процентном соотношении к общему количеству родов происходит снижение обращений с 2,3% в 2013 году до 1,9% к 2017 году. При этом расчет методом укрупнения интервала и скользящей средней наглядно демонстрирует рост данной патологии за весь анализируемый период (табл. 3.10).

Таблица 3.10 – Очень ранние преждевременные роды в сроке от 22 недель до 27 недель в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Абсолютные цифры	% к родам	$P \pm mp$ (на 1 тыс. родов)	Метод укрупнения интервала	Метод скользящей средней
2013	91	2,3	22,8±2,4	95,0	92,6
2014	99	2,3	23,1±2,3		96,7
2015	100	2,2	21,7±2,2	96,0	97,0
2016	92	1,9	19,3±2,0		98,0
2017	102	1,9	19,1±1,9	102,0	98,0

В табл. 3.11 представлен анализ показателей динамического ряда частоты очень ранних преждевременных родов в сроке от 22 недель до 27 недель. Из таблицы следует, что расчет абсолютного прироста доказывает ежегодный рост показателей за исключением 2016 года (-8,0). Показатель наглядности позволяет выделить 2017 год, когда отмечается самый высокий уровень, в сравнении с базовым годом он составил 112,1%. Показатель роста подтверждает, что только 2016 год имеет снижение показателя в сравнении с предыдущим годом. Темп снижения характерен также только для 2016 года (-8,0%).

Таблица 3.11 – Очень ранние преждевременные роды в сроке от 22 недель до 27 недель в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Абсолютные цифры	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель наглядности, %	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %	Значение 1% прироста
2013	91	-	100,0	-	-	-
2014	99	8,0	108,8	108,8	8,8	0,9
2015	100	1,0	109,9	101,0	1,0	1,0
2016	92	-8,0	101,1	92,0	-8,0	1,0
2017	102	10,0	112,1	110,9	10,9	0,9

За анализируемый период частота преждевременных родов с 360 случаев обращений в 2013 году снизилась к 2017 году до 190 случаев в год, т.е. отмечается положительная динамика снижения в 1,9 раз (табл. 3.12).

Таблица 3.12 – Преждевременные роды в сроке от 28 недель до 36⁺⁶ недель в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Абсолютные цифры	% к родам	P±mp (на 1 тыс. родов)	Метод укрупнения интервала	Метод скользящей средней
2013	360	9,0	90,1±4,5	315,0	338,0
2014	270	6,3	62,9±3,7		303,0
2015	279	6,1	60,6±3,5	334,5	313,0
2016	390	8,2	81,8±4,0		286,3
2017	190	3,6	35,6±2,5	190,0	259,1

Анализируемый период имеет волнообразный характер с пиками роста и снижения данной патологии, но обращает на себя внимание 2016 год, как самый высокий показатель обращений и переломный после которого идет снижение в 2,1 раза обращений невынашивания беременности данного срока. В процентном соотношении к общему количеству родов на данный срок приходится 9,0% в 2013 году со снижением до 3,6% к 2017 году, следует отметить 2016 год, когда показатель составил 8,2%. С помощью укрупнения интервала наглядно виден пик заболеваемости и последующее снижение. Метод скользящей средней позволяет выделить базовый год, как наивысший показатель с последующим достоверным снижением показателя до 2016 года, $p < 0,001$.

При этом абсолютный прирост зарегистрирован в 2015 году (9,0) и в 2016 году (111,0) в остальные годы отмечается выраженная убыль случаев невынашивания беременности в этом сроке (табл. 3.13). Показатель наглядности подтверждает 2016 год, как самый высокий по уровню патологии.

Таблица 3.13 – Преждевременные роды в сроке от 28 недель до 36⁺⁶ недель в КРД НЦОМид, за период с 2013-2017 гг.

Годы	Абсолютные цифры	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель наглядности, %	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %	Значение 1% прироста
2013	360	-	100,0	-	-	-
2014	270	-90,0	75,0	75,0	-25,0	3,6
2015	279	9,0	77,5	103,3	3,3	2,7
2016	390	111,0	108,3	139,8	39,8	2,8
2017	190	-200,0	52,8	48,7	-51,3	3,9

Показатели роста и темп роста позволили выделить 2015-2016 годы подъема частоты случаев обращений в родильный дом. Тем не менее, снижение в 2,0 раза данной патологии и по обращаемости, и в доле общего количества родов является положительным моментом.

На основе тенденций динамического ряда по уровню, структуре и тенденциям обращений в клинический родильный дом третичного уровня здравоохранения, Национальный центр охраны материнства и детства, по поводу спонтанных прерываний беременности в различные сроки гестации был рассчитан краткосрочный прогноз невынашивания беременности до 2020 года (рисунок 3.3).

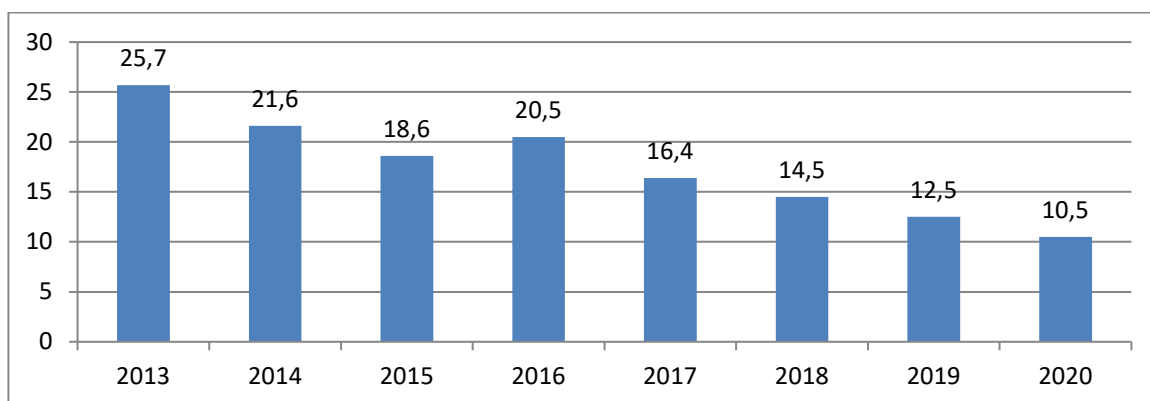


Рисунок 3.3 - Частота невынашивания беременности в КРД НЦОМиД за 2013-2017 гг. и краткосрочный прогноз до 2020 года (на 100 беременных).

В ходе вычисления прогноза с помощью парной линейной регрессии установлено, что при сохранении объемов медицинской помощи женщинам со спонтанными прерываниями беременности частота обращений по поводу невынашивания беременности к 2020 году останется на прежнем уровне, статистически значимого снижения данной патологии до 2020 года не установлено и будет равной 1133,2 случая в год, $p > 0,05$.

При оценке статистической надежности регрессионного моделирования, показателей качества тренда и тесноты его переменных выявлена статистически значимая закономерность ($F=10,56$, $R^2=0,78$, $\eta=0,88$, $E=0,2$, $t=23,0$, $p < 0,001$), которая позволяет экстраполировать данный тренд для прогноза тенденций до 2020 года.

Далее нами рассчитан краткосрочный прогноз частоты прерываний беременности в разрезе структуры в зависимости от сроков гестации. Как видно из рисунок 3.4, статистически значимых изменений в структуре данной патологии к 2020 году не предвидится, $p > 0,05$, ранговые места сохраняют свою структуру на прежнем уровне. Стабильной останутся тенденции обращений по поводу самопроизвольных прерываний беременности в роках 1-5 недель, 22-27 недель и 13-21 недель беременности. При этом краткосрочный прогноз указывает на рост спонтанных прерываний беременности в сроках 28-36 недель гестации, уровень которых к 2020 году достигнет показателя 2013 года и станет равным 320 обращений в год. Для сроков прерывания беременности в 6-12 недель характерен рост данной патологии в 2018 году и динамика в последующие годы остается стабильно высокой до 2020 года.

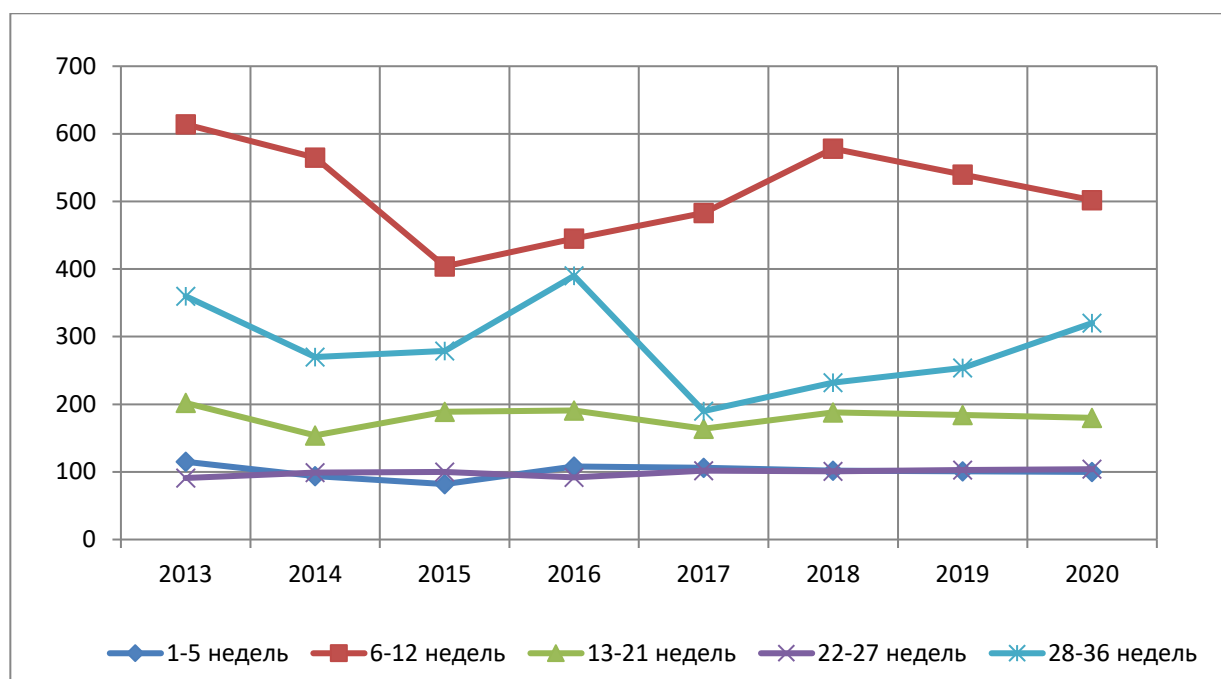


Рисунок 3.4 - Краткосрочный прогноз невынашивания беременности до 2020 года (абс.).

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 ($F=10,1$, $R^2=0,68$, $\eta=0,6$, $E=1,1$, $t=3,2$, $p < 0,001$), 6-12 недель ($F=8,9$, $R^2=0,89$, $\eta=0,8$, $E=2,3$, $t=3,2$, $p < 0,001$), 13-21 недель ($F=13,1$, $R^2=0,94$,

$\eta=0,73$, $E=2,5$, $t=8,2$, $p<0,001$), 22-27 недель ($F=8,8$, $R^2=0,77$, $\eta=0,8$, $E=4,6$, $t=7,4$, $p<0,001$), 28-36 недель ($F=7,2$, $R^2=0,81$, $\eta=0,9$, $E=2,2$, $t=4,2$, $p<0,001$), которая позволяет экстраполировать данный тренд для прогноза тенденций до 2020 года.

Более наглядно структура спонтанных прерываний беременности в зависимости от срока гестации представлена на рисунок 3.5, полученные в ходе исследования данные диктуют необходимость выявления факторов риска, выступающих предикторами невынашивания беременности особенно в сроках гестации 6-12 недель для разработки научно доказанных мероприятий снижения репродуктивных потерь у данной категории женщин.

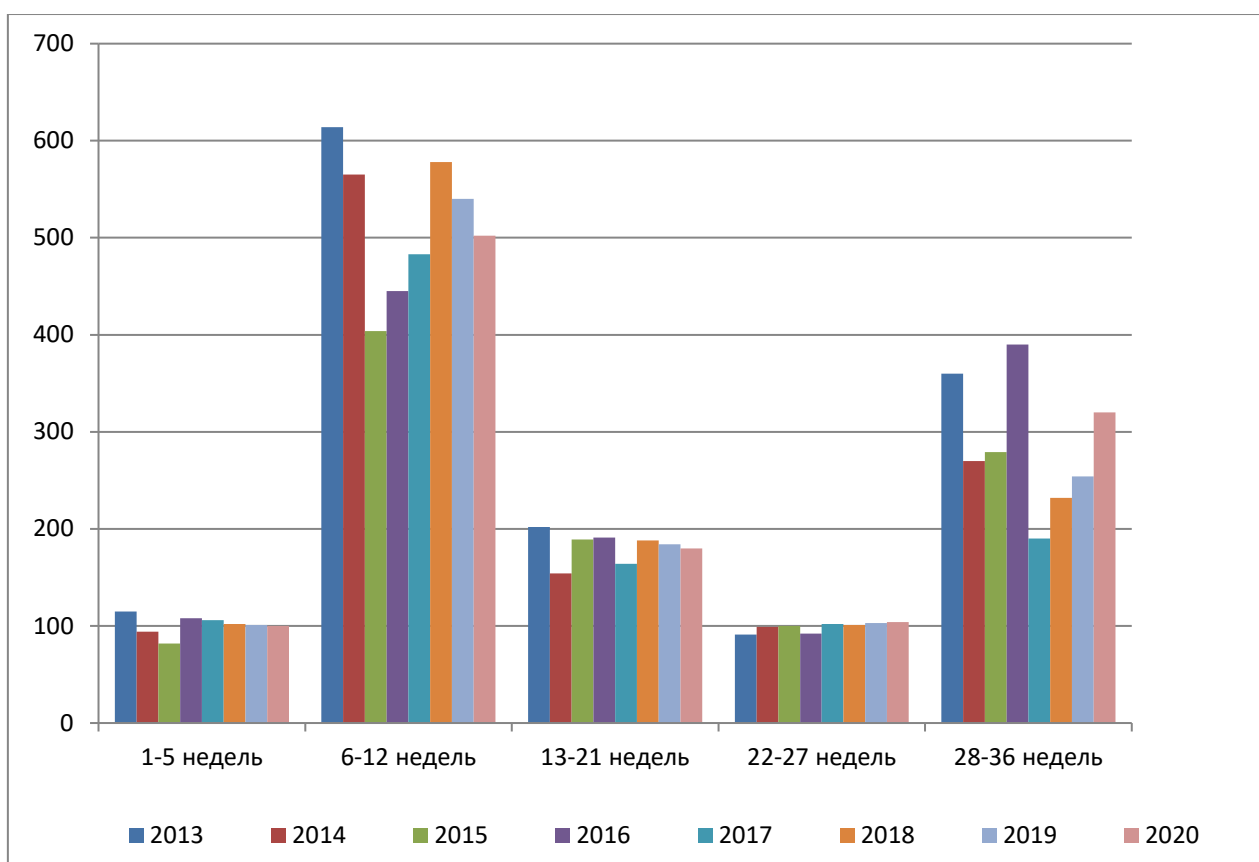


Рисунок 3.5 - Краткосрочный прогноз структуры невынашивания беременности до 2020 года (абс.).

Таким образом, проведенный анализ частоты и структуры невынашивания беременности, по обращаемости в клинический родильный дом Национального центра охраны материнства и детства МЗ КР, за 5 летний период (2013-2017 гг.) позволил сделать следующие выводы:

1. За анализируемый период уровень невынашивания беременности характеризуется стабильно устойчивыми показателями, статистически значимого снижения не выявлено, $p > 0,05$. В 2013 году было зарегистрировано 1382 эпизода НБ, а в 2017 году - 1045 случаев. Метод скользящей средней наглядно подтверждает плавное снижение данной патологии в 0,8 раз, а метод укрупнения интервала подтверждает данную тенденцию за весь исследуемый период.
2. Из общего количества исходов беременностей на долю невынашивания беременности приходится 34,6%. В 2013 году каждая третья беременность была спонтанно прервана из-за невынашивания, в 2017 году отмечается снижение обращений до 19,6%, т.е. у каждой пятой женщины.
3. Анализ динамического ряда выявил, что абсолютная убыль отмечалась во все годы, кроме 2016 года (172,0). Показатель наглядности указывает на 2013 год, как самый высокий по уровню данной патологии. Темп роста позволил выделить 2016 год, как единственный год с положительным значением (16,3), все остальные годы характеризуются плавной динамикой снижения.
4. В структуре невынашивания беременности ранговые места представлены в виде убывания: срок 6-12 недель – 42,6% случаев, 28-36⁺⁶ недель - 25,3%, 13-21 недели -15,3%, 1-5 недель -8,6%, 22-27 недель -8,2%.
5. Невынашивание беременности в сроке 6-12 недель в структуре занимает первое ранговое место и является самой частой причиной обращения женщин в стационар, в процентном соотношении доли в структуре НБ отмечается рост на 1,7%.
6. На срок 28-36⁺⁶ недель приходится второе ранговое место и в среднем данная патология выявлена у каждой четвертой женщины, однако для данного срока характерно статистически значимое снижение уровня и доли в структуре НБ за весь период, $p < 0,001$.
7. Выявлена динамика роста на 3,2% невынашивания беременности в сроке 22-27 недель (2013 г. - 6,6%, а в 2017 - 9,8%).
8. Для сроков 1-5 недель и 6-12 недель характерен трехлетний цикл развития данной патологии.

9. Рассчитанный краткосрочный прогноз до 2020 года частоты обращений по поводу спонтанных прерываний беременности указывает на сохранение стабильно высокого уровня данной патологии, статистически значимого снижения не выявлено, $p > 0,05$ и будет равна 1133,2 случаев обращения в год ($F=10,56$, $R^2=0,78$, $\eta=0,88$, $E=0,2$, $t=23,0$, $p < 0,001$).

10. До 2020 года в структуре невынашивания беременности ранговые места сохраняются, статистически значимых изменений не выявлено, $p > 0,05$.

11. Краткосрочный прогноз подтверждает дальнейший рост прерываний беременности в сроках 28-36 недель гестации, уровень которых к 2020 году достигнет показателя 2013 года и станет равным 320 обращений в год.

Учитывая, вышесказанное следует, что выявленный в исследовании высокий уровень невынашивания беременности, особенно в сроках 6-12 и 28-36⁺⁶ недель беременности требует продолжения работ, направленных на выявление факторов риска и разработки мероприятий прогнозирования, имеющих огромную актуальность и прикладную значимость для снижения частоты невынашивания беременности в масштабах страны.

3.2. Медико-социальные аспекты у женщин с репродуктивными потерями

В данном разделе изучены медико-социальные характеристики женщин с невынашиванием беременности в анамнезе.

В ходе исследования установлено, что средний возраст беременных женщин основной группы (женщины с невынашиванием беременности) составил $29,9 \pm 2,5$ года и группы контроля (условно здоровые женщины) – $29,1 \pm 2,5$ лет (табл. 3.14), статистически значимых различий в группах не установлено, $t=0,2$, $p=0,82$.

Таблица 3.14 – Медико-социальная характеристика обследованных женщин

Факторы	Группы наблюдения				t	p
	Основная		Контрольная			
	n=189		n=150			
	Абс.	P±m _p	Абс.	P±m _p		
Средний возраст	29,9±2,5		29,1±2,5		0,2	0,82
Сельчанки	164	86,8±2,5	69	46,0±4,1	8,5	<0,001
Брак без регистрации	72	38,1±3,5	11	7,3±2,1	7,6	<0,001
Домохозяйки	128	67,7±3,4	87	58,0±4,0	1,9	0,06
Экономически уязвимая семья	61	32,3±3,4	13	8,7±2,3	5,8	<0,001
Стрессовые ситуации	176	93,1±1,8	19	12,7±2,7	24,8	<0,001
Наследственность	31	16,4±2,7	1	0,7±0,7	5,3	<0,001
ИМТ>25	41	21,7±3,0	12	8,0±2,2	3,7	<0,001
Первородящие	69	36,5±3,5	29	19,3±3,2	3,6	<0,001
Паритет беременностей	2,9		2,6		1,8	0,07
Паритет родов	0,6		2,4		7,1	<0,001

В сельской местности проживало 86,8% женщин основной группы и 46,0% женщин группы контроля, статистически значимо чаще женщины с невынашиванием беременности были сельчанками, $t=8,5$, $p<0,001$.

Проживало в браке без официальной регистрации 38,1% женщин основной группы, что статистически значимо чаще, чем в группе контроля (7,3%), $t=7,6$, $p<0,001$.

Домохозяйками были 67,7% женщин основной группы и 58,0% женщин группы контроля, статистически значимых различий в группах не установлено, $t=1,9$, $p=0,06$.

При этом 32,3% женщин основной группы отметили, что единственным кормильцем в семье был муж, а его зарплата была ниже среднего уровня по стране (от 9 до 14 тыс. сомов), в группе контроля таких женщин было 8,7%, $t=5,8$, $p<0,001$, т.е. каждая третья женщина из основной группы относится к экономически уязвимой семье.

В связи с наличием у женщин основной группы репродуктивных потерь, установлено, что 93,1% отмечают стрессовые ситуации в семье, которые негативно сказываются на качестве жизни самой женщины и членов ее семьи. При этом выявлено, что в группе контроля женщин отмечающих стрессовые ситуации было 12,7%, женщины свои переживания связывают с особенностями течения беременности, $t=24,8$, $p<0,001$.

У 16,4% женщин основной группы выявлен наследственный анамнез репродуктивных потерь у близких родственников, что статистически значимо больше, чем в группе контроля (0,7%), $t=5,3$, $p<0,001$.

Исследованием выявлено, что индекс массы тела у 21,7% женщин основной группы был $ИМТ>25$, в группе контроля таких женщин было 8,0%, $t=3,7$, $p<0,001$.

Кроме того первородящих в основной группе (36,5%) было статистически значимо больше, чем в группе контроля (19,3%), $t=3,6$, $p<0,001$.

Статистически значимых различий между группами по паритету беременностей не выявлено, в основной группе в среднем на одну женщину приходится по 2,9 беременностей в анамнезе, а в группе контроля - 2,6, $t=0,7$, $p=0,48$.

Однако рассматривая паритет родов следует отметить, что в основной группе на одну женщину в среднем приходится по 0,6 родов, а в группе контроля - 2,4, $t=7,1$, $p<0,001$.

Таким образом, медико-социальный портрет женщин с невынашиванием беременности выглядит следующим образом: средний возраст (29,9 лет), сельчанки (86,8%), проживают 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%), ИМТ>25 (21,7%), первородящие (36,5%), с паритетом беременностей (2,9) и родов (0,6).

Как видно из табл. 3.15, у женщин основной группы с репродуктивными потерями выявлено 499 видов патологии осложнившей предыдущие беременности, что составляет 264,0%, т.е. на одну женщину приходится 1,4 осложнений, что статистически значимо чаще группы контроля, где выявлено всего 8 случаев патологии (5,3%), $t=143,7$, $p<0,001$.

Таблица 3.15 – Частота осложненного акушерского анамнеза у обследованных женщин

Факторы	Группы наблюдения				t	p
	Основная		Контрольная			
	n=189		n=150			
	Абс.	P±m _p	Абс.	P±m _p		
Выкидыши до 12 недель	95	50,3±3,6	2	1,3±0,9	13,2	<0,001
Выкидыши от 13-21 недели	53	28,0±3,3	1	0,7±0,7	8,1	<0,001
Очень ранние роды 22-27 недель	14	7,4±1,9	-	-	3,9	<0,001
Привычное невынашивание	97	51,3±3,6	-	-	14,3	<0,001
Замершая беременность	49	25,9±3,2	-	-	7,9	<0,001
Пузырный занос	6	3,2±1,3	-	-	2,5	0,01
ВПП плода	14	7,4±1,9	-	-	3,9	<0,001
Рубец на матке после КС	11	5,8±1,7	2	1,3±0,9	2,3	0,01
ПТС	79	41,8±3,6	2	1,3±0,9	10,9	<0,001
Гипергомоцистеинемия	81	42,9±3,6	1	0,7±0,7	11,5	<0,001
Всего:	499	264,0±0,0	8	5,3±1,8	143,7	<0,001

Наибольший вклад в отягощенный акушерский анамнез по частоте встречаемости у женщин основной группы вносят: привычное невынашивание

(51,3%, $t=14,3$, $p<0,001$), выкидыши до 12 недель (50,3%, $t=13,2$, $p<0,001$), гипергомоцистеинемия (42,9%, $t=11,5$, $p<0,001$), преэклампсия тяжелой степени (ПТС) (41,8%, $t=10,9$, $p<0,001$), выкидыши в сроках от 13-21 недели (28,0%, $t=8,1$, $p<0,001$) и замершая беременность (25,9%, $t=7,9$, $p<0,001$). Кроме того, в основной группе выявлены: врожденные пороки развития плода (ВПР) (7,4%, $t=3,9$, $p<0,001$), очень ранние роды 22-27 недель (7,4%, $t=3,9$, $p<0,001$), рубец на матке после операции Кесарево сечение (5,8%, $t=2,3$, $p=0,01$) и пузырный занос (3,2%, $t=2,5$, $p=0,01$).

При этом в группе контроля ранговая значимость патологии, составившей отягощенный акушерский анамнез представлена в виду убывания: ПТС (1,3%), рубец на матке (1,3%), выкидышем в сроке до 12 недель (1,3%), гипергомоцистеинемией (0,7%) и выкидышем от 13-21 недели (0,7%).

Соматическая патология (табл. 3.16) в анамнезе была выявлена у женщин обеих групп, однако в основной группе зарегистрировано 240 случаев патологии,

Таблица 3.16 – Частота соматической патологии у обследованных женщин

Факторы	Группы наблюдения				t	p
	Основная		Контрольная			
	n=189		n=150			
	Абс.	$P\pm m_p$	Абс.	$P\pm m_p$		
Гипертоническая болезнь	37	$19,6\pm 2,9$	1	$0,7\pm 0,7$	6,3	$<0,001$
Анемия	129	$68,3\pm 3,4$	15	$10,0\pm 2,5$	13,8	$<0,001$
Ожирение	19	$10,1\pm 2,2$	1	$0,7\pm 0,7$	4,1	$<0,001$
Гипотиреоз	49	$25,9\pm 3,2$	1	$0,7\pm 0,7$	7,7	$<0,001$
Системная склеродермия	1	$0,5\pm 0,5$	-	-	1,0	0,31
Гидронефроз почки	1	$0,5\pm 0,5$	-	-	1,0	0,31
Варикозное расширение вен н/к	4	$2,1\pm 1,1$	-	-	1,9	0,05
Всего:	240	$127,0\pm 0,0$	18	$12,0\pm 2,7$	42,6	$<0,001$

что по частоте составляет 127,0%, т.е. на одну женщину приходится по 0,7 случаев, а в группе контроля выявлено всего 18 случаев или 12,0%, что статистически значимо реже основной группы, $t=42,6$, $p<0,001$.

По частоте встречаемости соматическая патология представлена в основной группе по убывающей: 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%, $t=1,0$, $p=0,31$).

В группе контроля соматическая патология представлена по убывающей: анемией (10,0%), гипертонической болезнью (0,7%), гипотиреозом (0,7%) и ожирением (0,7%).

Анализируя гинекологическую заболеваемость в группах (табл. 3.17), следует отметить, что в основной группе выявлена 361 патология, что составляет 191,0%, т.е. на одну женщину приходится по 1,9 патологии, что статистически значимо чаще, чем в группе контроля (11,3%), $t=69,1$, $p<0,001$.

Наибольший вклад по частоте встречаемости гинекологической заболеваемости у женщин основной группы имеют: нарушения лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ) (51,3%, $t=13,5$, $p<0,001$), инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) (46,0%, $t=9,3$, $p<0,001$), аномальные маточные кровотечения (АМК) (41,8%, $t=10,9$, $p<0,001$), эктопии шейки матки (ЭШМ) (13,8%, $t=5,1$, $p<0,001$), приобретенные анатомические дефекты матки (11,1%, $t=4,8$, $p<0,001$) и бесплодие (10,1%, $t=4,6$, $p<0,001$).

Менее 10% по частоте встречаемости у женщин основной группы составили: гиперпролактенемия (6,4%, $t=3,0$, $p=0,003$), миомы матки (4,8%, $t=2,4$, $p=0,01$), гиперандрогения (4,2%, $t=2,8$, $p=0,005$) и врожденные аномалии матки (1,6%, $t=1,8$, $p=0,43$).

В группе контроля гинекологическая патология представлена: ИППП (6,0%), АМК (1,3%), НЛФ (1,3%), ЭШМ (0,7%), миомой матки (0,7%), гиперпролактенемией (0,7%) и врожденными аномалиями матки (0,7%).

Таблица 3.17 – Частота гинекологической патологии у обследованных женщин

Факторы	Группы наблюдения				t	p
	Основная		Контрольная			
	n=189		n=150			
	Абс.	P±m _p	Абс.	P±m _p		
ИППП	87	46,0±3,6	9	6,0±1,9	9,3	<0,001
ЭШМ	26	13,8±2,5	1	0,7±0,7	5,1	<0,001
Миома матки	9	4,8±1,6	1	0,7±0,7	2,4	0,01
АМК	79	41,8±3,6	2	1,3±0,9	10,9	<0,001
НЛФ	97	51,3±3,6	2	1,3±0,9	13,5	<0,001
Гиперандрогения	8	4,2±1,5	-	-	2,8	0,005
Гиперпролактинемия	12	6,4±1,8	1	0,7±0,7	3,0	0,003
Бесплодие	19	10,1±2,2	-	-	4,6	<0,001
Врожденные аномалии матки	3	1,6±0,9	1	0,7±0,7	1,8	0,43
Приобрет анатом. дефекты матки	21	11,1±2,3	-	-	4,8	<0,001
Всего:	361	191,0±0,0	17	11,3±2,6	69,1	<0,001

На основе полученных данных нами рассмотрена этиологическая роль факторов риска в развитии невынашивания беременности.

Для количественного описания тесноты связи фактора риска и зависимости меры величины эффекта, описывающего силу связи, были произведены вычисления отношения шансов (OR), при этом, если $OR > 1$ - фактор риска ассоциируется с развитием невынашивания беременности.

Для оценки меры влияния фактора риска при изучении этиологии болезни определено отношение риска наступления НБ у женщин с выявленными риск-факторами, в сравнении с контрольной группой, вероятность события рассмотрена с помощью вычисления относительно риска (RR), при $RR > 1$ в

основной группе событие статистически значимо чаще развивается, чем в группе контроля.

Для изучения значимой причинно-следственной связи нами рассмотрена дополнительная вероятность развития НБ обусловленная воздействием риск-фактора с помощью атрибутивного (добавочного) риска (AR, %).

Кроме того, для определения меры причинности риск-фактора в этиологии невынашивания беременности произведено вычисление показателя этиологической доли (EF, %).

Как видно из данных, представленных в табл. 3.18, полной степенью обусловленности детерминирующими факторами риска в этиологии развития невынашивания беременности являются, по убывающей: наличие наследственной предрасположенности ($\chi^2=24,2$, OR=29,2, RR=24,6, AR=15,7, EF=95,7), стрессовые ситуации в семье ($\chi^2=221,5$, OR=93,4, RR=7,4, AR=80,4, EF=86,4). Очень высокой степенью обусловленности обладают такие факторы риска, как проживание женщин в браке без официальной регистрации ($\chi^2=42,8$, OR=7,8, RR=5,2, AR=30,8, EF=80,0) и экономически уязвимая семья ($\chi^2=27,3$, OR=5,0, RR=3,7, AR=23,6, EF=73,1).

Таблица 3.18 – Прогностическая значимость медико-социальных риск-факторов в развитии невынашивания беременности

Риск-фактор	χ^2	OR	RR	AR,%	EF,%
Сельчанки	64,7	7,7	1,9	40,8	47,0
Брак без регистрации	42,8	7,8	5,2	30,8	80,0
Домохозяйки	3,4	1,5	1,2	9,7	14,3
Экономически уязвимая семья	27,3	5,0	3,7	23,6	73,1
Стресс	221,5	93,4	7,4	80,4	86,4
Наследственность	24,2	29,2	24,6	15,7	95,7
ИМТ>25	11,9	3,2	2,7	13,7	63,1
Первородящие	12,0	2,4	1,9	17,2	47,1

Высокой степенью прогностической значимости обладает фактор ИМТ>25 ($\chi^2=11,9$, OR=3,2, RR=2,7, AR=13,7, EF=63,1), средней степенью – первая беременность ($\chi^2=12,0$, OR=2,4, RR=1,9, AR=17,2, EF=47,1) и малой – нахождение женщины дома (домохозяйка) ($\chi^2=3,4$, OR=1,5, RR=1,2, AR=9,7, EF=14,3).

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

Изучая выявленные факторы риска при сборе акушерского анамнеза у женщин с невынашиванием беременности (табл. 3.19) следует отметить, что детерминирующими, с полной обусловленностью развития невынашивания беременности, являются все риск-факторы отягощенного акушерского анамнеза: Таблица 3.19 – Прогностическая значимость риск-факторов акушерского анамнеза в развитии невынашивания беременности

Риск-фактор	χ^2	OR	RR	AR,%	EF,%
Выкидыши до 12 недель	98,0	74,8	37,7	49,0	97,4
Выкидыши от 13-21 недели	46,8	58,1	42,1	27,3	97,3
Очень ранние роды 22-27 недель	11,6	11,9	11,1	7,4	100,0
Привычное невынашивание	107,8	157,1	77,0	51,3	100,0
Замершая беременность	45,5	52,2	38,9	25,9	100,0
ВПП плода	11,6	11,9	11,1	7,4	100,0
ПТС	75,3	53,1	31,3	40,5	96,9
Гипергомоцистеинемия	81,2	111,8	64,3	41,6	97,0

привычное невынашивание ($\chi^2=107,8$, OR=157,1, RR=77,0, AR=51,3, EF=100,0), замершая беременность ($\chi^2=45,5$, OR=52,2, RR=38,9, AR=25,9, EF=100,0), ВПП ($\chi^2=11,6$, OR=11,9, RR=11,1, AR=7,4, EF=100,0), очень ранние роды с роке 22-27 недель ($\chi^2=11,6$, OR=11,9, RR=11,1, AR=7,4, EF=100,0), выкидыши в сроках до 12 недель ($\chi^2=98,0$, OR=74,8, RR=37,7, AR=49,0, EF=97,4), выкидыши в сроках

13-21 недели ($\chi^2=46,8$, OR=58,1, RR=42,1, AR=27,3, EF=97,4), гипергомоцистеинемия ($\chi^2=81,2$, OR=111,8, RR=64,3, AR=41,6, EF=97,0) и преэклампсия тяжелой степени ($\chi^2=75,3$, OR=53,1, RR=31,3, AR=40,5, EF=96,9).

Учитывая доказанную в исследовании полную обусловленность гипергомоцистеинемии (ГЦ) в этиологии развития невынашивания беременности и осложнений, связанных с ней, необходимо дополнительное обследование женщин с невынашиванием беременности в анамнезе на наличие полиморфизма генов фолатного цикла участвующих в выработке и превращении гомоцистеина для научного обоснования необходимости приема более высоких доз фолиевой кислоты с разработкой схем и длительности профилактической терапии.

Для научного обоснования статистической значимости влияния выявленных факторов соматической патологии на развитие невынашивания беременности далее были произведены их расчеты (табл. 3.20). Из представленных в таблице данных видно, что соматическая патология вносит значимый вклад в развитии репродуктивных потерь ($\chi^2=319,3$, OR=9,2, RR=8,3, AR=115,0, EF=90,6).

Таблица 3.20 – Прогностическая значимость риск-факторов соматической патологии в развитии невынашивания беременности

Риск-фактор	χ^2	OR	RR	AR,%	EF,%
Соматическая патология	319,3	9,2	8,3	115,0	90,6
Анемия	116,1	19,4	6,8	58,3	85,4
ГБ	30,1	36,3	29,4	18,9	96,4
Ожирение	13,3	16,7	15,1	9,4	93,1
Гипотиреоз	42,4	52,2	38,9	25,2	97,3

Все выявленные в ходе изучения соматической заболеваемости у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе факторы риска обладают детерминирующей полной степенью обусловленности и представлены по мере убывания: гипотиреозом ($\chi^2=42,4$, OR=52,2, RR=38,9, AR=25,2, EF=97,3),

гипертонической болезнью ($\chi^2=30,1$, OR=36,3, RR=29,4, AR=18,9, EF=96,4), ожирением ($\chi^2=13,3$, OR=16,7, RR=15,1, AR=9,4, EF=93,1) и анемией ($\chi^2=116,1$, OR=19,4, RR=6,8, AR=58,3, EF=85,4).

Полученные данные подтверждают общемировую тенденцию высокой значимости соматической патологии в невынашивании беременности, что требует проведения обязательного обследования женщин и нивелирования заболеваемости на этапе прегравидарной подготовки женщин и планирования беременности.

Далее проведена оценка значимости гинекологической заболеваемости в этиологии невынашивания беременности (табл. 3.21). Установлена полная детерминирующая обусловленность развития невынашивания беременности от гинекологической заболеваемости ($\chi^2=432,7$, OR=14,9, RR=8,8, AR=179,7, EF=94,1).

Таблица 3.21 – Прогностическая значимость риск-факторов гинекологической патологии в развитии невынашивания беременности

Риск-фактор	χ^2	OR	RR	AR,%	EF,%
Гинекологическая патология	432,7	14,9	8,8	179,7	94,1
ИППП	87,4	13,4	7,6	40,0	87,0
ЭШМ	245,2	23,8	19,7	13,1	94,9
Миома матки	4,9	7,5	6,9	4,1	85,4
АМК	125,7	53,1	32,2	40,5	96,9
НЛФ	101,1	78,0	38,4	50,0	97,5
Гиперандрогения	304,2	6,6	4,2	4,2	100,0
Гиперпролактинемия	290,0	10,1	9,1	5,7	89,1
Бесплодие	266,7	16,7	10,1	10,1	100,0
Врожденные аномалии матки	323,0	2,4	2,3	0,9	56,3
Приобрет анатом. дефекты матки	260,4	18,6	11,1	0,9	8,1

Выявлена полная степень обусловленности риск-факторов гинекологической заболеваемости в этиологии НБ: бесплодия ($\chi^2=266,7$, OR=16,7, RR=10,1, AR=10,1, EF=100,0), гиперандрогении ($\chi^2=304,2$, OR=6,6, RR=4,2, AR=4,2, EF=100,0), НЛФ ($\chi^2=101,1$, OR=78,0, RR=38,4, AR=50,0, EF=97,5), АМК ($\chi^2=125,7$, OR=53,1, RR=32,2, AR=40,5, EF=96,9), ЭШМ ($\chi^2=245,2$, OR=23,8, RR=19,7, AR=13,1, EF=94,9), гиперпролактинемии ($\chi^2=290,0$, OR=10,1, RR=9,1, AR=5,7, EF=89,1), ИППП ($\chi^2=87,4$, OR=13,4, RR=7,6, AR=40,0, EF=87,0) и миомы матки ($\chi^2=4,9$, OR=7,5, RR=6,9, AR=4,1, EF=85,4). Высокая степень обусловленности НБ от врожденных аномалий матки ($\chi^2=323,0$, OR=2,4, RR=2,3, AR=0,9, EF=56,3) и низкая этиологическая доля значимости приобретенных анатомических дефектов матки в развитии невынашивания беременности ($\chi^2=260,4$, OR=18,6, RR=11,1, AR=0,9, EF=8,1).

Наличие у женщины факторов риска гинекологической заболеваемости имеющих полную детерминирующую обусловленность и высокую значимость в развитии репродуктивных потерь требует от акушеров-гинекологов проведения лечебных мероприятий по нивелированию и по возможности устранению фактора риска на этапе планирования беременности.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что:

1. Медико-социальный портрет женщин с невынашиванием беременности выглядит следующим образом: средний возраст (29,9 лет), сельчанки (86,8%), проживают 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%), ИМТ>25 (21,7%), первородящие (36,5%), с паритетом беременностей (2,9) и родов (0,6).
2. У женщин с НБ (основной группы) выявлено 499 видов патологии осложнившей предыдущие беременности (264,0%), т.е. по 1,4 осложнений на одну женщину, в группе контроля 8 случаев (5,3%), $t=143,7$, $p<0,001$.
3. Отягощенный акушерский анамнез у женщин основной группы 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 (ПТС) (41,8%, t=10,9, p<0,001), выкидышами в сроках от 13-21 недели (28,0%, t=8,1, p<0,001) и замершей беременностью (25,9%, t=7,9, p<0,001).
4. Выявленные в основной группе: врожденные пороки развития плода (ВПР) (7,4%, t=3,9, p<0,001), очень ранние роды 22-27 недель беременности (7,4%, t=3,9, p<0,001) и пузырный занос (3,2%, t=2,5, p=0,01) не зарегистрированы в группе контроля.
 5. Соматическая патология в основной группе представлена по убывающей: 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).
 6. Гинекологическая заболеваемость в основной группе представлена по убывающей: 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), эктопии 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).
 7. Детерминирующими медико-социальными факторами риска в этиологии развития НБ являются: наличие наследственной предрасположенности ($\chi^2=24,2$, OR=29,2, RR=24,6, AR=15,7, EF=95,7), стрессовые ситуации в семье ($\chi^2=221,5$, OR=93,4, RR=7,4, AR=80,4, EF=86,4), проживание женщины в браке без регистрации ($\chi^2=42,8$, OR=7,8, RR=5,2, AR=30,8, EF=80,0), в экономически уязвимой семье ($\chi^2=27,3$, OR=5,0, RR=3,7, AR=23,6, EF=73,1).
 8. Детерминирующими риск-факторами ОАА с полной обусловленностью развития НБ, являются: привычное невынашивание ($\chi^2=107,8$, OR=157,1, RR=77,0, AR=51,3, EF=100,0), замершая беременность ($\chi^2=45,5$, OR=52,2, RR=38,9, AR=25,9, EF=100,0), ВПР ($\chi^2=11,6$, OR=11,9, RR=11,1, AR=7,4, EF=100,0), очень ранние роды с роке 22-27 недель ($\chi^2=11,6$, OR=11,9, RR=11,1,

AR=7,4, EF=100,0), выкидыши в сроках до 12 недель ($\chi^2=98,0$, OR=74,8, RR=37,7, AR=49,0, EF=97,4), выкидыши в сроках 13-21 недели ($\chi^2=46,8$, OR=58,1, RR=42,1, AR=27,3, EF=97,4), гипергомоцистеинемия ($\chi^2=81,2$, OR=111,8, RR=64,3, AR=41,6, EF=97,0) и преэклампсия тяжелой степени ($\chi^2=75,3$, OR=53,1, RR=31,3, AR=40,5, EF=96,9).

9. Обладают детерминирующей полной степенью обусловленности риск-факторы соматической патологии: гипотиреоз ($\chi^2=42,4$, OR=52,2, RR=38,9, AR=25,2, EF=97,3), гипертоническая болезнь ($\chi^2=30,1$, OR=36,3, RR=29,4, AR=18,9, EF=96,4), ожирение ($\chi^2=13,3$, OR=16,7, RR=15,1, AR=9,4, EF=93,1) и анемия ($\chi^2=116,1$, OR=19,4, RR=6,8, AR=58,3, EF=85,4).

10. Выявлена полная степень обусловленности риск-факторов гинекологической заболеваемости в этиологии НБ: бесплодия ($\chi^2=266,7$, OR=16,7, RR=10,1, AR=10,1, EF=100,0), гиперандрогении ($\chi^2=304,2$, OR=6,6, RR=4,2, AR=4,2, EF=100,0), НЛФ ($\chi^2=101,1$, OR=78,0, RR=38,4, AR=50,0, EF=97,5), АМК ($\chi^2=125,7$, OR=53,1, RR=32,2, AR=40,5, EF=96,9), ЭШМ ($\chi^2=245,2$, OR=23,8, RR=19,7, AR=13,1, EF=94,9), гиперпролактинемии ($\chi^2=290,0$, OR=10,1, RR=9,1, AR=5,7, EF=89,1), ИППП ($\chi^2=87,4$, OR=13,4, RR=7,6, AR=40,0, EF=87,0) и миомы матки ($\chi^2=4,9$, OR=7,5, RR=6,9, AR=4,1, EF=85,4).

Заключение.

Полученные в ходе исследования данные научно обосновали детерминирующую значимость и этиологическую долю факторов риска в развитии невышанивания беременности, на основании чего возможно моделирование прогнозирования и профилактики НБ, своевременного выявления женщин групп риска и разработку индивидуальных алгоритмов ведения женщин для снижения репродуктивных потерь.

3.3. Патоморфологические исследование соскобов из полости матки у женщин с невынашиванием беременности

В данном разделе изучены соскобы из полости матки у женщин со спонтанным прерыванием беременности полученные путем выскабливания полости матки.

При гистологическом исследовании эндометрия и оболочек учитывались следующие структурные элементы: ворсины, межворсинчатое пространство, строма ворсин, цитотрофобласт ворсин и децидуальная ткань.

В ходе исследования установлено, что средний возраст женщин с прерванной беременностью составил $30,0 \pm 2,5$ лет.

Сроки гестации при прерывании беременности у женщин были от 13 недель до 21 недели включительно.

При гистологическом изучении материала выявлены несколько типов нарушений в структуре и удельном весе элементов эндометрия и оболочек.

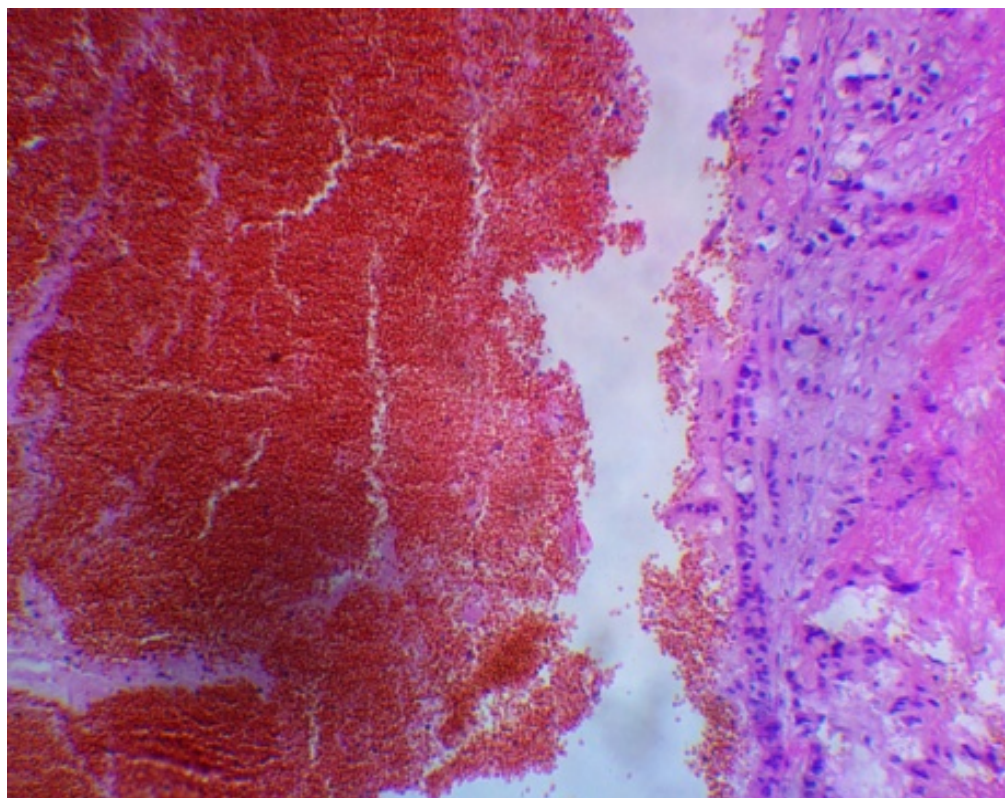


Рисунок 3.6 - Прогрессирующая отслойка плаценты с элементами децидуита и хорионита.

На рисунок 3.6 представлена прогрессирующая отслойка плаценты с кровоизлияниями в децидуальную оболочку, а также лейкоцитарная инфильтрация, подтверждающая децидуит и хорионит с выраженной миграцией полиморфоядерных лейкоцитов, что свидетельствует о сочетанном нарушении структурных элементов.

Как видно из рис. 3.7 у женщин с отслойкой плаценты отмечается умеренное содержание гликогена, который равномерно распределен в эндометрии и оболочках. При этом обращает на себя внимание недоразвитие железистых крипт и уменьшенное количество пилообразных желез, что свидетельствует о незавершенной гравидарной трансформации эндометрия.

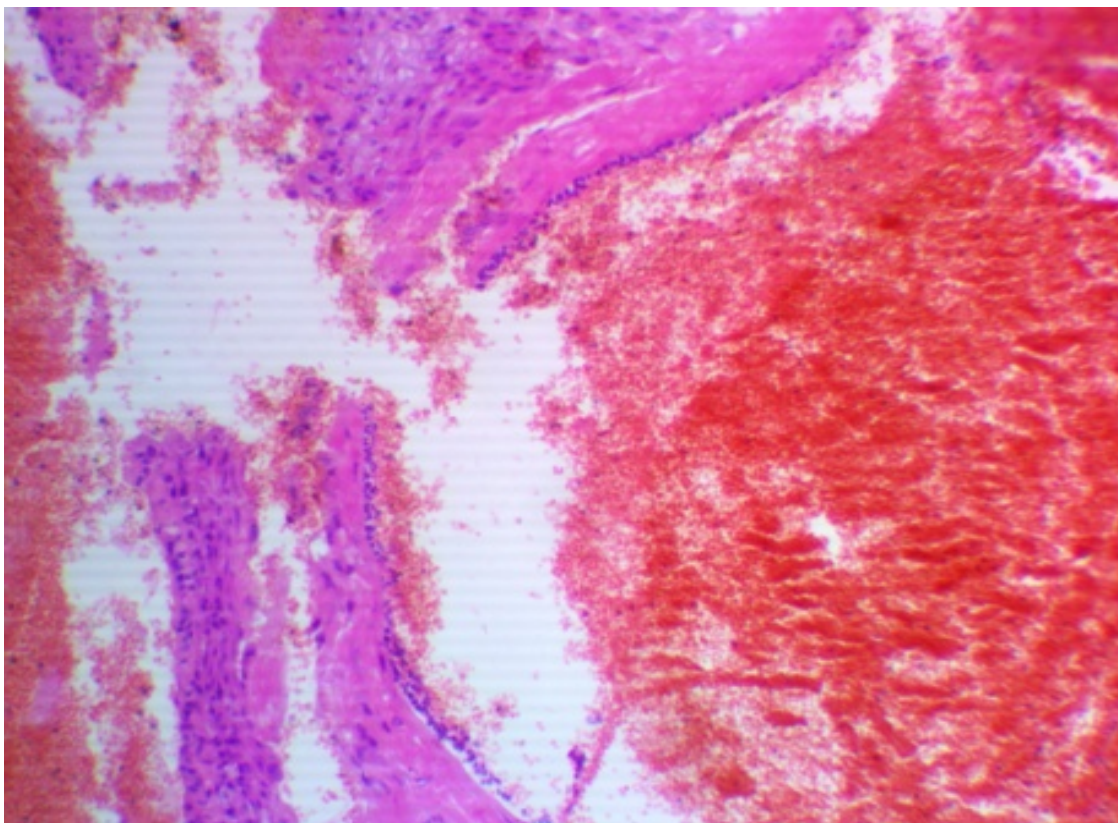


Рисунок 3.7 - Отслойка плаценты.

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 3.8).

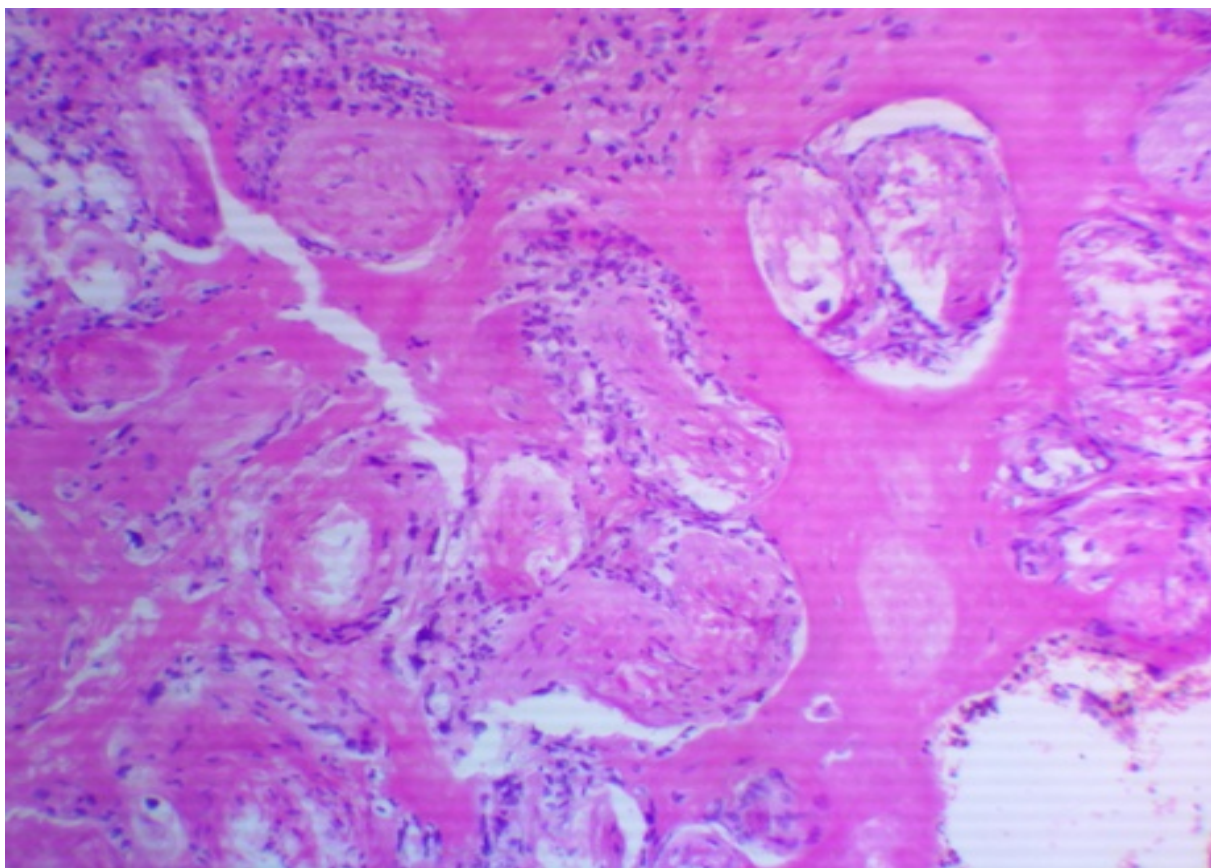


Рисунок 3.8 - Плацентарная ткань с инфарктом плаценты и полями фибриноида.

При изучении морфологических изменений в эндометрии и оболочках также были выявленные комбинированные изменения (сочетанная патология) характеризующаяся (рисунок 3.9) гормональной недостаточностью и воспалительными изменениями. 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.

На рисунке 3.10 представлена децидуальная ткань с выраженными участками лейкоцитарной инфильтрации, а также некроз и кровоизлияние спиральных артерий.

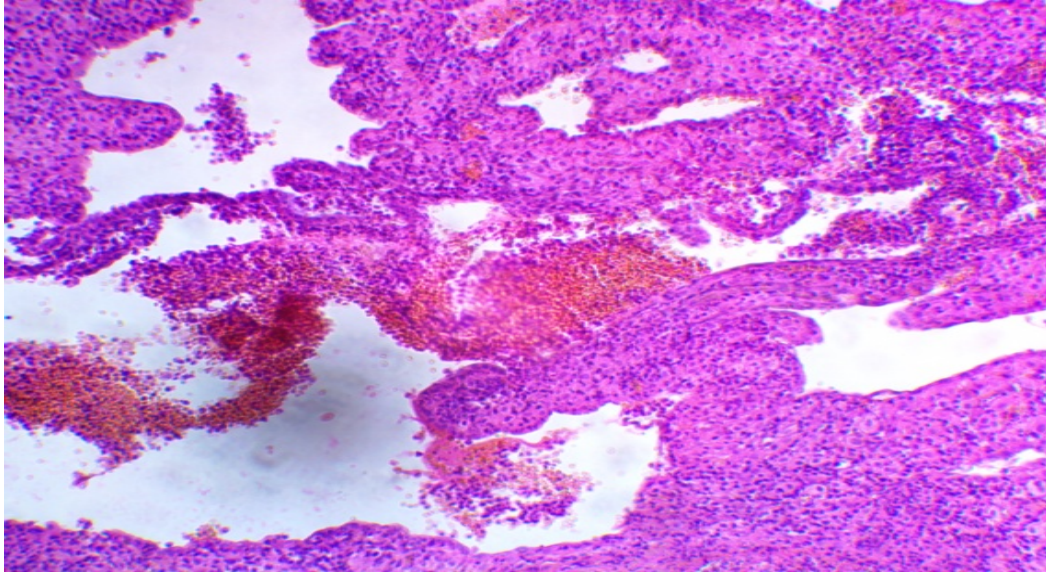


Рисунок 3.9 - Хроническая плацентарная недостаточность с элементами фиброза стромы, фиброзного некроза и гнойно-некротический децидуит.

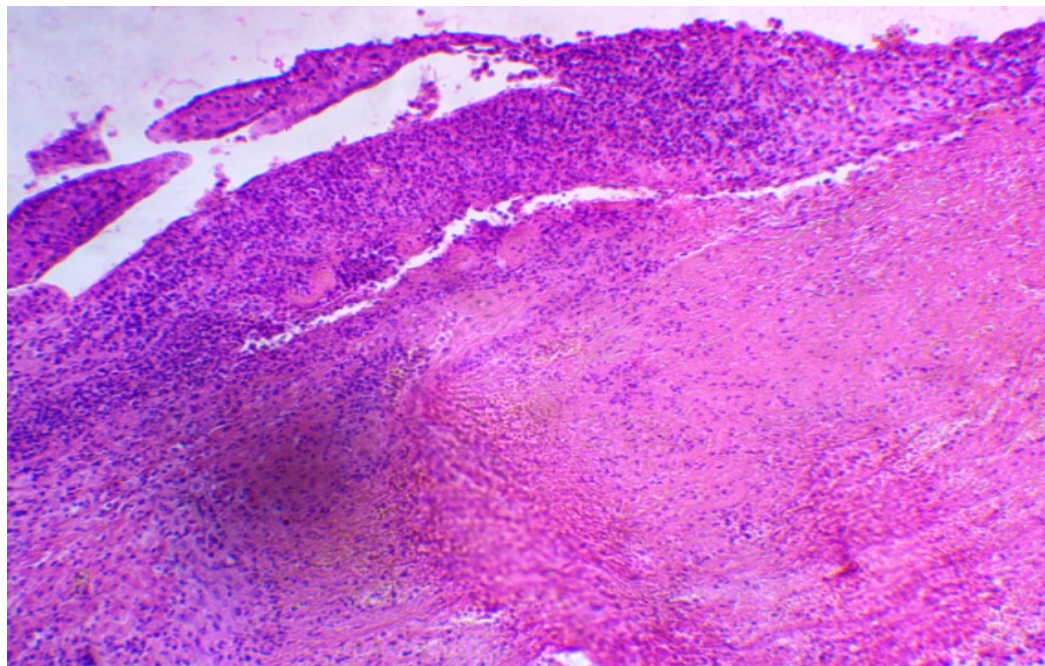


Рисунок 3.10 - Децидуальная ткань с лейкоцитарной инфильтрацией, некрозом и кровоизлиянием.

Кроме того, установлены признаки плацентарной недостаточности (рисунок 3.11) выраженные уменьшением количества желез и сохранением 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.

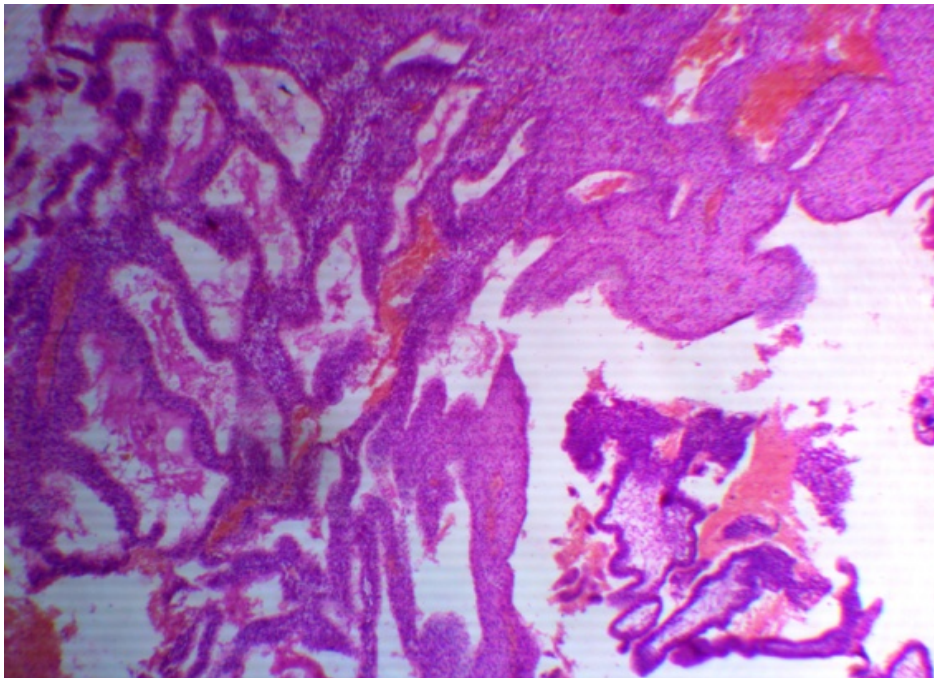


Рисунок 3.11 - Хореальная субгематома и плацентарная недостаточность.

На рисунок 3.12 наглядно видно сужение просвета сосуда децидуальной ткани вплоть до облитерации с элементами фиброза стромы ворсин и кровоизлиянием.

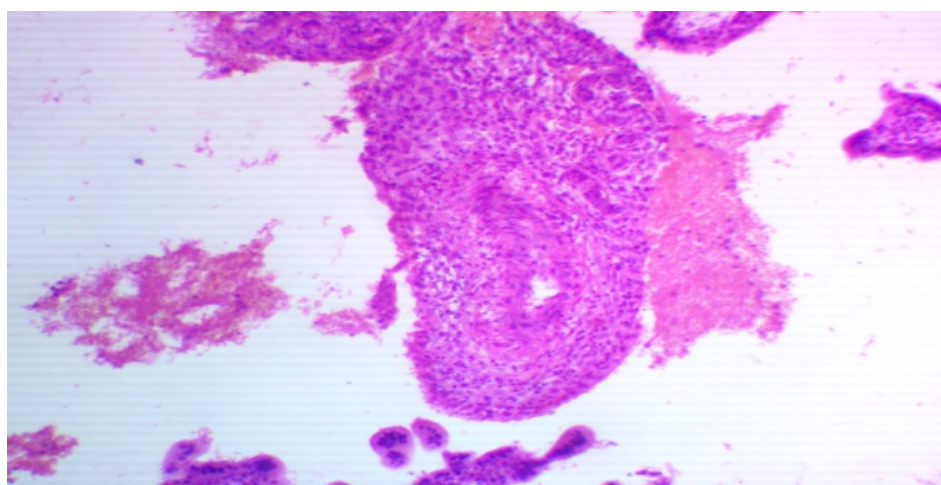


Рисунок 3.12 - Облитерация сосудов децидуальной ткани с элементами фиброза и кровоизлияний.

Гистологическое изучение материала позволило выявить 4 вида структурной патологии у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности – геморрагические нарушения, гормональная недостаточность, воспаление и сочетанная патология.

При этом структура патологии, представлена расчетом ранговых мест: геморрагические нарушения 36,4%, воспаление 30,3%, гормональная недостаточность 13,3% и сочетанная патология 20,0%.

Для оценки статистической значимости полученных данных проведено сравнение полученных показателей между группами, базисной группой сравнения выбрана IV группа (этиологическим фактором в которой выступили изменения, вызванные гормональной недостаточностью).

Данные морфологического исследования выявили, что прерывание беременности за счет геморрагических нарушений в структуре прерванных беременностей занимает первое ранговое место (табл. 3.22) и составляет $36,4 \pm 3,7$ на 100 обследованных женщин. Каждая четвертая беременность прервана из-за нарушений в системе гемостаза, которые привели к нарушениям несовместимым для последующего развития плода, в сравнении с базисной группой выявлена статистически значимая разница ($t=5,04$, $p<0,001$).

Таблица 3.22 – Данные гистологического исследования биоптатов из полости матки

Ранговые места	Данные гистологии	n=165	M±m	t	p
I	Геморрагические нарушения	60	$36,4 \pm 3,7$	5,04	<0,001
II	Воспаление	50	$30,3 \pm 3,6$	3,99	<0,001
III	Сочетанная патология	33	$20,0 \pm 3,3$	1,57	=0,12
IV	Гормональная недостаточность	22	$13,3 \pm 2,7$		

Примечание: статистическая значимость различий в сравнении групп с IV-й группой.

Второе ранговое место приходится на воспалительные изменения, выявленные при гистологическом исследовании децидуальной оболочки, амниона и хориона – $30,3 \pm 3,6$ на 100 женщин, беременность была прервана за счет инфекционного агента, который вызвал нарушения, приведшие к невозможности дальнейшего развития плода, при этом также выявлена статистически значимая разница с базовой группой ($t=3,99$, $p<0,001$).

Третье ранговое место приходится на сочетанную патологию, которая была выявлена у $20,0 \pm 3,3$ на 100 женщин, т.е. у каждой пятой женщины в этиологической структуре прерванной беременности выступают две причины, которые вызвали изменения, приведшие к прерыванию беременности, однако в сравнении с базовой группой не было выявлено статистически значимой разницы ($t=1,57$, $p=0,12$).

Далее нами проанализированы данные гистологических заключений геморрагических нарушений (табл. 3.23). В структуре данной патологии первое ранговое место приходится на массивные кровоизлияния и фиброзные некрозы, причем на данную патологию приходится 66,7% из общего числа геморрагических нарушений.

Таблица 3.23 – Структура геморрагических нарушений в соскобах из полости матки при прерванной беременности

Ранговые места	Структура	n=60	%
I	Массивные кровоизлияния и фибриноидные некрозы	40	66,7
II	Тромбоз и облитерация сосудов	9	15,0
III	Субхориальная и суббазальная гематома	5	8,3
IV	Истинные инфаркты и псевдоинфаркты плаценты	4	6,7
V	«Замурованное плодное яйцо» аутоицированное в фибрин, некроз, кровоизлияние	2	3,3

На втором месте тромбоз и облитерация сосудов (15,0%), третье ранговое место приходится на гематомы субхориальные и суббазальные (8,3%), истинные

инфаркты и псевдоинфаркты плаценты занимают четвертое ранговое место (6,7%). Отдельно стоит отметить выявленные нами два случая «замурованного плодного яйца» аутоицированного в фибрин, некроз и кровоизлияние, которое занимает последнее ранговое место и составляет 3,3%, замершая беременность в данном случае, скорее всего, обусловлена хромосомными аномалиями и уже последующим геморрагическим нарушением. Полученные данные подтверждают высокую значимость и роль системы гемостаза в этиологии развития невынашивания беременности, что требует более углубленного обследования женщин при планировании беременности.

Рассматривая структуру данных гистологического исследования, где этиологическим фактором невынашивания беременности выступает воспалительный компонент (табл. 3.24), следует отметить, что лейкоцитарная инфильтрация была представлена во всех биоптатах.

Таблица 3.24 - Структура воспалительных изменений в соскобах из полости матки при прерванной беременности

Ранговые места	Структура	n=50	%
I	Децидуит, хорионамнионит, фибрин, некроз (лейкоцитарная инфильтрация)	24	48,0
II	Некроз и воспаление (лейкоцитарная инфильтрация)	17	34,0
III	Ворсинки хориона и кровь с воспалением (лейкоцитарная инфильтрация)	9	18,0

При этом первое ранговое место приходится на выраженный воспалительный процесс, выявленный во всех составляющих внезародышевого комплекса, и доля данной патологии составила 48,8%, т.е. каждая вторая женщина из общего числа патологии, связанной с воспалением. На втором ранговом месте патология представлена некрозом и воспалением (34,0%), а третье ранговое место представлено воспалением ворсинок хориона (18,0%). Учитывая, что прерывание беременности, произошедшее за счет воспаления и

представленное во всех составляющих внезародышевого комплекса, имеет обширный и глубокий процесс и указывает на наличие у женщины в анамнезе инфекционного агента, важно на этапе прегравидарной подготовки обследование супружеских пар на своевременное выявление и лечение инфекций при планировании беременности.

В структуре данных гистологического исследования, указывающих на гормональную недостаточность, как этиологический фактор невынашивания беременности (табл. 3.25), ранговые места распределены следующим образом: первое место приходится на дистрофические изменения, склерозирование и очаги кальциноза (72,8%), второе ранговое место представлено абсолютной плацентарной недостаточностью и деструкцией ткани (13,6%) и гиповаскуляризацией/аваскуляризацией и нарушением питания ворсинок (13,6%). Данные гистологического исследования подтверждают важную роль гормональной регуляции прологирования гестации и включения обследования гормонального статуса женщины на этапе прегравидарной подготовки.

Таблица 3.25 - Структура гистологического подтверждения гормональной недостаточности в соскобах из полости матки при прерванной беременности

Ранговые места	Структура	n=22	%
I	Дистрофия и склерозирование, очаги кальциноза	16	72,8
II	Абсолютная плацентарная недостаточность и деструкция ткани	3	13,6
II	Гипо- и аваскуляризация, нарушение питания ворсинок	3	13,6

Кроме того, при гистологическом исследовании выявлена сочетанная патология, приведшая к прерыванию беременности (табл. 3.26), выявлено сочетание гормональной недостаточности и воспаления у 17 женщин, что составило 51,5% в структуре данной патологии и геморрагических нарушений с воспалительным компонентом у 16 женщин (48,5%). Полученные данные подтверждают мультифакторную причину прерываний беременности, которая должна быть оценена комплексно еще на этапе планирования семьи.

Таблица 3.26 - Структура гистологического подтверждения сочетанной патологии в соскобах из полости матки при прерванной беременности

Ранговые места	Структура	n=33	%
I	Абсолютная плацентарная недостаточность с воспалением (лейкоцитарная инфильтрация)	17	51,5
II	Прогрессирующая отслойка и воспаление (децидуит, лейкоцитарная инфильтрация)	16	48,5

В табл. 3.27 представлены данные гистологического исследования абортного материала репродуктивных потерь у женщин различных возрастных групп.

Таблица 3.27 - Сравнительная характеристика данных гистологического исследования женщин разных возрастных групп

Возраст, лет n=165	Данные гистологии							
	Геморрагические нарушения		Воспаление		Гормональная недостаточность		Сочетанная патология	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20-24	14	23,3	13	26,0	4	18,2	8	24,2
25-29	15	25,0	12	24,0	4	18,2	9	27,3
30-34	15	25,0	14	28,0	6	27,3	7	21,2
35и >	16	26,3	11	22,0	8	36,3	9	27,3

В возрасте 20-24 лет репродуктивные потери были гистологически оценены у 39 женщин (23,6%), на возраст 25-29 лет пришлось 40 женщин (24,4%), на 30-34 года 42 женщины (25,5%) и в возрасте 35 и старше 44 женщины (26,5%).

При сравнительном анализе данных в исследовании статистически значимой разницы в группах не обнаружено, $p > 0,05$. При этом по структуре

патологии выявленной в различных возрастных группах статистически значимой разницы также не выявлено, $p > 0,05$.

Однако проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую зависимость выявленной патологии в зависимости от возраста женщины (табл. 3.28).

Как видно из таблицы для возрастной категории 20-24 года характерна прямая, высокая и достоверная корреляция ($r=0,80$; $r^2=0,65$; $t=2,9$; $p<0,001$). Корреляционная связь прямая, высокая и достоверная характерна и для возрастной группы 25-29 лет ($r=0,87$; $r^2=0,75$; $t=3,1$; $p<0,001$).

Таблица 3.28 - Корреляционная зависимость гистологической патологии от возраста женщин

Возраст, лет	Значение коэффициента				Форма, теснота, достоверность связи (корреляции)
	r	r ²	t	p	
20-24	0,80	0,65	2,9	<0,001	Прямая, высокая, достоверная
25-29	0,87	0,75	3,1	<0,001	Прямая, высокая, достоверная
30-34	0,92	0,84	3,2	<0,001	Прямая, весьма высокая, достоверная
35 и старше	0,98	0,96	6,8	<0,001	Прямая, весьма высокая, достоверная

Важно отметить, что с увеличением возраста женщины корреляционная зависимость увеличивается, так для группы женщин в возрасте 30-34 года характерна прямая, весьма высокая и достоверная корреляционная связь ($r=0,92$; $r^2=0,84$; $t=3,2$; $p<0,001$). Для возрастной группы 35 лет и старше также корреляционная связь становится прямой, весьма высокой и достоверной ($r=0,98$; $r^2=0,96$; $t=6,8$; $p<0,001$), при этом статистическая значимость различий в сравнении с другими группами в разы выше ($t=6,8$; $p<0,001$).

Из полученных в исследовании данных, представленных в табл. 3.29, видно, что из общего количества обследованных у 68 женщин (41,2%) выявлена первая потеря беременности, у 43-х (26,1%) – два самопроизвольных прерывания

беременности и у 54 женщин (32,7%) три и более невынашивания беременности. Геморрагические нарушения, выявленные гистологически, статистически значимо возрастают по мере роста числа кратности невынашивания беременности ($t=3,3$; $p<0,001$). Гистологическая картина воспаления статистически значимо чаще выявлена при однократной потере беременности ($t=8,5$; $p<0,001$). Статистически значимо больше выявлено гистологической патологии, связанной с гормональной недостаточностью невынашивания беременности у женщин в группе с однократной потерей плода ($t=2,0$; $p=0,007$), чем в других группах. Сочетанная патология по результатам гистологии не имеет статистически значимых различий от количества репродуктивных потерь, в среднем выявляется у каждой третьей женщины в группах.

Таблица 3.29 - Сравнительная характеристика данных гистологического исследования женщин с различным числом репродуктивных потерь

Число потерь n=165	Гистологическое исследование							
	Геморрагические нарушения		Воспаление		Гормональная недостаточность		Сочетанная патология	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	12	20,0	34	68,0	11	50,0	11	33,3
2	19	31,7	5	10,0	6	27,3	13	39,4
3 и >	29	48,3	11	22,0	5	22,7	9	27,3

Проведенный расчет корреляционной зависимости данных гистологического исследования от числа репродуктивных потерь позволяет статистически значимо выделить факторами риска любое количество потерь (табл. 3.30). Однако прямая, весьма высокая и достоверная корреляционная связь характерна для одной потери плода ($r=0,96$; $r^2=0,92$; $t=3,3$; $p<0,001$) и трех и более потерь ($r=0,94$; $r^2=0,89$; $t=2,9$; $p<0,001$), а прямая, высокая и достоверная связь выявлена при двукратной потере беременности ($r=0,83$; $r^2=0,68$; $t=2,1$; $p<0,001$).

Таблица 3.30 - Корреляционная зависимость гистологической патологии от числа репродуктивных потерь

Число потерь	Значение коэффициента				Форма, теснота, товерность связи (корреляции)
	r	r ²	t	p	
1	0,96	0,92	3,3	<0,001	Прямая, весьма высокая, достоверная
2	0,83	0,68	2,1	<0,001	Прямая, высокая, достоверная
3 и более	0,94	0,89	2,9	<0,001	Прямая, весьма высокая, достоверная

Полученные данные позволяют выделить женщин с первичной потерей плода и при трех и более потерях, как более негативные в плане сохранения репродуктивного потенциала женщины и необходимость рассматривать первичную потерю беременности при прегравидарной подготовки супружеских пар как высокий фактор риска невынашивания беременности.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ патоморфологического исследования соскобов из полости матки при самопроизвольных выкидышах, по обращаемости в клинический родильный дом Национального центра охраны материнства и детства МЗ КР за 2015 год позволил сделать следующие выводы:

1. В структуре патологических изменений в абортивном материале ранговые места распределены следующим образом: геморрагические нарушения 36,4%, воспаление 30,3%, гормональная недостаточность 13,3% и сочетанная патология 20,0%.

2. Корреляционный анализ выявил статистически значимую зависимость выявленной гистологической патологии от возраста женщины, для возрастной категории 20-24 года ($r=0,80$; $r^2=0,65$; $t=2,9$; $p<0,001$) и 25-29 лет ($r=0,87$; $r^2=0,75$; $t=3,1$; $p<0,001$) характерна прямая, высокая и достоверная корреляция. При этом для групп женщин в возрасте 30-34 года ($r=0,92$; $r^2=0,84$; $t=3,2$; $p<0,001$) и 35 лет

и старше ($r=0,98$; $r^2=0,96$; $t=6,8$; $p<0,001$) корреляционная связь усиливается и становится прямой, весьма высокой и достоверной.

3. В зависимости от числа репродуктивных потерь анализ корреляционной зависимости позволяет статистически значимо выделить фактором риска любое количество потерь, однако прямая, весьма высокая и достоверная корреляционная связь характерна для одной потери плода ($r=0,96$; $r^2=0,92$; $t=3,3$; $p<0,001$) и трех и более потерь ($r=0,94$; $r^2=0,89$; $t=2,9$; $p<0,001$), а прямая, высокая и достоверная связь выявлена при двукратной потере беременности ($r=0,83$; $r^2=0,68$; $t=2,1$; $p<0,001$).

В результате комплексного изучения морфофункциональных изменений abortивного материала у женщин с невынашиванием беременности выявлены значимые структурно-функциональные нарушения в репродуктивной системе, которые необходимо учитывать при планировании беременности, а более детальное индивидуальное обследование 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 проведенного исследования выявлено 13 модификаций генотипов с различной частотой встречаемости аллелей в генах фолатного цикла (табл. 3.31). При этом в обеих группах зарегистрировано только пять совместных модификаций, кроме того в основной группе было выявлено пять модификаций, которые не были выявлены в контрольной группе и три модификации, выявленные в группе контроля, но не зарегистрированные в основной группе. Гомозиготные генотипы в генах MTHFR/MTR/MTRR (C/C+A/A+A/A+A/A), которые обеспечивают нормальный процесс реметилирования гомоцистеина, были выявлены статистически значимо чаще в контрольной группе - $73,6\pm 6,1$ на

100 обследованных женщин, чем в основной группе - $12,2 \pm 3,8$ соответственно, $\chi^2=21,8$, $p<0,001$. У здоровых женщин четыре альтернативных ферментативных путей реметилирования гомоцистеина в метионин в 73,6% случаев происходит благодаря гомозиготному набору генотипов, который обеспечивает нормальное протекание беременности и развитие плода.

Таблица 3.31 – Частота моделей различной комбинации полиморфных генов фолатного цикла

№ п/п	Генотип	Основная группа (n=74)		Контрольная группа(n=53)		χ^2	p
		Абс.	P±mp	Абс.	P±mp		
1.	C/C+A/A+A/A+A/A	9	12,2±3,8	39	73,6±6,1	21,8	<0,001
2.	C/C+A/A+A/A+A/G	6	8,1±3,2	-	-		
3.	C/C+A/C+A/A+A/G	5	6,8±2,9	-	-		
4.	C/C+A/C+A/G+A/G	4	5,4±2,6	-	-		
5.	C/T+A/A+A/A+A/A	-	-	1	1,9±1,9		
6.	C/T+A/C+A/A+A/A	-	-	2	3,8±2,6		
7.	C/T+A/C+A/G+A/A	-	-	2	3,8±2,6		
8.	C/T+A/C+A/C+A/G	11	14,9±4,1	-	-		
9.	C/T+A/C+A/G+A/G	1	1,4±1,3	5	9,4±4,0	45,7	<0,001
10.	C/T+A/C+A/G+G/G	7	9,5±3,4	-	-		
11.	C/T+C/C+A/G+G/G	3	4,1±2,3	1	1,9±1,9	43,9	<0,001
12.	C/T+C/C+G/G+G/G	7	9,5±3,4	1	1,9±1,9	35,3	<0,001
13.	T/T+C/C+G/G+G/G	21	28,4±5,2	2	3,8±2,6	15,6	<0,001

Однако, в 26,4% случаев в контрольной группе выявлен полиморфизм генотипов, т.е. у каждой 4-й женщины, который в зависимости от сочетания аллельных транзиций может выступать предиктором невынашивания беременности. При этом в основной группе только у 12,2% женщин выявлен

нормальный набор генов фолатного цикла, т.е. у каждой 10-й обследованной, а у 87,8% женщин выявлены различные сочетания полиморфных вариантов генов. Кроме того, наиболее патологические транзиции, представленные гомозиготными генотипами в исследуемых генах с содержанием аллелей T/T+C/C+G/G+G/G, приводящие к значительному снижению функциональной активности ферментов и повышению уровня гомоцистеина в плазме, также были выявлены в обеих группах. Однако статистически значимо чаще они выявлены в основной группе - $28,4 \pm 5,2$ на 100 обследованных в сравнении с контрольной группой - $3,8 \pm 2,6$ соответственно, $\chi^2=15,6$, $p<0,001$. Из полученных данных следует, что у 28,4% женщин основной группы предиктором невынашивания беременности выступает генетический гомозиготный фактор 2-х кратной замены нуклеоида в полиморфных генах фолатного цикла, вызывающий значимые изменения.

Данный фактор в свою очередь выступает не только предиктором невынашивания беременности, но и негативно воздействует на целостность ДНК в виде появления ломких сайтов и разрывов хромосом, что приводит к развитию различных врожденных аномалий плода. Следует отметить, что данная патология встречается и в контрольной группе, но лишь у 3,8% женщин.

Следующей моделью генов, которая была выявлена в обеих обследуемых группах стала модель C/T+C/C+G/G+G/G, гетерозиготная транзиция (замена) цитозина (C) на тимин (T) выявлена в позиции 677 гена MTHFR, нуклеотиды в остальных генах фолатного цикла остаются гомозиготными. Данный полиморфизм был достоверно статистически значимо чаще выявлен в основной группе ($9,5 \pm 3,4$ на 100 женщин) в сравнении с группой контроля ($1,9 \pm 1,9$ соответственно), $\chi^2=35,3$, $p<0,001$.

Модель полиморфизма генов MTHFR/MTR/MTRR - C/T+C/C+A/G+G/G также выявлена в обеих группах, при данной модели кроме гетерогенной замены в позиции 677 гена MTHFR, представлена гетерогенная мутация в результате которой произошла замена нуклеотида аденина (A) на гуанин (G) в позиции 2756 в последовательности ДНК гена MTR. Статистически значимо чаще данная

модель была выявлена в основной группе ($4,1 \pm 2,3$ на 100 обследованных женщин) по сравнению с группой контроля ($1,9 \pm 1,9$ соответственно), $\chi^2=35,3$, $p < 0,001$. Данная модель полиморфизма выявлена редко и составила менее 5,0% в основной группе и 1,9% в группе контроля.

В обеих группах также выявлен полиморфизм генов фолатного цикла, представленный гетерозиготной комбинацией аллелей C/T+A/C+A/G+A/G, где кроме гетерозиготной замены в генах MTHFR на позиции 677 и MTR в позиции 2756, произошла транзиция аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1298 ДНК гена MTHFR и замена аденина (A) на гуанин (G) в позиции 66 участка ДНК в гене MTRR. Таких женщин было статистически значимо больше в группе контроля ($9,4 \pm 4,0$ на 100 женщин) в сравнении с основной группой ($1,4 \pm 1,3$), $\chi^2=45,7$, $p < 0,001$. В контрольной группе данный полиморфизм встречался около 10,0% женщин, а в основной группе составил 1,4%.

Далее в основной группе выявлена комбинация полиморфизмов в пяти различных модификациях, которые не были зарегистрированы в контрольной группе. Модель аллелей - C/C+A/A+A/A+A/G, где представлен гомозиготный набор нуклеотидов в генах MTHFR/MTR и гетерозиготная транзиция нуклеотида аденина (A) на гуанин (G) в позиции 66 в ДНК гена MTRR, выявленная у $8,1 \pm 3,2$ на 100 обследованных женщин и модель - C/C+A/C+A/A+A/G с гомозиготным набором нуклеотидов генов MTHFR в позиции 677 и MTR и гетерозиготной мутацией генов MTHFR в позиции 1298 и MTRR, зарегистрированная у $6,8 \pm 2,9$ на 100 женщин. Следующая модель представлена комбинацией - C/C+A/C+A/G+A/G, где гомозиготный набор установлен только в гене MTHFR, остальные транзиции представлены гетерозиготными заменами, данная патология была у $5,4 \pm 2,6$ женщин. Полностью гетерогенная мутация C/T+A/C+A/C+A/G в генах фолатного цикла выявлена у $14,9 \pm 4,1$ на 100 обследованных женщин основной группы. Кроме того, выявлена модель - C/T+A/C+A/G+G/G, где гомозиготная транзиция определялась в гене MTRR, заменой аденина (A) на гуанин (G) остальные генотипы были представлены гетерогенными мутациями ($9,5 \pm 3,4$ на 100 женщин).

В контрольной группе выявлено 3 модификации полиморфизма аллелей генов фолатного цикла не встречающихся в основной группе. Таковыми были сочетание полиморфизма C/T+A/A+A/A+A/A, где транзигция по гетерозиготному типу была выявлена только в гене MTHFR на участке ДНК позиции 677, при этом данная модель представлена у $1,9 \pm 1,9$ на 100 обследованных женщин. Модель полиморфизма - C/T+A/C+A/A+A/A, где к гетерозиготному типу участка на позиции 677 гена MTHFR добавляется транзигция на позиции 1298 ДНК этого же гена, выявленная у $3,8 \pm 2,6$ женщин соответственно. Модель - C/T+A/C+A/G+A/A, представлена гомозиготным набором нуклеотидов в гене MTRR, а в остальных генах выявлена гетерозиготная транзигция, в группе контроля их было $3,8 \pm 2,6$ на 100 обследованных женщин.

В ходе исследования установлено, что в основной группе ранговые места в структуре моделей полиморфизма генов фолатного цикла представлены по убыванию следующим образом: 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 основной группе благоприятный набор генотипа был выявлен только у 12,2% женщин. В 87,8% случаев зарегистрированы транзигции нуклеотидов приводящие к невынашиванию беременности, что доказывает важную роль генетической предрасположенности, как предиктора не только невынашивания, но и различных аномалий развития плода, приводящих к плодовым потерям.

Группа контроля представлена другой структурой ранговых мест моделей, по убывающей: 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%. Для женщин контрольной группы характерен благоприятный набор генотипа, выявленный у 73,6% обследованных.

Учитывая важную роль фолиевой кислоты и витаминов группы В для благоприятного течения беременности и нормального развития плода, необходимо на этапах планирования семьи, прегравидарной подготовки и в первом триместре беременности проводить беседы/консультации с женщинами о необходимости своевременного и регулярного приема данных препаратов с целью нивелирования генетических предикторов, особенно для женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и полиморфизмом генов фолатного цикла.

В табл. 3.32 представлены данные о выявленном сочетании различных генотипов полиморфных генов фолатного цикла у обследованных женщин.

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±mp	Абс.	P±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 участке кодирующим последовательности ДНК гена MTHFR в позиции 677 выявлена комбинация C/C, что является нормальным строением генотипа, статистически достоверно больше в контрольной группе ($73,6 \pm 6,1$ на 100 женщин) в сравнении с основной группой ($32,4 \pm 5,4$ соответственно), $\chi^2=6,9$, $p=0,009$. Генотип C/T, при котором произошла транзигия нуклеотидом тиминном цитозина, выявлена статистически значимо чаще в основной группе ($39,2 \pm 5,7$ на 100 женщин) по сравнению с контрольной ($22,6 \pm 5,8$ соответственно), $\chi^2=5,1$, $p=0,024$. Гомозиготная замена нуклеотида цитозина (C) на тимин (T) также достоверно статистически значимо чаще выявлена в основной группе ($28,4 \pm 5,2$ на 100 женщин), чем в группе контроля ($3,8 \pm 2,6$ соответственно), $\chi^2=15,6$, $p<0,001$.

При анализе в структуре частоты встречаемости полиморфных генотипов гена MTHFR в основной группе статистически значимой разницы не обнаружено, $p>0,05$. В контрольной группе статистически значимо чаще выявлен нормальный набор нуклеотидов C/C в сравнении с полиморфными, $p<0,001$.

На участке ДНК гена MTHFR также выявлены варианты полиморфизма в позиции 1298, при этом нормальным (благоприятным) является генотип A/A, выявленный статистически значимо чаще в контрольной группе ($75,5 \pm 5,9$ на 100 женщин) в сравнении с основной группой ($20,3 \pm 4,7$ соответственно), $\chi^2=14,8$, $p<0,001$. Замена аденина (A) на цитозин (C) выявлена статистически значимо чаще в основной группе ($37,8 \pm 5,6$ на 100 обследованных женщин) по сравнению с группой контроля ($17,0 \pm 5,2$ соответственно), $\chi^2=6,9$, $p=0,009$. Гомозиготная транзигия аденина (A) на цитозин (C) также статистически значимо чаще выявлена в основной группе ($41,9 \pm 5,7$ на 100 женщин) в сравнении с группой контроля ($7,6 \pm 3,6$ соответственно), $\chi^2=7,5$, $p=0,007$.

Сравнивая структуру генотипов в гене MTHFR следует отметить, что в основной группе статистически значимо чаще выявлены полиморфные генотипы, $p<0,001$, а в контрольной группе статистически значимо чаще нормальный набор генотипа, $p<0,001$.

В гене MTR на участке 2756 выявлен генотип A/A (нормальный набор) статистически значимо чаще также в группе контроля ($79,3 \pm 5,6$ на 100 женщин) в сравнении с основной группой ($27,0 \pm 5,2$ соответственно), $\chi^2=14,8$, $p<0,001$. Замена аденина (A) на гуанин (G) в последовательности ДНК гена MTR выявлена статистически значимо чаще в основной группе ($35,1 \pm 5,6$ на 100 женщин) в сравнении с группой контроля ($15,1 \pm 4,9$ соответственно), $\chi^2=8,5$, $p=0,004$. Гомозиготная транзигция гуанина (G) на позицию аденина (A) статистически значимо чаще также выявлена в основной группе ($37,8 \pm 5,6$ на 100 женщин), чем в группе контроля ($7,6 \pm 3,6$ соответственно), $\chi^2=9,2$, $p=0,003$.

В структуре генотипов гена MTR в основной группе не обнаружено статистически значимой разницы, $p>0,05$, а в группе контроля статистически значимо чаще встречается нормальный набор нуклеотидов, $p<0,001$.

В цепочке ДНК гена MTRR на позиции 66 нормальный набор нуклеотидов A/A выявлен достоверно статистически значимо чаще также в контрольной группе ($83,0 \pm 5,2$ на 100 женщин) в сравнении с основной группой ($12,2 \pm 3,8$ соответственно), $\chi^2=25,7$, $p<0,001$. В основной группе статистически значимо чаще выявлен полиморфизм A>G, где произошла замена аденина (A) в позиции 66 на гуанин (G) ($36,5 \pm 5,6$ на 100 женщин) в сравнении с группой контроля ($11,3 \pm 4,4$ соответственно), $\chi^2=8,9$, $p=0,003$. Также в основной группе статистически значимо чаще выявлена гомозиготная замена аденина (A) на гуанин (G) ($51,4 \pm 5,8$ на 100 женщин), чем в контрольной группе ($5,7 \pm 3,2$ соответственно), $\chi^2=16,5$, $p<0,001$.

В структуре основной группы полиморфизм генотипов в сравнении с нормальным набором нуклеотидов был выявлен статистически значимо чаще, $p<0,001$, в группе контроля наоборот статистически значимо чаще выявлен нормальный набор генотипа, $p<0,001$.

Далее нами рассмотрено количество аллелей нуклеотидов по частоте встречаемости у женщин обеих групп (табл. 3.33). Как видно из таблицы на участке ДНК гена MTHFR в позиции 677 в контрольной группе статистически значимо чаще встречается нуклеотид C, выявленный у 84,9% женщин в

сравнении с основной группой – 52,0%, $\chi^2=5,0$, $p=0,015$, а нуклеотид Т соответственно статистически значимо чаще в основной группе – 48,0% женщин, чем в контрольной – 15,1%, $\chi^2=7,9$, $p=0,005$.

Таблица 3.33 – Частота аллелей аминокислот в структуре участка ДНК полиморфных генов фолатного цикла

Ген	Полиморфизм	Аллели	Основная группа (n=148)		Контрольная группа (n=106)		χ^2	p
			Абс.	P±mp	Абс.	P±mp		
MTHFR	с.677 C>T (A222V)	C	77	52,0±4,1	90	84,9±3,5	5,0	0,015
		T	71	48,0±4,1	16	15,1±3,5	7,9	0,005
	с.1298 A>C (E429A)	A	58	39,2±4,0	89	84,0±3,6	13,2	<0,001
		C	90	60,8±4,0	17	16,0±3,6	22,4	<0,001
MTR	с.2756 A>G (D919G)	A	66	44,6±4,1	92	86,8±3,3	15,5	<0,001
		G	82	55,4±4,1	14	13,2±3,3	22,8	<0,001
MTRR	с.66 A>G (I22M)	A	45	30,4±3,8	94	88,7±3,1	24,1	<0,001
		G	103	69,6±3,8	12	11,3±3,1	35,6	<0,001

Схожая картина наблюдается для позиции 1298 гена MTHFR, где аденин (A) выявлен статистически значимо чаще в контрольной группе у 84,0% женщин в сравнении с основной группой у 39,2% женщин, $\chi^2=13,2$, $p<0,001$. Нуклеотид цитозин выявлен у 60,8% женщин основной группы, что статистически значимо чаще в сравнении с группой контроля (16,0%), $\chi^2=22,4$, $p<0,001$.

Для гена MTR в позиции 2756 характерно статистически значимо чаще встречаемость нуклеотида аденина (A) также в контрольной группе (86,8%), чем в основной (44,6%), $\chi^2=15,5$, $p<0,001$. При этом в основной группе статистически значимо чаще выявлена встречаемость гуанина (G) – 69,6%, чем в группе контроля – 11,3%, $\chi^2=15,5$, $p<0,001$.

Участок ДНК гена MTRR на позиции 66 в основной группе представлен аденином (A) статистически значимо чаще также в группе контроля (88,7%), чем

в основной группе (30,4%), $\chi^2=24,1$, $p<0,001$. Наличие нуклеотида гуанина (G) в результатах женщин основной группы статистически значимо чаще (69,6%), чем в группе контроля (11,3%), $\chi^2=35,6$, $p<0,001$.

Таким образом, проведенный анализ встречаемости полиморфизма генов фолатного цикла в цепочке ДНК женщин, обследованных в клиническом родильном доме НЦОМид МЗ КР за 2015-2017 годы установил, что:

1. Выявлено 13 модификаций генотипов с различной частотой встречаемости, в основной группе - 10, в контрольной – 8, $p>0,05$. Из них пять встречаются в обеих группах, пять только в основной группе и три только в контрольной группе.
2. Гомозиготные генотипы в генах MTHFR/MTR/MTRR (C/C+A/A+A/A+A/A) выявлены 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 группой - 3,8%, $\chi^2=15$, $p<0,001$.
3. В основной группе ранговые места в структуре моделей полиморфизма представлены по убыванию: 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%.
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%.
5. В структуре частоты полиморфных генотипов гена MTHFR на позиции 677 в основной группе статистически значимой разницы не обнаружено, $p>0,05$, в контрольной группе статистически значимо чаще выявлен набор нуклеотидов C/C, $p<0,001$.

6. В структуре генотипов в гене MTHFR в позиции 1298 в основной группе статистически значимо чаще выявлены полиморфные генотипы, $p < 0,001$, в контрольной группе статистически значимо чаще набор генотипа A/A, $p < 0,001$.
7. В структуре генотипов гена MTR на позиции 2756 в основной группе не обнаружено статистически значимой разницы, $p > 0,05$, а в группе контроля статистически значимо чаще встречается набор нуклеотидов A/A, $p < 0,001$.
8. В структуре основной группы полиморфизм генотипов гена MTRR в позиции 66 выявлен статистически значимо чаще, $p < 0,001$, а в группе контроля набор генотипа A/A, $p < 0,001$.
9. По частоте встречаемости нуклеотидов на участке ДНК гена MTHFR в позиции 677 в контрольной группе статистически значимо чаще встречается нуклеотид С (84,9%), чем в основной группе (52,0%), $\chi^2=5,0$, $p=0,015$, нуклеотид Т статистически значимо чаще в основной группе (48,0%), чем в контрольной (15,1%), $\chi^2=7,9$, $p=0,005$.
10. Для позиции 1298 гена MTHFR аденин - статистически значимо чаще в контрольной группе (84,0%) в сравнении с основной группой (39,2%), $\chi^2=13,2$, $p < 0,001$, цитозин (60,8%) в основной группе статистически значимо чаще в сравнении с группой контроля (16,0%), $\chi^2=22,4$, $p < 0,001$.
11. В гене MTR на позиции 2756 статистически значимо чаще встречается аденин в контрольной группе (86,8%), чем в основной группе (44,6%), $\chi^2=15,5$, $p < 0,001$, в основной группе статистически значимо чаще встречается гуанин (69,6%), чем в группе контроля (11,3%), $\chi^2=15,5$, $p < 0,001$.
12. Ген MTRR на позиции 66 в основной группе представлен аденином статистически значимо чаще в группе контроля (88,7%), чем в основной группе (30,4%), $\chi^2=24,1$, $p < 0,001$, гуанин в основной группе статистически значимо чаще (69,6%), чем в группе контроля (11,3%), $\chi^2=35,6$, $p < 0,001$.

Полученные в исследованные данные позволяют научно обосновать предиктивную значимость полиморфизма генотипов при невынашивании беременности. Однако учитывая, что данные предикторы являются генами предрасположенности, потенцирующими развитие различной патологии, важно

на этапе планирования беременности нивелировать их действие восполнением дефицита фолиевой кислоты и витаминов группы В.

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

В ходе исследования установлено, что в группе женщин с невынашиванием беременности (основная группа, $n=74$) преобладал полиморфизм нуклеотидов в гене MTHFR на позиции 677 фолатного цикла, на рисунке 3.13 данные выглядят в виде треугольника с широким основанием, смещенным в сторону гетерозиготной транзации (С/Т), для здоровых женщин (контрольная группа, $n=53$) - данные представлены в виде вытянутого к вершине треугольника с узким основанием, что подчеркивает отсутствие мутаций у большего числа обследованных, $p<0,001$. Однако у $22,6\pm 5,8$ на 100 обследованных женщин в группе контроля также была выявлена транзация нуклеотидов по гетерозиготному типу.

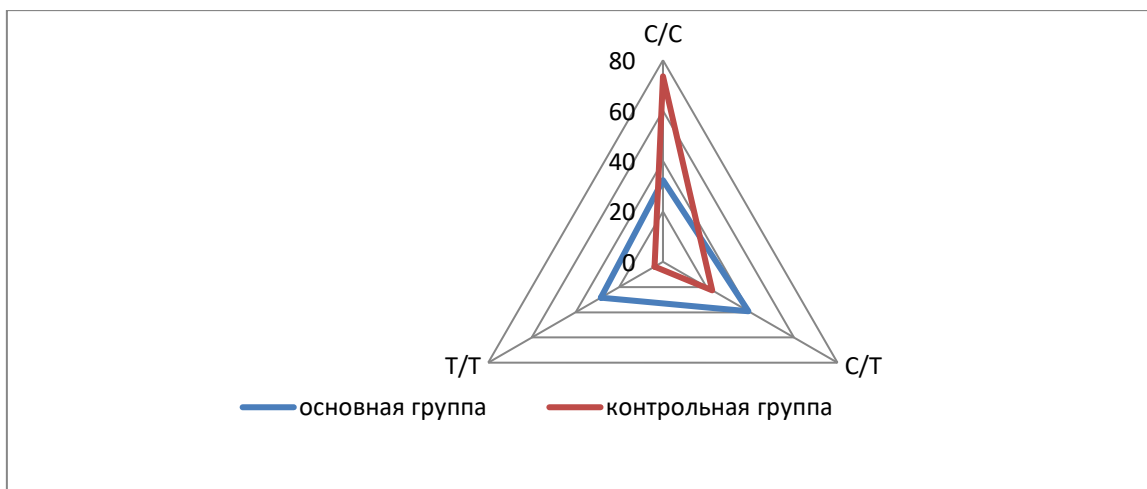


Рисунок 3.13 - Полиморфизм гена MTHFR на позиции 677 фолатного цикла.

На рисунке 3.14 представлены данные полиморфизма гена фолатного цикла MTHFR на позиции 1298, в контрольной группе статистически значимо больше выявлено женщин с присущим для данной позиции набором нуклеотидов (A/A - $75,5\pm 5,9$ на 100 женщин), треугольник представлен узким основанием с высокой макушкой, для основной группы данные выглядят в виде треугольника

с широким основанием, вытянутым в сторону гомозиготной мутации (C/C - 41,9±5,7 на 100 женщин), $p < 0,001$.

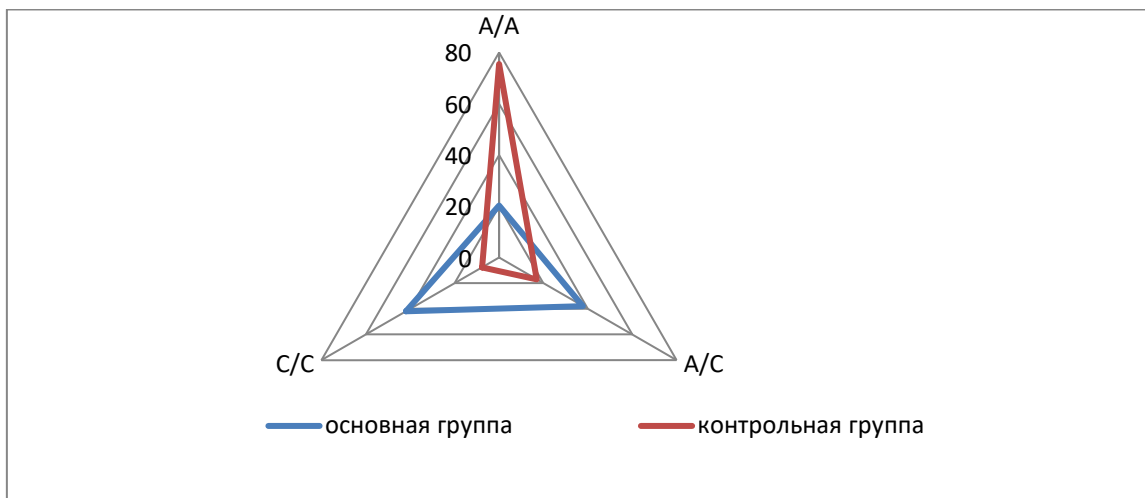


Рисунок 3.14 - Полиморфизм гена MTHFR на позиции 1298 фолатного цикла.

Для гена фолатного цикла MTR на позиции 2756 в контрольной группе также статистически значимо чаще встречается набор нуклеотидов A/A выявленный у 79,3±5,6 на 100 женщин и данные представлены в виде вытянутого к верху треугольника, в основной группе данный набор выявлен только у 27,0±5,2 на 100 женщин, $p < 0,001$. По данным основной группы треугольник представлен в виде широкого основания с преобладанием мутации G/G (37,8±5,6 на 100 обследованных женщин), что статистически значимо чаще контрольной группы (7,6±3,6 соответственно), $p = 0,003$ (рисунок 3.15).

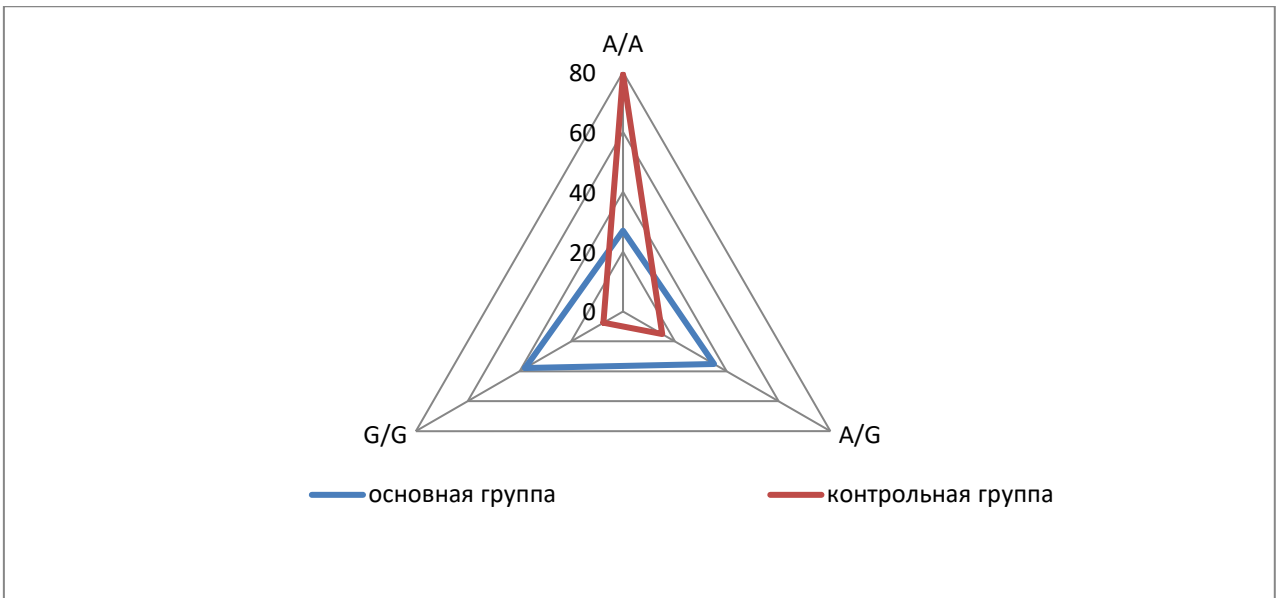


Рисунок 3.15 - Полиморфизм гена MTR на позиции 2756 фолатного цикла.

Схожая картина выявлена и для гена MTRR на позиции 66 фолатного цикла: треугольник с узким основанием и вытянутым верхом присущ для контрольной группы, где у $83,0 \pm 5,2$ на 100 женщин нуклеотиды представлены набором A/A, что статистически значимо чаще основной группы ($12,2 \pm 3,8$ соответственно), $p < 0,001$. Для основной группы данные демонстрируют треугольник с вытянутым основанием в сторону гомозиготной транзиции G/G, что статистически значимо чаще выявлено в группе женщин с невынашиванием беременности (основной - $51,4 \pm 5,8$ на 100 обследованных) чем в группе контроля ($5,7 \pm 3,2$ соответственно), $p < 0,001$ (рисунок 3.16).

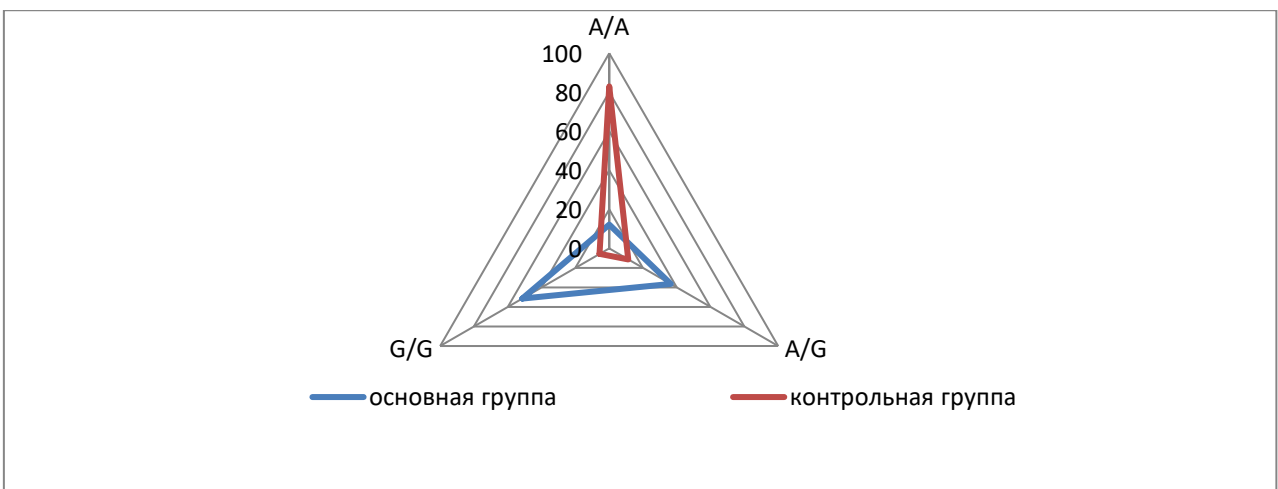


Рисунок 3.16 - Полиморфизм гена MTRR на позиции 66 фолатного цикла.

Более наглядно представлены данные на рисунке 3.17 набора нуклеотидов генов фолатного цикла у женщин групп сравнения. У женщин группы контроля рисунок выглядит в виде звезды, лучи которой представлены более чем у 80% женщин с присущим набором нуклеотидов для данного гена. Мутированные гены выявлены у каждой 5-й женщины и представлены в различных комбинациях. Для основной группы рисунок выглядит в виде квадрата с вытянутым углом в гене MTRR мутации транзиции G/G.

Полученные данные позволяют выделить транзиции нуклеотидов генов фолатного цикла в значимые факторы риска невынаивания беременности, особенно если эти мутации были гомозиготными. Учитывая огромную значимость фолатного цикла в делении клеток развивающегося эмбриона необходимо на этапе планирования беременности у женщин группы риска своевременно выявлять данный риск-фактор и нивелировать его действие приемом фолиевой кислоты, а при необходимости и фолатами.

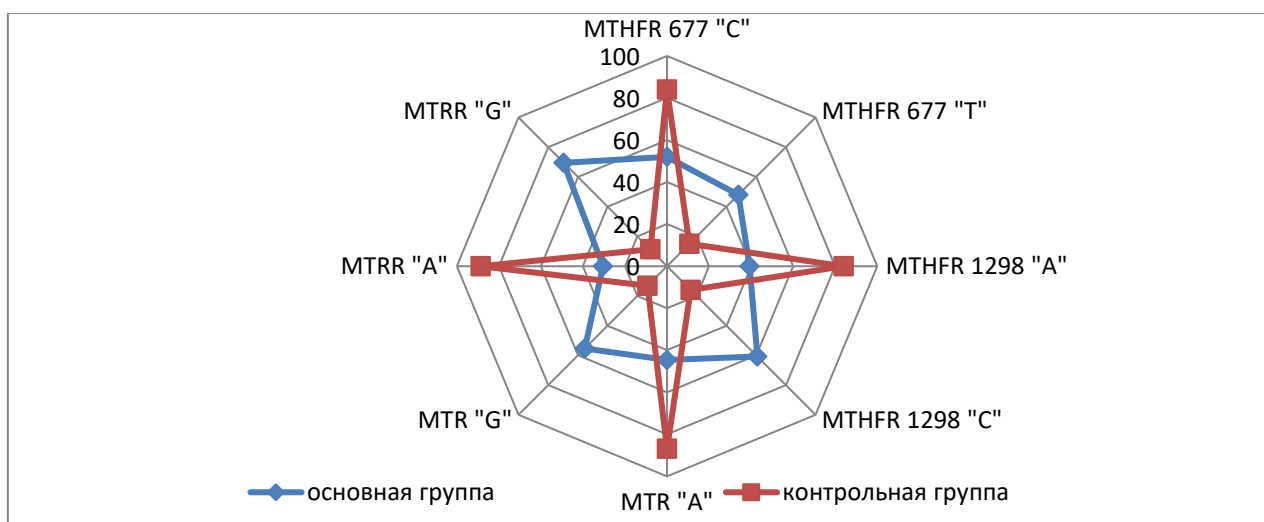


Рисунок 3.17 - Комбинация моделей полиморфных генов фолатного цикла в ДНК женщин.

Далее в исследовании была рассмотрена значимость различных модификаций моделей генов фолатного цикла в зависимости от наличия или отсутствия гомозиготных и гетерозиготных транзиций в них (табл. 3.34).

Сравнивая репродуктивные потери в зависимости от модели генотипа, нами выявлены три различные группы: «-/-» - гомозиготный нормальный генотип (9 женщин), «-/+» - гетерозиготная транзигция генов (44 женщины) и «+/+» - гомозиготная транзигция генов (21 женщина). Самая многочисленная группа оказалась с различной гетерозиготной комбинацией транзигций нуклеотидов в генах фолатного цикла – $59,5 \pm 5,7$ на 100 женщин, что статистически значимо больше в сравнении с группой «-/-» - гомозиготным генотипом без транзигций нуклеотидов ($12,2 \pm 3,8$ на 100 женщин), $t=6,9$, $p<0,001$ и чем в группе с гомозиготной транзигцией нуклеотидов ($28,3 \pm 5,2$ соответственно), $t=4,0$, $p<0,001$. Кроме того, следует отметить, что у каждой пятой женщины с невынашиванием беременности была выявлена гомозиготная транзигция «+/+», что статистически значимо чаще, чем «-/-» - гомозиготный нормальный генотип, $t=2,5$, $p=0,01$.

Таблица 3.34 – Репродуктивные потери у женщин с невынашиванием беременности в зависимости от наличия мутаций в моделях генов фолатного цикла.

	Основная группа					
	«-/-», n=9		«-/+», n=44		«+/+», n=21	
	Абс.	P±mp	Абс.	P±mp	Абс.	P±mp
Средний возраст, лет	29,9±2,5					
Репродуктивные потери, количество:						
-одна (1)	9	100,0±0,0	13	29,6±6,9***	-	-
-две (2)	-	-	31	70,5±6,9	-	-
-три и более (3 и >)	-	-	-	-	21	100,0±0,0
Срок беременности при потере, недели:						
-до 12 недель	4	44,4±16,6	9	20,4±6,1	4	19,1±8,6
-13-21 недели	2	22,2±13,9	32	72,7±6,7**	14	66,7±10,3*
-22-31 недели	2	22,2±13,9	2	4,6±3,1	3	14,2±7,6
-32 и более недели	1	11,2±10,5	1	2,3±2,3	-	-

Примечание - статистическая значимость различий * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ между группами.

Характеризуя женщин с гомозиготным нормальным набором генов фолатного цикла, следует отметить, что в 100% случаев отмечалась однократная репродуктивная потеря в анамнезе, статистически значимая разница с группой гетерозиготной транзиций, $p=0,01$.

В группе женщин с гетерозиготной транзией нуклеотидов у 29,6% женщин зарегистрирована однократная потеря плода и у 70,5% двухкратные репродуктивные потери, выявлена статистически значимая разница в потерях, $p<0,001$. Из чего следует, что транзиции нуклеотидов по гетерозиготному типу выступают предикторами невынашивания беременности, полученные данные указывают на необходимость включения женщин с данной транзией в группу риска невынашивания беременности.

Из полученных данных следует, что наиболее худшей является группа с гомозиготной транзией нуклеотидов. В 100% случаев у таких женщин отмечается потеря плодов в трех и более беременностях подряд, при этом данная патология не выявлена в первых двух группах.

Рассматривая сроки беременности при репродуктивных потерях в группе женщин с гомозиготной моделью «-/-» типичного набора нуклеотидов ранговые места представлены в виде убывания следующим образом: до 12 недель (44,4%), 13-21 недели (22,2%), 22-31 недели (22,2%) и 32 недели и более (11,2%).

В группе с гетерозиготным набором нуклеотидов «-/+» ранговые места представлены иным образом, по убывающей: 13-21 недели (72,7%), до 12 недель (20,4%), 22-31 недели (4,6%) и 32 недели и более (2,3%).

Для группы с гомозиготной транзией нуклеотидов «+/+» ранговые места представлены в виде: 13-21 недели (66,7%), до 12 недель (19,1%) и 22-31 недели (14,3%), в данной группе беременности прерывались до 32 недель.

Статистически значимо реже беременность прерывалась в сроках 13-21 недели в группе с нормальным набором нуклеотидов «-/-» в сравнении с группой гетерозиготных аббераций «-/+» ($p<0,01$) и гомозиготных транзиций «+/+» ($p<0,05$).

Полученные данные позволяют выделить критические сроки прерывания беременности – 13-21 недели характерные для полиморфных генов фолатного цикла.

Далее в исследовании нами рассмотрены особенности течения беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе (табл. 3.35), средний возраст женщин основной группы, составил $29,9 \pm 2,5$ лет и группы контроля $29,1 \pm 2,5$ лет, статистически значимой разницы в группах не обнаружено, $p > 0,05$, группы сопоставимы.

Таблица 3.35 - Особенности течения беременности в зависимости от набора нуклеотидов в генах фолатного цикла

	Основная группа						Контрольная группа					
	«-/-», n=9		«-/+», n=44		«+/+», n=21		«-/-», n=39		«-/+», n=12		«+/+», n=2	
	Абс.	P±mp	Абс.	P±mp	Абс.	P±mp	Абс.	P±mp	Абс.	P±mp	Абс.	P±mp
Средний возраст, лет	29,9±2,5						29,1±2,5					
Гипергомоцистеинемия	2	22,2±13,9***	16	36,4±7,3***	18	85,7±7,6	-	-	1	8,3±8,0***	1	50,0±35,4
ОАА	3	33,3±15,7***	19	43,2±7,5***	21	100,0±0,0	-	-	-	-	-	-
Соматическая патология:	2	22,2±13,9***	14	31,8±7,0***	28	133,3±0,0	11	28,2±7,2***	9	75,0±12,5	2	100,0±0,0
- анемия	2	22,2±13,9***	12	27,3±6,7***	21	100,0±0,0	11	28,2±7,2***	9	75,0±12,5	2	100,0±0,0
- артериальная гипертензия	-	-	1	2,3±2,3***	4	19,1±8,6	-	-	-	-	-	-
-варикозное расширение вен	-	-	1	2,3±2,3***	3	14,2±7,6	-	-	-	-	-	-
н/к												
Осложнения беременности (анамнез):	-	-	36	81,8±5,8***	42	200,0±0,0	-	-	3	25,0±12,5***	3	150,0±0,0
-ПТС	-	-	11	25,0±6,5**	16	76,2±9,3	-	-	2	16,7±10,8***	1	50,0±0,0
-угроза с/п выкидыша	-	-	21	47,3±7,5***	17	81,0±8,6	-	-	1	8,3±8,0***	2	100,0±0,0
ВПР плода (новорожденного)	-	-	4	9,1±4,3**	9	42,9±10,8	-	-	-		-	-

Примечание - статистическая значимость различий *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 в сравнении с группой «+/+».

Гипергомоцистеинемия была выявлена у 36 женщин (48,6%) основной группы и 2 (3,8%) женщин группы контроля, $p < 0,001$. В основной группе гипергомоцистеинемия статистически значимо чаще выявлена в группе «+/+» - у 85,7% женщин в сравнении с группой «-/+» - 36,4% случаев, $t=4,7$, $p < 0,001$ и группой «-/-» - 22,2%, $t=4,0$, $p < 0,001$. В группе контроля статистически значимо чаще гипергомоцистеинемия выявлена также в группе «+/+» - 50,0% случаев в сравнении с группой «-/+» - 8,3%, $p < 0,001$, в группе «-/-» данная патология не регистрировалась.

Отягощенный акушерский анамнез выявлен у 43 (58,1%) женщин, при этом в ОАА не были включены репродуктивные потери, в контрольной группе данный показатель не зарегистрирован. В основной группе в 100,0% случаев он был отягощен у женщин группы «+/+», что статистически значимо чаще группы «-/-» (33,3%), $t=4,3$, $p < 0,001$ и группы «-/+» (43,2%), $t=7,6$, $p < 0,001$.

Соматическая патология была выявлена у 44 женщин (59,5%) основной группы и у 22 женщин (41,5%) группы контроля, статистически значимая разница составила: $t=2,0$, $p=0,04$. При этом в основной группе при «-/-» патология выявлена у 2-х женщин (22,2%), что статистически значимо реже группы «+/+», где соматические заболевания зарегистрированы у 28 женщин (133,3%), т.е. на одну женщину пришлось по 1,3 соматической патологии, $t=8,0$, $p < 0,001$. В группе женщин «-/+» данная патология выявлена у 14 женщин (31,8%), что статистически значимо реже чем в группе «+/+», $t=14,5$, $p < 0,001$.

В контрольной группе также выявлена соматическая патология статистически значимо чаще в группе «+/+» у 2 женщин (100,0%) в сравнении с группой «-/-» у 11 женщин (28,2%), $t=10,0$, $p < 0,001$ и группе «-/+» - у 9 женщин (75,0%).

В структуре соматической патологии у женщин были выявлены: анемия, артериальная гипертензия и варикозное расширение вен нижних конечностей.

У женщин группы контроля в структуре соматической патологии в 100% случаев была выявлена только анемия при различном наборе нуклеотидов генов фолатного цикла.

В основной группе при нормальном гомозиготном наборе «-/-» соматическая патология представлена также только анемией ($22,2 \pm 13,9$ на 100 женщин), статистически значимой разницы с группой контроля ($28,2 \pm 7,2$ соответственно) не установлено, $t=0,4$, $p=0,7$.

При «-/+» типе генов в основной группе структура соматической патологии представлена в виде убывания: анемией (27,3%), артериальной гипертензией (2,3%) и варикозным расширением вен нижних конечностей (2,3%), выявлена статистически значимое преобладание анемии в сравнении с другой патологией, $t=3,5$, $p<0,001$. В сравнении с группой контроля «-/+» (75,0%) также выявлена статистически значимая разница, $t=3,4$, $p=0,001$.

Статистически значимо чаще соматическая патология была выявлена в основной группе «+/+» в 28 случаях, т.е. на одну женщину пришлось по 1,3 заболеваний и структура представлена в виде убывания: анемией (75,0%), артериальной гипертензией (14,2%) и варикозным расширением вен нижних конечностей (10,7%). Установлена статистически значимая разница между выявленной анемией ($100,0 \pm 0,0$ на 100 женщин) и артериальной гипертензией ($19,1 \pm 8,6$ соответственно), $t=9,4$, $p<0,001$ и варикозным расширением вен нижних конечностей ($14,2 \pm 7,6$ соответственно), $t=11,3$, $p<0,001$. В основной и контрольной группах по гомозиготному набору нуклеотидов «+/+» выявлена анемия в 100,0% случаев, $p>0,05$.

Рассматривая осложнения гестации у обследуемых женщин следует отметить, что в основной группе было выявлено 78 осложнений, тогда как в группе контроля всего выявлено 6 осложнений, $p<0,001$.

При этом в обеих группах не было выявлено осложнений у женщин с гомозиготным нормальным набором нуклеотидов «-/-».

В основной группе с гетерозиготным набором «-/+» было выявлено 36 осложнений, что статистически значимо больше, чем в группе контроля (3 осложнения), $p<0,001$.

Наиболее худшей оказалась ситуация при гомозиготном «+/+» наборе нуклеотидов в генах фолатного цикла, в ходе исследования в основной группе

выявлено 42 осложнения, т.е. на одну женщину приходится по 2,0 осложнения, что статистически значимо чаще, чем в группе контроля (3 осложнения), $p < 0,001$.

По структуре осложнений в основной группе были выявлены по убывающей: угроза самопроизвольного выкидыша, преэклампсия тяжелой степени и врожденные аномалии развития плода/новорожденного. Сравнивая в основной группе женщин по гетерозиготному и гомозиготному полиморфизму нуклеотидов следует отметить, что статистически значимо чаще у последних выявлены угроза самопроизвольного выкидыша («-/+» - 47,3% и «+/+» - 81,0%), $t=4,5$, $p < 0,001$, преэклампсия тяжелой степени («-/+» - 25,0% и «+/+» - 76,2%), $t=3,0$, $p=0,004$ и врожденные аномалии развития плода/новорожденного («-/+» - 9,1% и «+/+» - 42,9%), $t=2,9$, $p=0,005$.

В группе контроля ситуация оказалась аналогичной, статистически значимо чаще осложнения беременности были выявлены у женщин с гомозиготным полиморфизмом, $p < 0,001$, однако в данной группе не было выявлено врожденных аномалий развития плода. В группе «-/+» было выявлено два случая преэклампсии тяжелой степени (16,7%), а в группе «+/+» один случай (50,0%), статистически значимая разница составила $t=3,1$, $p=0,01$. Кроме того был выявлен один случай угрозы самопроизвольного выкидыша в группе с гетерозиготным набором полиморфизма генов фолатного цикла «-/+» (16,7%), а в группе с гомозиготным набором «+/+» у двух женщин (100,0%), статистически значимая разница составила $t=11,5$, $p < 0,001$.

Таким образом, в ходе исследования установлено:

1. Набор нуклеотидов в генах фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности отличается от группы контроля, разница статистически значима, $p < 0,001$.
2. Гомозиготная транзигонуклеотидов чаще выявлена в основной группе в сравнении с группой контроля, $p < 0,001$.

3. Наиболее часто у женщин с невынашиванием беременности встречаются гетерогенные транзиции генов (59,5%), $p < 0,001$.
4. Для гомозиготной транзиции нуклеотидов характерна трехкратная репродуктивная потеря, что представляет худший вариант носительства генов, и имеет важное значение в прогнозировании невынашивания беременности.
5. Гетерозиготная транзиция нуклеотидов также играет существенную роль в невынашивании беременности, так как установлен такой набор генов у женщин с однократной и двукратной потерей плода, $p < 0,001$.
6. Выявлена однократная репродуктивная потеря при нормальном наборе нуклеотидов по гомозиготному типу, $p < 0,001$.
7. Критическими сроками прерывания беременности для гомозиготной транзиции стал срок до 12 недель (44,4%), для гетерозиготной – 13-21 недели (72,7%) и для нормальной набора генов – 13-21 недели (66,7%), $p < 0,001$.
8. Гипергомоцистеинемия выявлена статистически значимо чаще в группе гомозиготной транзиции в сравнении с другим набором генов, как в основной так и в группе контроля, $p < 0,001$.
9. Отягощенный акушерский анамнез был выявлен у 58,1% женщин с невынашиванием беременности, в группе с гомозиготной транзицией статистически значимо чаще, $p < 0,001$.
10. Осложнения гетации не были обнаружены у женщин обеих групп с нормальным гомозиготным набором нуклеотидов, $p > 0,05$.
11. Худшая ситуация была установлена у женщин с гомозиготной транзицией нуклеотидов статистически значимо в сравнении с другими группами, $p < 0,001$.

Для определения степени этиологической доли выявленных транзиций полиморфизма генов фолатного цикла была рассчитана прогностическая значимость данных мутаций (табл. 3.36).

Таблица 3.36 – Прогностическая значимость полиморфизма генов фолатного цикла в развитии невынашивания беременности

Риск-фактор	χ^2	OR	RR	AR,%	EF,%
Гомозиготные мутации «+/+»	57,9	101,0	7,5	24,6	86,6
Гетерозиготные мутации «-/+»	17,0	50,1	2,6	36,9	62,0

Как видно из таблицы, гомозиготная мутация нуклеотидов является специфичным фактором возникновения невынашивания беременности (EF=86,6%) при этом этиологическая доля фактора риска полная, $p<0,001$. В количественном описании теснота связи фактора риска составляет 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 обусловленную изучаемым фактором на исход при устранении данного фактора приемом высоких доз фолиевой кислоты составляет 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 являются специфичным предопределяющим фактором риска развития невынашивания беременности, степень причастности их составляет EF=62,0%, что говорит о высокой степени обусловленности воздействия данного фактора, $p<0,001$. Теснота связи статистически значимая OR=50,1, $p<0,001$, по отношению к контрольной группе доказано значимое воздействие 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 составляет AR=24,6%, $p<0,001$, таким образом в исследовании подтверждена высокая статистическая значимость данного фактора риска в этиологии 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.*

Таблица 3.37 – Прогностическая значимость риск-факторов в развитии невынашивания беременности

Риск-фактор	χ^2	OR	RR	AR,%	EF,%
Наследственность	24,2	29,2	24,6	15,7	95,7
Стресс	221,5	93,4	7,4	80,4	86,4
Брак без регистрации	42,8	7,8	5,2	30,8	80,0
Экономически уязвимая семья	27,3	5,0	3,7	23,6	73,1
ИМТ>25	11,9	3,2	2,7	13,7	63,1
Привычное невынашивание	107,8	157,1	77,0	51,3	100,0
Замершая беременность	45,5	52,2	38,9	25,9	100,0
ВПР плода	11,6	11,9	11,1	7,4	100,0
Очень ранние роды 22-27 недель	11,6	11,9	11,1	7,4	100,0
Выкидыши до 12 недель	98,0	74,8	37,7	49,0	97,4
Выкидыши от 13-21 недели	46,8	58,1	42,1	27,3	97,3
ПТС	75,3	53,1	31,3	40,5	96,9
Гипотиреоз	42,4	52,2	38,9	25,2	97,3
ГБ	30,1	36,3	29,4	18,9	96,4
Ожирение	13,3	16,7	15,1	9,4	93,1
Анемия	116,1	19,4	6,8	58,3	85,4
Бесплодие	266,7	16,7	10,1	10,1	100,0
Гиперандрогения	304,2	6,6	4,2	4,2	100,0
НЛФ	101,1	78,0	38,4	50,0	97,5
АМК	125,7	53,1	32,2	40,5	96,9
ЭШМ	245,2	23,8	19,7	13,1	94,9
Гиперпролактинемия	290,0	10,1	9,1	5,7	89,1
ИППП	87,4	13,4	7,6	40,0	87,0
Миома матки	4,9	7,5	6,9	4,1	85,4
Гипергомоцистеинемия	81,2	111,8	64,3	41,6	97,0
Гомозиготные мутации «+/+»	57,9	101,0	7,5	24,6	86,6
Гетерозиготные мутации «-/+»	17,0	50,1	2,6	36,9	62,0

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 значимые факторы риска согласно разработанной нами таблицы прогностической значимости риск-факторов, для нивелирования предикторов невынашивания был применен унифицированный индивидуальный подход с формированием положительного настроя на материнство и повышения роля и ответственности самой женщины.

Учитывая высокую этиологическую долю в возникновении невынашивания беременности соматической патологии, проводилось лечение и коррекция выявленной патологии (гипотиреоза EF=97,3, гипертонической болезни EF=96,4, ожирения EF=93,1, анемии EF=85,4) решением консилиума врачей, в составе которого были: заведующая отделением «Брак и семья», три гинеколога, терапевт, эндокринолог и психотерапевт.

По таблице прогностической значимости риск-факторов также выявлялась эндокринная гинекологическая патология, которая корригировалась совместно с гинекологом-эндокринологом.

Было проведено обследование супружеских пар на ИППП и их совместное лечение.

На этапе прегравидарной подготовки и в течение всей 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 4 мг в сутки.

Для нивелирования этиологической доли, такого фактора риска, как анемия был назначен прием элементарного железа 60 мг в сутки.

Профилактика гипотиреоза проводилась калий йодидом 200 мг в сутки.

Кроме того, проводилась коррекция выявленной эндокринной патологии.

При индуцированной беременности был продолжен прием натурального прогестерона в дозе 20 мг до 20 недель гестации.

Все беременные были взяты на диспансерный учет по дородовому уходу в сроках до 12 недель.

Кроме вышеперечисленного, женщинам основной группы с целью профилактики преэклампсии был назначен прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг с 12 недель и до 37 недель включительно.

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

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 (основная группа).

Учитывая, что женщины основной группы входили в группу риска и их медико-социальный портрет отражал современные проблемы акушерской патологии в совокупности со специфическими факторами риска в виде проявления мутаций генов фолатного цикла, количество посещений на одну женщину в среднем составило 10 раз в течение всей беременности.

В контрольную группу включены условно здоровые беременные женщины.

В ходе наблюдения за течением беременности у 85 (66,4%) женщин основной группы были зарегистрированы осложнения гестации, что статистически значимо чаще группы контроля (34 – 22,7%), $p < 0,001$. Структура осложнений в основной группе представлена: 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%) (табл. 3.38).

Таблица 3.38 – Особенности течения гестационного процесса (%)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	n=128		n=150	
	Абс.	P±m _p	Абс.	P±m _p
Число женщин с осложненной беременностью	85	66,4±4,2	34	22,7±3,4***
Виды осложнений:	90	70,3±4,0	56	37,3±4,0***
Вагинит	10	11,1±3,3	8	14,3±4,7
Гестационная анемия	44	48,9±5,3	34	60,7±6,5
Гестационная гипертензия	7	7,8±2,8	-	-
Преэклампсия легкой степени	1	1,1±1,1	-	-
Угроза невынашивания	9	10,0±3,2	6	10,7±4,1
Ретроплацентарная гематома	2	2,2±1,6	-	-
Частичная преждевременная отслойка плаценты	3	3,3±1,9	-	-
Ретрохориальная гематома	3	3,3±1,9	-	-
Бессимптомная бактериурия	2	2,2±1,6	3	5,4±3,0
Гестационный пиелонефрит	4	4,4±2,2	5	8,9±3,8
Многоводие	4	4,4±2,2	-	-
Внутриутробная гипоксия плода	1	1,1±1,1	-	-

Примечание - достоверность различий между группами *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

В группе контроля статистически значимо меньше выявлены осложнения гестации, структура которых представлена: анемией (60,7%), вагинитами (14,3%), угрозой прерывания (10,7%), бессимптомной бактериурией (5,4%), острым пиелонефритом (8,9%).

Полученные данные указывают на более широкий спектр осложнений гестации характерный для основной группы, однако, по частоте встречаемости выявленной патологии статистически значимой разницы между группами не обнаружено, $p > 0,05$.

Рассматривая исходы беременности, следует отметить, что у женщин основной группы в 2,3% случаях произошли ранние роды, в 2,3% - самопроизвольные выкидыши и в 3,1% замершая беременность (табл. 3.39).

Проводимые лечебные мероприятия у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе (основная группа) позволили пролонгировать беременность до доношенного срока у 92,2%.

Таблица 3.39 – Особенности течения родов (%)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	n=128		n=150	
	Абс	P±m _p	Абс.	P±m _p
Срочные роды:	118	92,2±2,4	150	100,0±0,0***
- самостоятельные роды	103	87,3±3,1	146	97,3±1,3**
- абдоминальные (КС) роды	6	5,1±2,0	1	0,7±0,7*
- абдоминальные (рубец на матке) роды	9	7,6±2,4	3	2,0±1,1*
Ранние роды	3	2,3±1,3	-	-
Самопроизвольный выкидыш	3	2,3±1,3	-	-
Замершая беременность	4	3,1±1,5	-	-
Виды осложнений:	8	6,3±2,1	4	2,7±1,3
- дородовое излитие околоплодных вод	2	1,6±1,1	4	2,7±1,3
- ПОНРП	2	1,6±1,1	-	-
- слабость родовой деятельности	4	3,1±1,5	-	-

Примечание - достоверность различий между группами * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Срочные роды произошли у 118 женщин основной группы (92,2%), что однако статистически значимо реже группы контроля (150 женщин – 100,0%), $p < 0,001$. Самостоятельные роды были у 103 женщин (87,3%) основной группы, что также статистически значимо реже контроля (146 женщин – 97,3%), $p < 0,01$.

Роды путем операции кесарево сечение произошли в 3,8 раз чаще в основной группе в сравнении с группой контроля (5,1% и 0,7%), $p < 0,05$.

У женщин с невынашиванием беременности в 2,3 раза чаще были зарегистрированы осложнения родов, что статистически значимо больше группы контроля, $p < 0,05$. Структура осложнений в основной группе представлена: слабостью родовой деятельности (3,1%), преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (1,6%) и дородовым излитием околоплодных вод (1,6%).

В табл. 3.40 отражен исход родов для плода и новорожденного, средний вес новорожденных составил $3315,0 \pm 213,0$ грамм в основной группе и $3525,9 \pm 289,0$ грамм в группе контроля, $p > 0,05$.

Таблица 3.40 – Исход родов для плода и новорожденного (%)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	n=120		n=150	
	Абс.	P±m _p	Абс.	P±m _p
Здоровые новорожденные	117	97,5±1,4	150	100,0±0,0
Состояние при рождении по шкале Аргар:				
8-9 баллов	34	28,3±4,1	47	31,3±3,8
7-6 баллов	83	69,2±4,2	103	68,7±3,8
<6 баллов	2	1,7±1,2	-	-
Мертворожденные	1	0,8±0,8	-	-
Средняя масса новорожденных	3315,0±213,0		3525,9±289,0	
Крупные дети	2	1,7±1,2	-	-
Недоношенные	2	1,7±1,2	-	-

Примечание - достоверность различий между группами * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Не установлено статистически значимой разницы между группами по состоянию здоровья новорожденных и по шкале Apgar, $p>0,05$. Однако у женщин основной группы были зарегистрированы: мертворождение (0,8%) и недоношенные дети (1,7%).

Из полученных данных следует, что ведение беременности с применением предложенной профилактической терапии положительно сказывается на здоровье новорожденных, нами не выявлена статистически значимая разница между показателями в основной и контрольной группах, $p>0,05$.

Далее для оценки степени достижения поставленной в исследовании цели, которая заключалась в снижении числа репродуктивных потерь, произведен расчет *медицинской эффективности* предложенных мероприятий. Оценка исходов беременности проведена путем вычисления относительного риска (RR), снижения абсолютного риска (SEER), снижения относительного риска (CRR) и отношения шансов (OR).

По результатам исследования у 103 женщин из 128 беременных женщин основной группы произошли срочные самостоятельные роды живым и здоровым новорожденным, что составило 80,5% (табл. 3.41) из общего числа исходов беременности. В группе контроля самостоятельные срочные роды произошли у 146 женщин, что составило 97,3%.

Таблица 3.41 – Оценка исходов беременности

Группы	Исход		Всего	
	Желательный	Нежелательный	Абс.	%
Контрольная	146	4	150	97,3
Основная	103	25	128	80,5

Риск исходов в контрольной группе в процентах составил $РСК=97,0\%$, в основной группе $РСО=80,0\%$, относительный риск $RR=0,83$, снижение абсолютного риска в процентах $SEER =17,0\%$, снижение относительного риска $CRR=96,2\%$, отношение шансов $OR=150,4$.

Полученные в ходе оценки медицинской эффективности данные показали высокую эффективность предложенной экспериментальной схемы прогнозирования и профилактической терапии женщинам с невынашиванием беременности, что позволяет нам рекомендовать ее внедрение в практическое здравоохранение для снижения количества репродуктивных потерь.

Кроме того, нами была рассчитана *социальная эффективность* полученных в исследовании данных оценкой качества жизни женщин с невынашиванием беременности в анамнезе успешно завершивших беременность рождением живых и здоровых новорожденных.

В ходе исследования нами установлено, средний возраст женщин с невынашиванием беременности составил 29,9 лет, паритет беременностей был равен - 2,9 беременностей на одну женщину, при этом паритет родов составил - 0,6. Средний срок гестации при самопроизвольном прерывании беременности был 21 неделя, т.е. 5,3 месяца. Предполагая, что самопроизвольное прерывание беременности сопровождается медицинскими вмешательствами различного характера, на которые в среднем уходит 2 недели, а минимальный интервал между беременностями может составить 1 месяц, мы получаем еще дополнительно полтора месяца. Таким образом, в среднем из 12 месяцев в году семь месяцев женщина испытывает ухудшение качества жизни, связанное с потерей желанной беременности.

Полученные данные легли в расчет показателя QALY (quality adjusted life years) – годы качественной жизни, позволяющего в количественной форме отразить качество жизни женщин с невынашиванием беременности.

При этом, качество жизни при отсутствии репродуктивных потерь в нашем исследовании соответствует 1,0, т.е. один год с абсолютным его качеством.

Учитывая все вышеперечисленное, нами произведен расчет коэффициента качества жизни QALY: при однократной потере беременности QALY составил 0,6, при двух и более потерях ежегодный QALY=0,5.

От момента планирования беременности и до ее наступления год жизни женщины был оценен QALY=1, так как женщины в анамнезе не имела

репродуктивные потери и считала себя здоровой. После неудачной первой беременности год жизни был рассчитан и равнялся $QALY=0,6$, учитывая, что в среднем на одну женщину приходилось по 2,9 беременностей, а состояние после первой неудачной беременности равнялось $QALY=0,5$, два года жизни были оценены по $QALY=0,5$ за каждый год.

В нашем исследовании интервалом ожидаемой продолжительности качественной жизни стали 4 года.

Таким образом, для репродуктивно здоровой женщины в течение 4-х лет $QALY=4$, а у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе $QALY=2,6$. Из полученных расчетов мы видим, что регистрируется статистически значимое снижение качества жизни у женщин при репродуктивных потерях и составляет $QALY=1,4$, $p<0,001$, т.е. из четырех лет жизни женщина теряет 1 год и 4 месяца активной социальной жизни.

Таким образом, в ходе исследования установлено:

1. Внедрение разработанной таблицы прогностической значимости позволило унифицировать индивидуально ориентированный подход с формированием положительного настроения на материнство и повышения роли и ответственности самой женщины.
2. Выделить женщин с невынашиванием беременности в группу высокого риска и на этапе планирования беременности совместно с группой специалистов нивелировать значимость факторов риска.
3. Экспериментальная профилактическая терапия позволила пролонгировать беременность в 100% случаев у всех 128 беременных женщин.
4. У 66,4% женщин основной группы были выявлены осложнения гестации, в сравнении с контролем (22,7%), $p<0,001$, при этом 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%).

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

6. 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 группе контроля (5,1% и 0,7%), $p < 0,05$.

7. 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%).

8. 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%).

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

10. 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 анализируемый период уровень невынашивания беременности характеризуется стабильно устойчивыми показателями, не имеющими тенденций к снижению, и в структуре исходов беременности составляют 20,6%. Краткосрочный прогноз подтверждает данную тенденцию до 2020 года.

2. Медико-социальный портрет женщин с невынашиванием беременности отражает современные проблемы акушерской патологии, при этом обладают высокой этиологической долей прогностической значимости комплекс факторов: социальные (EF=79,7%), отягощенный акушерский анамнез (EF=98,8%), соматическая патология (EF=93,1%), гинекологическая эндокринная патология (EF=96,4%), инфекции передающиеся половым путём (EF=87,0%).

3. В структуре патологических изменений в абортивном материале выявлены: геморрагические нарушения 36,4%, воспаление 30,3%, гормональная недостаточность 13,3% и сочетанная патология 20,0%. Корреляционный анализ выявил статистически значимую зависимость гистологической патологии от возраста женщины: 20-24 года ($r=0,80$; $r^2=0,65$; $t=2,9$; $p<0,001$), 25-29 лет ($r=0,87$; $r^2=0,75$; $t=3,1$; $p<0,001$), 30-34 года ($r=0,92$; $r^2=0,84$; $t=3,2$; $p<0,001$) и 35 лет и старше ($r=0,98$; $r^2=0,96$; $t=6,8$; $p<0,001$) и количеством репродуктивных потерь: при однократной ($r=0,96$; $r^2=0,92$; $t=3,3$; $p<0,001$) и трехкратной и более ($r=0,94$; $r^2=0,89$; $t=2,9$; $p<0,001$).

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 – 13-21 недели, $p<0,001$.

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

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 – персонафицированный подход и продолжение приема фолиевой кислоты в дозе 1 мг у женщин с НБ в анамнезе.
 - 2.2. Во **втором и третьем триместрах** беременности – персонафицированный подход, продолжение приема фолиевой кислоты 0,4 мг, назначение ацетилсалициловой кислоты 75 мг.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Агаркова И. А.** Неразвивающаяся беременность: проблема предгравидной подготовки и снижения репродуктивных потерь [Текст] / И. А. Агаркова // *Акушерство, гинекология, репродуктология*. - М: - 2011. - № 38. - С. 11.
2. **Адамчик А. С.** Генетические факторы риска тромбофилии у женщин репродуктивного возраста в Краснодарском крае [Текст] / А. С. Адамчик, Д. И. Панченко // *Акушерство, гинекология и репродуктология*. – 2015. - № 1. – С.59-62.
3. **Алябьева Е. А.** Особенности течения исходов беременности у женщин с аутоиммунными нарушениями и наследственными факторами риска тромбоза при привычном невынашивании [Текст]: автореф.дис. канд. мед. наук. / Е. А. Алябьева. - Санкт-Петербург, 2008. - С. 2.
4. **Александрова Н. В.** Акушерские осложнения при беременности высокого риска, возможности прогнозирования [Текст] / Н. В. Александрова // *Вестник РУДН, серия Медицина. Акушерство и гинекология*. – 2012. - № 5. – С.104-108.
5. **Андрианова М. Ю.** Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипергомоцистеинемии [Текст] / М. Ю. Андрианова, Е. В. Ройтман, А. М. Исаева // *Архив внутренней медицины*. – 2014. – №4 (18). - С.32-37.
6. **Аржанова О. Н.** Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием беременности [Текст] / О. Н. Аржанова, Е. А. Алябьева, Т. Н. Шляхтенко // *Гинекология*. - 2009. - № 5. – С. 53-55.
7. **Аржанова О. Н.** Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием [Текст] / О. Н. Аржанова, Е. А. Алябьева, Т. Н. Шляхтенко // *РМЖ*. – 2010. - № 4. – С. 168.
8. **Аржанова О. Н.** Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием [Текст]: автореф. дисс. канд. мед. наук / О. Н. Аржанова. // - Санкт-Петербург, 2008. – 20 с.

9. **Аржанова О. Н.** Этиопатогенез, диагностика и лечение плацентарной недостаточности [Текст]: учебное пособие / О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Т. Новгород, 2008. – 28 с.
10. **Аржанова О. Н.** Профилактика и лечение невынашивания беременности [Текст] /О. Н. Аржанова, О. Н. Кошелева, Т. А. Плужникова: учебное пособие / Под. ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд. Н-Л, 2013. – 2-е изд. перераб. и доп. (Серия EX libris «Журнал акушерства и женских болезней» – С. 78-79.
11. **Ахмедова Е. М.** Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом [Текст]: автореф. дис.канд. мед. наук / Е. М. Ахмедова. – Москва, 2003. - С. 5.
12. **Баймурадова С. М.** Особенности течения и ведения беременности с гестозами и генетическими формами тромбофилии [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / С. М. Баймурадова. - М. - 2002.
13. **Баранов В. С.** Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины [Текст] / В. С. Баранов: под ред. В.С. Баранова // Изд-во Н-Л. - Спб. – 2009. – 528 с.
14. **Батрак Н. В.** Факторы риска привычного невынашивания беременности [Текст] / Н. В. Батрак, А. И. Малышкина // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – Т. 21, № 4. – С.37-41.
15. **Башмакова Н. В.** Антифосфолипидный синдром и невынашивание беременности: клиника, диагностика, лечение [Текст] / Н. В. Башмакова // Проблемы беременности. - Екатеринбург - 2000. -№ 1. - С. 52-59.
16. **Беспалова О. Н.** Генетика невынашивания беременности [Текст] / О. Н. Беспалова // Акушерство и женские болезни. - 2007. - Т. 56, № 1. - С. 81-95.
17. **Беспалова О. Н.** Генетика невынашивания [Текст] / О. Н. Беспалова // Журнал акушерства и женских болезней. – М. - 2007. – Т. LVI. – Вып. 1. – С.82-95.
18. **Беспалова О. Н.** Генетические факторы риска невынашивания беременности: дис. д-ра мед. наук / О. Н. Беспалова. - 2009. – 264 с.(8ст).
19. **Бескорвайная Т. С.** Ассоциация полиморфных аллелей генов фолатного обмена с привычным невынашиванием беременности [Текст] / Т. С Бескорвайная,

- С. В. Гудзенко, С. М. Тверская, А. В. Поляков // Проблемы репродукции. - 2006. - № 1. - С. 53.
- 20. Блинецкая С. Л.** Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности [Текст] / С. Л. Блинецкая // АГ-инфо. – 2013. - № 1. - С.16-21.
- 21. Богданова Г. С.** Невынашивание беременности: общий взгляд на проблему [Текст] / Г. С. Богданова, З. С. Зайдиева, Д. М Магомедханова и др. // Медицинский совет. - 2012. - № 1. - С. 67.
- 22. Болдырев А. А.** Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина [Текст] / А. А. Болдырев // Биохимия. – 2009. – Т. 74, № 6. - С. 725-736.
- 23. Вайнер А. С.** Полиморфные варианты генов фолатного цикла в популяции жителей Новосибирска [Текст] / А. С. Вайнер, Г. Н. Воронина, Н. А. Кострыкина // Вестник НГУ. Серия биологии и клиническая медицина. - 2008. – Т. 6, № 2. - С. 13-19.
- 24. Виноградов В. Л.** Гипергомоцистеинемия как фактор тромботического риска [Текст] / В. Л. Виноградов, Е. Б. Орел, С. А. Васильев // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2009. - № 3 (39). - С. 12–20.
- 25. Ведищев С. И.** Современные представления о причинах невынашивания беременности. [Текст] / С. И. Ведищев, А. Ю. Прокопов, У. В. Жабина, Э. М. Османов // Вестник ТГУ. - 2013. - Т. 18. - Вып. 4. - С. 1309-1312.
- 26. Гайдуков С. Н.** Невынашивание беременности у женщин различных типов телосложения [Текст] / С. Н. Гайдуков, К. Г. Томаева, Е. Н. Комиссарова // Педиатрия. – 2016. – Т. 7. – Вып.4. – С.57-60.
- 27. Герасимова О. П.** Клинико-морфологическая оценка эффективности прегравидарной подготовки женщин, перенесших неразвивающуюся беременность [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / О. П. Герасимова. – М, 2014. – 20 с.
- 28. Деревянчук Е. Г.** Биохимические и генетические критерии фолатного метаболизма и нарушения эмбриогенеза человека [Текст] / Е. Г. Деревянчук, Е. В. Машкина, К. А. Коваленко // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4.

- 29. Доброхотова Ю. Э.** Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Л. З. Файзуллин // Журнал Мать и дитя. – М, 2005. - № 17. - С.110-112.
- 30. Доброхотова Ю. Э.** Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности [Текст] / Ю.Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Л.З. Файзулин с соавт. // Проблемы репродукции. – М, 2004. - № 2 - С. 46-51.
- 31. Доброхотова Ю. Э.** Значение фолиевой кислоты в акушерстве и перинатологии / [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобавва, Л. Х Хейдар // Проблемы репродукции. – 2006. - № 1. С. 98–101.
- 32. Жук С. И.** Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечение гипергомоцистеинемии у женщин с невынашиванием беременности [Текст] / С. И. Жук // Жіночий лікар. - 2008. - № 5. - С. 14.
- 33. Засухина Г. Д.** Полиморфизмы генов и поражение внутренних органов у детей с синдромом Дауна [Текст] / Г. Д. Засухина, Л. А. Курбатова, Ж. М. Шагирова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. - № 3. – С. 71-73.
- 34. Захаров Г. А.** Строение плодного яйца abortивного материала эмбрионов человека при замершей беременности на фоне болезней, передающихся половым путем [Текст] / Г. А. Захаров, Е. В. Галиулина, Н. Н. Заречнова // Вестник ТГУ, 2014. – Т. 19. – Вып. 6. – С. 2001.
- 35. Истратов В. Г.** Клинические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности [Текст] / В. Г. Истратов, Т. В. Золотухина, В. В. Кузнецов и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2003.- № 2. – С. 40-44.
- 36. Каретникова Н. А.** Современные возможности пренатальной диагностики генетической патологии в ранние сроки беременности [Текст] / Н. А. Каретникова // Проблемы репродукции. – 2010. - № 2. - С. 82-86.
- 37. Кашежева А. З.** Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии [Текст] / А. З. Кашежева, В. С. Ефимов // Тромбоз, гемостаз, реология. – М, 2001. - № 5. - С.14-18.

- 38. Кирющенко П. А.** Современные подходы к лечению невынашивания малых сроков беременности иммунологического генеза [Текст] / П. А. Кирющенко, З. С. Ходжаева, В. Н. Верясов // Вестн. Рос. ассоц. акуш. и гин. - 2001. - № 1. - С. 53–55.
- 39. Киселева А. Н.** Ассоциация полиморфизма генов F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRRc нарушениями репродуктивной функции у женщин [Текст] / А. Н. Киселева, Е. В. Бутина, Г. А. Зайцева с соавт. // Вятский медицинский вестник. – 2017. - № 2(54). – С.24-29.93.
- 40. Корнюшина Е. А.** Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией [Текст] / Е. А. Корнюшина, М. С. Зайнулина // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2009. - № 4 (40). - С. 71–78.
- 41. Коноплянников А. Г.** Современные методики диагностики и лечения гемолитической болезни плода [Текст] / А. Г. Коноплянников, В. Б. Евтеев, М. В. Лукашина // Акушерство и гинекология. – М: 1999. - № 6. - С. 22-26.
- 42. Костькина Я. М.** Комплексный подход к лечению угрожающего прерывания беременности с ретрохореальными гематомами [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Я. М. Костькина. – Новосибирск, 2013. - С. 1.
- 43. Кох Н. В.** Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов [Текст] / Н. В. Кох, А. А. Слепухина, Г. И. Лифшиц // Медицинская генетика. – 2015. - № 11. – С.3-8.
- 44. Кошелева Н. Г.** Современная тактика лечения и профилактика невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза [Текст] / Н. Г. Кошелева // Проблемы репродукции. – М, 1997. - № 3. - С. 45-50.
- 45. Курмачева Н. А.** Беременность и полиморфизмы генов фолатного цикла: какую дозу и форму фолатов выбрать? [Текст] / Н. А. Курмачева, Е. В. Верижникова, О. М. Харитонова // Доктор. Ру. - 2015. - № 14 (115). - С. 49–54.
- 46. Курцер М. А.** Фолацин в комплексной прегравидарной подготовке и терапии привычного невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией [Текст] / М. А. Курцер, Е. Э. Гродницкая, М. Б. Шаманова // Проблемы репродукции. - 2010. – № 2. - С. 87-91.

- 47. Кушубекова А. К.** Невынашивание беременности: носительство различных комбинаций полиморфных генов фолатного цикла [Текст] / А. Э. Самигуллина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований – 2019. - № 4.
- 48. Кушубекова А. К.** Miscarriage predictive significane of folate cycle gene [Текст] / А.Э. Самигуллина // European journal of natural history – 2019. - № 3.
- 49. Кушубекова А.К.** Невынашивание беременности: гистологическое исследование соскобов из полости матки [Текст] / А. Э. Самигуллина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований – 2019.
- 50. Лебедева О. П.** Невынашивание беременности как проблема иммунного конфликта [Текст] / О. П. Лебедева, О. Н. Ивашова, С. П. Пахомов и др. // Проблемы репродукции. – М. – 2014. - № 6. – С. 88-91.
- 51. Макаров О.** Роль полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков при лекарственной терапии угрожающего выкидыша [Текст] / О. Макаров // Врач. – 2016. - № 5. – С. 60-61.
- 52. Макацария Н. А.** Клиническое значение контроля маркеров эндотелиопатии, воспаления и системы гемостаза в прогнозировании и профилактике осложненного течения многоплодной беременности [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н. А. Макацария. – М. - 2012. – 20 с.
- 53. Малышева О. В.** Невынашивание беременности и полиморфизм генов системы свертывания крови [Текст] / О. В. Малышева // Журнал акушерства и женских болезней. - М. - 2007. – Т. LVI. - Вып. 1. - С. 21-27.
- 54. Малышева О. В.** Невынашивание беременности и полиморфизм генов системы свертывания крови [Текст] / О. В. Малышева, О. Н. Беспалова, Т. Э. Иващенко, В. С. Баранов // Акушерство и женские болезни - 2007. - Т. 56, № 1. - С. 21-27.
- 55. Манухин И. Б.** Роль гомоцистеина при синдроме потери плода [Текст] / И. Б. Манухин, М. В. Балуда, И. В. Зинченко // Проблемы репродукции. - 2008. - № 1. - С. 90-94.

- 56. Маринушкин Е. Н.** Нарушение сократительной деятельности матки при внутриутробной гибели плода [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / Е. Н. Маринушкин. – Саратов, 1999. – 20 с.
- 57. Мещерякова А. В.** Иммуноморфологические аспекты неразвивающейся беременности первого триместра [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / А. В. Мещерякова. - М 2000;
- 58. Миров А. И.** Особенности гистологического строения трофобласта и ворсин хориона при рецидивирующей потере беременности у пациенток с тромбофилиями [Текст] / А. И. Миров, О. Н. Харкевич, О. Е. Голофаст // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. - 2017. – Т. 25, № 4. – С. 622.
- 59. Михалевич С. И.** Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения [Текст] / С. И. Михалевич, А. Н. Гришкевич, Т. В. Марковская // Медицинские новости. - 2012. - № 2. - С. 12.
- 60. Момот А. П.** Генетически обусловленные тромбофилии и невынашивание беременности [Текст] / Сердюк Г.В., Григорьева Е.Е., Николаева М.Г // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2012. - № 1. - (49). С. 60–64.
- 61. Мондоева С. С.** Влияние гипергомоцистеинемии на репродуктивные потери и ее коррекция во время беременности [Текст] / С. С. Мондоева, Г. А. Суханова, Н. М. Подзолкова, А. А. Левина // Гематология и трансфузиология. - 2009. - № 6. - С. 34-37.
- 62. Муратова А. Ю.** Биохимические и генетические основы патогенеза тромбофилии у беременных женщин и влияние на систему гемостаза новорожденных [Текст]: дис. д-ра мед. наук / А. Ю. Муратова. – Ставрополь, 2017. – 332 с.
- 63. Мурашко Л. Е.** Перинатальные исходы при хронической плацентарной недостаточности [Текст] / Л. Е. Мурашко, Ф. С. Бадоева //Акушерство и гинекология. – М. - 1996. - № 4. - С. 43-45.
- 64. Назаренко М. С.** Частоты полиморфизмов С677Т и Ф1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы на раннем этапе индивидуального развития

- человека [Текст] / М. С. Назаренко, В. П. Пузырев, И. Н. Лебедев // Генетика, 2006. – Т. 42, № 5. - С. 711-717.
- 65. Назаренко М. С.** Частоты полиморфизмов С677Т и Ф1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы на раннем этапе индивидуального развития человека [Текст] / М. С. Назаренко, В. П. Пузырев, И. Н. Лебедев // 1.3-5 9. Генетика. — 2006. – Т. 42, № 5. - С. 711-717.
- 66. Нартаева А. Е.** Гистологическое описание соскобов при ранних самопроизвольных абортах и прерванной беременности в раннем сроке [Текст] / А. Е. Нартаева, Р. А. Иминджанов, А. С. Гавриленко // Вестник КазНМУ. - 2015. - № 1. – С. 303.
- 67. Невзорова И. А.** Клиническая значимость клеточных маркеров эндотелиальной дисфункции при отслойке хориона у женщин с ранними репродуктивными потерями [Текст]: дис. канд. мед. наук / И. А. Невзорова. – Иркутск, 2015. – С. 117.
- 68. Ни А. Н.** Патогенетические аспекты нарушения обмена фолиевой кислоты при задержке внутриутробного развития плода [Текст] / А. Н. Ни, Т. Ю. Фадеева, Т. Г. Васильева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С.
- 69. Никитина И. Н.** Возможности прогнозирования невынашивания беременности при многоплодии с помощью оценки генетических предикторов [Текст] / И. Н. Никитина, А. В. Бойчук // Journal of the Grodno State Medical University. – 2017. - № 1. – С.76-79.
- 70. Николаева А. Е.** Наследственная тромбофилия (фактор V Лейден) и привычное невынашивание беременности (случай из практики) [Текст] / А. Е. Николаева, Ф. Р. Кутуева, Л. П. Папаян и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2010. - № 2. - С.72-76.
- 71. Озолия В. С.** Гипергомоцистеинемия и акушерская патология [Текст] / В. С. Озолия, А. С. Ефимов, Е. Н. Абдулраб // Статья Российский вестник акушера-гинеколога. – М, 2003. - № 4. - С. 26-29.
- 72. Озолия Л. А.** Комплексная коррекция тромбофилии у пациенток с синдромом задержки роста плода [Текст] / Л. И. Озолия, И. А. Лапина // Гинекология, 2014. - № 2. - С. 57-61.

- 73. Озолия Л. А.** Предгравидарная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией [Текст] / Л. А. Озолия, А. З. Кашежева // Гинекология, 2013. - № 2. - С. 67-70.
- 74. Панина О. Б.** Объемный кровоток плаценты в третьем триместре беременности и его значение на течение беременности, состояние плода и новорожденного [Текст] / О. Б. Панина, Л. Г. Сичинава, В. А. Гнетецкая // Акушерство и гинекология. – М., 2003. - № 2. – С. 2-4.
- 75. Панина О. Б.** Прогнозирование течения беременности и исходов родов при аномалиях развития плодного яйца. Развитие эмбриона (плода) и оболочек плодного яйца в 1 триместре [Текст] / О. Б. Панина, Л. Г. Сичинава // Российский вестник ассоциации акушеров-гинекологов. – М., 1998. - № 2 - С. 59-65.
- 76. Пестрикова Т. Ю.** Невынашивание беременности: самопроизвольный аборт, преждевременные роды, неразвивающаяся беременность. Ведение беременности и родов высокого риска [Текст] / Т. Ю. Пестрикова // Релакс. – М., 1994. - С. 36-71.
- 77. Петрищев Н. Н.** Тромбогенные и тромборезистентные свойства эндотелия. Система гемостаза [Текст] / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Издательство СПбГМУ. – СПб, 2003. - С. 27–40.
- 78. Плужникова Т. А.** Опыт применения фолатина у женщин с репродуктивными потерями и гипергомоцистеинемией [Текст] / Т. А. Плужникова // Проблемы репродукции. – М., 2008. - № 2. - С.77-79.
- 79. Полтанова А. А.** Функциональные различия генетически детерминированных вариантов системы детоксикации ксенобиотиков в формировании осложнений гестационного процесса [Текст] / А. А. Полтанова, Л. А. Агаркова, И. Ю. Бухарина // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С.
- 80.** Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека. М. Status Praesens. - 2015. – 4 с.
- 81. Савельева Г. М.** Достижения и нерешенные вопросы перинатальной медицины [Текст] / Г. М. Савельева // Российский вестник акушера-гинеколога. – М., - 2003. – С. 28-32.

- 82. Савельева Г. М.** Осложненное течение беременности и гипергомоцистеинемия // [Текст] / Г. М. Савельева, В. С. Ефимов // Акушерство и гинекология. - 2000. - № 3. - С. 3-5.
- 83. Самигуллина А. Э.** Метаболизм гомоцистеина и роль гипергомоцистеинемии в развитии невынашивания беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина, А. К. Кушубекова // Известия ВУЗов Кыргызстана. - 2015. - № 7. - С. 36-39.
- 84. Самигуллина А. Э.** Роль гипергомоцистеинемии в развитии репродуктивной недостаточности [Текст] / А. Э. Самигуллина, А. К. Кушубекова // Наука и новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2016. - № 6. - С. 30-33.
- 85. Самигулина А. Э.** Проблема невынашивания беременности в современном акушерстве [Текст] / А. Э. Самигуллина, А. К. Кушубекова // Известия ВУЗов Кыргызстана. – 2017. - № 7. – С. 71-73.
- 86. Самигуллина А. Э.** Роль генетической предрасположенности при невынашивании беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2018. - № 8 – С. 49-53.
- 87. Самигуллина А. Э.** Анализ частоты и структуры невынашивания беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина, А. К. Кушубекова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. - С. 141-146.
- 88. Самигуллина А. Э.** Невынашивание беременности: частота и тенденции [Текст] / А. Э. Самигуллина, А. А. Бообекова, А. К. Кушубекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2019. - № 1. - С. 87-92.
- 89. Самигуллина А. Э.** Невынашивание беременности применение на практике и оценка эффективности прогнозирования [Текст] / А.Э. Самигуллина // интернет журнал ВАК Кыргызстан. - 2018. - № 4.
- 90. Самигуллина А. Э.** Невынашивание беременности: медико-социальные риск-факторы [Текст] / А. Э. Самигуллина, А. К. Кушубекова // Интернет журнал ВАК. КР. - 2018. - № 3.
- 91. Седляр Н. Г.** Роль генетических факторов в предрасположенности к НБ [Текст] / Н. Г. Седляр // Молекулярная и прикладная генетика. – М. – 2016. - Т. 20. - С. 88-95.

- 92. Серова О. Ф.** Эндометриальные белки как критерий морфофункциональной полноценности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе [Текст] / О. Ф. Серова, Н. В. Зароченцева, В. А. Туманова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2003. - С. 3.
- 93. Сидельникова, В. М.** Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему [Текст] / В. М. Сидельникова // Рос. вестн. акуш-гинекол. -2007. - № 2. – С. 62–4.
- 94. Сидельникова В. М.** Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре [Текст] / В. М. Сидельникова // Гинекология. – 2008. - № 10(6). – С. 25–7.
- 95. Сидельникова В. М.** Применение препарата Магне В₆ в клинике невынашивания беременности [Текст] / В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 47–48.
- 96. Скворцова М. Ю.** Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности [Текст] / М. Ю. Скворцова, Н. М. Подзолкова // Гинекология. – 2010. - № 1. – С. 40-42.
- 97. Снежицкий В. А.** Клинические аспекты гипергомоцистеинемии [Текст]: монография / В. А. Снежицкий. - Гродно. - ГрГМУ. - 2011. - 292 с.
- 98. Соломова Л. Д.** Комплексный подход к лечению угрожающего прерывания беременности с ретрохориальными гематомами [Текст]: автореф. д-ра мед. наук // Л. Д. Соломова. - Самара, 2014. - С. 19-23.
- 99. Спиридонова М. Г.** О роли полиморфных вариантов гена 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М. Г. Спиридонова, В. А. Степанов, В. П. Пузырев // Клиническая медицина. - 2001. - № 2. - С.10–16.
- 100. Сухих Г. Т.** Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности (обзор литературы) [Текст] / Г. Т. Сухих, Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобаева // Проблемы репродукции. - 2014. - № 2. – С. 52-58.

- 101. Тапильская Н. И.** Устранение дефицита фолатов - основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции [Текст] / Н. И. Тапильская, С. Н. Гайдуков // Гинекология. – 2013. - № 3. - С. 70-74.
- 102. Тетруашвили Н. К.** Использование цитрата магния позволяет осуществлять профилактику преждевременных родов у беременных с высоким риском невынашивания [Текст] / Н. К. Тетруашвили, О. А. Громова, В. Н. Серов // Гинекология. – 2012. - № 17. - С. 846-852.
- 103. Тетруашвили Н. К.** Терапия магнием в ранние сроки беременности у пациенток с привычным выкидышем [Текст] / Н. К. Тетруашвили // Российский вестник акушера - гинеколога. - Москва, 2007. - № 4. - С. 62-64.
- 104. Ткаченко Л. В.** Невынашивание беременности [Текст] / Л. В. Ткаченко, Т. И. Костенко, Н. Д. Углова // Вестник ВолгГМУ. – 2015. – Вып. 1(53). – С. 3-9.
- 105. Торчинов А. М.** Проблема потери беременности — диагностика, ведение беременности, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства (обзор литературы) [Текст] / А. М. Торчинов, Г. Л. Умаханов, Г. Н. Доронин // Лечащий врач. – 2013. - № 9. – С.
- 106. Трифонова Е. А.** Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности [Текст] / Е. А. Трифонова, Т. В. Габидулина, Т. А. Агаркова // Акушерство и гинекология. – М. - 2011. - № 2. - С. 8-15.
- 107. Трифонова Е. А.** Генетическое разнообразие и структура наплотипов локуса MTHFR в Якутской популяции [Текст] / Е. А. Трифонова, М. Г. Спиридонова, Н. Р. Максимова // Якутский Медицинский журнал. – 2009. - № 2(26). - С. 40-42.
- 108. Туркоглу А. С.** Анализ причин антенатальной гибели плода, профилактика, перспективы [Текст] / А. С. Туркоглу, Ж. Е. Серкебаева, С. М. Досымбетова // Вестник Казахского Национального мед. университета. - 2015. – С. 1-3.
- 109. Хизроева Д. Х.** Антифосфолипидный синдром в акушерской практике [Текст] / Д. Х. Хизроева, В. О. Бицадзе, Н. А. Макацария // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии: научно-практический журнал. - 2013. –Т. 12. - № 1. - С. 64-74.

- 110. Цейцель Э. И.** Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислот [Текст] / Э. И. Цейцель // Гинекология. – 2012. - № 21. - С. 1122.
- 111. Цыбиков Н. Н.** Влияние гипергомоцистеинемии на систему гемостаза [Текст] / Н. Н. Цыбиков, Н. М. Цыбикова // Тромбоз гемостаз и реология. - 2007. - № 4. - С. 9-13.
- 112. Чермашенцев А. А.** Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности ранних сроков [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / А. А. Чермашенцев. – М., 2005. - С. 2.
- 113. Чернова Н. Е.** Медицинская статистика [Текст]: учебное пособие / Н. Е. Чернова. - Бишкек, 2006. – 129 с.
- 114. Чушков Ю. В.** Современные возможности коррекции дефицита магния в акушерстве [Текст] / Ю. В. Чушков // Гинекология, 2012. - № 17. - С. 867-873.
- 115. Шайков Д. А.** Роль гипергомоцистеинемии в развитии осложнений второй половины беременности [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / Д. А. Шайков Москва, 2008. - С. 2.
- 116. Шаманова М. Б.** Роль мутаций в генах MTHFR у пациенток с привычным невынашиванием [Текст] / М. Б. Шаманова, И. К. Гоголевская, И. Г. Лебедева // Проблемы репродукции. – М., 2009. - № 1. - С. 104-107.
- 117. Шмелева В. М.** Гипергомоцистеинемия – независимый и значимый фактор риска привычного невынашивания беременности в северо-западном регионе России [Текст] / В. М. Шмелева, Л. П. Папаян, С. И. Капустин с соавт. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. – Т. LX, № 3. - С. 169.
- 118. Шмелева В. М.** Гипергомоцистеинемия и тромбоз [Текст] / В. М. Шмелева // Тромбоз, гемостаз, реология. - 2000; 4.
- 119. Шмелева С. И.** Название статья [Текст] / С. И. Шмелева, Капустина // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2010. - № 2. - С. 72-76.
- 120. Шуматова Т. А.** Полиморфизм генов фолатного цикла и эндогенные пептиды у детей с аллергией к белкам коровьего молока [Текст] /Т. А. Шуматова, Н. Г.

Приходченко, Е. С. Зернова с соавт. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. - № 6. - С. 113-118.

- 121. Bailey L.** Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement [Tekst] / L. Bailey, J.Gregory // J. Nutr. – 1999. – Vol. 129. – P. 919–922 (Трифонов, 1.1).
- 122. Behjati R.** Thrombophilic mutations in Iranian patients with infertility and recurrent spontaneous abortion [Tekst] / R. Behjati, M. H. Modarressi, M. Jeddi- Therani et al. // Ann. Hematol. – 2006. – № 1. – P. 1-4.
- 123. Bianco A.** Cervical length and risk of preterm delivery among multiple gestations [Текст] / A. Bianco, A. Bhan darkar, E. Kuczynski, et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. - V. 182. - P. 121–128.
- 124. Bick R. L.** Antiphospholipid syndrome and thrombosis [Tekst] / Bick R. L., Baker W. F. // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. - 2006; Vol. 25, № 3. - P. 333–350.
- 125. Bogdanski P.** Plasma total homocysteine is a determinant of carotid intima-media thickness and circulating endothelial progenitor cells in patients with newly diagnosed hypertension / P. Bogdanski, E. Miller-Kasprzak, D. Pupek-Musialik et al / Clin Chem Lab Med, 2012. - 50(6). - C.1107–1113.
- 126. Bonnar J.** Inherited thrombophilia and pregnancy: the obstetric perspective. [Tekst] / J. Bonnar, R. Green, L. Norris // Semin Thromb Hemost. -1998. - № 24. - (Suppl 1). - С. 49-53.
- 127. Borowczyk K.** Metabolism and neurotoxicity of homocysteine thiolactone in mice: evidence for a protective role of paraoxonase / K. Borowczyk, D. M. Shih, H. Jakubowski // J Alzheimers Dis. - 2012. - № 30(2). - С. 225–231.
- 128. Callejo'n G.** Genotypes of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as a cause of human spontaneous embryo loss [Tekst] / G. Callejo'n, A. Mayor-Olea, A.J. Jime'nez // Hum. Reprod. – 2007 – Vol. 22, № 12. – P. 3249–3254.
- 129. Carp H.** Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss [Tekst] / H. Carp, O. Salomon, D. Seidman et al. // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17, № 6. – P. 1633—1637.

- 130. Coudray C.** The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: a stable isotope study [Tekst] / C. Coudray, C. Feillet–Coudray, M. Rambeau et al. // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2006. – Vol. 20(2). – P. 73–81.
- 131. Cuba S. C.** Hyperhomocysteinemia and thrombosis. [Tekst] / S. C. Cuba, S. C. Cuba, L. M. Fink, V. Fonseca // Am J Clin Pathol. - 1996. - № 105. 6. - C. 709-722.
- 132. Eskes T. K. A. B.** Neural tube defects, vitamins and homocysteine [Tekst] / T. K. Eskes // European Journal Pediatrics. – 1998. – vol. 157. – suppl. 2. – P. 139–141.
- 133. Eskes T. K.** Clotting disorders and placental abruption: homocysteine - new risk factor [Tekst] / T. K. Eskes // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2001: 95: 206-12.
- 134. Ewart-Toland A.** [Tekst] / A. Ewart-Toland, J. Yankowitz, A. Winder et al. // Am J Med Genet. - 2000. - № 90(4) - C. 303-309.
- 135. Guba S. C.** Hyperhomocysteinemia and thrombosis. [Tekst] / S. C. Guba, V. Fonseca, L. M. Fink // Seminars in thrombosis and haemostasis. – 1999. – vol. 25. – № 3.
- 136. Hefler L.** Genetic polymorphisms associated with thrombophilia and vascular disease in women with unexplained late intrauterine fetal death: a multicenter study [Tekst] / L. Hefler, S. Jirecek, K. Heim et al. // J. Soc. Gynecol. Invest. – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 42-44.
- 137. Jacques P. F.** Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort [Tekst] / P. F. Jacques, A. G. Boston, P. W. Wilson et al // Am J Clin Nutr. - 2001. - № 73(3). - C. 621-623.
- 138. Jakubowski H.** Chemical biology of homocysteine thiolactone and related metabolites [Tekst] / H. Jakubowski, R. Głowacki // Adv Clin Chem, - 2011. - № 55. - C. 81-103.
- 139. Kutteh W. H.** Thrombophilias and recurrent pregnancy loss / Kutteh W. H., Triplett D. A. [Tekst] / W. H. Kutteh // Semin. Reprod. - Med. - 2006. - Vol. 24, N 1. - P. 54-66.
- 140. Kocher O.** Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5,000 patients [Tekst] / O. Kocher, C. Cirovic, E. Malynn // Am J Clin Pathol. - 2007; 127(1): 68–75.
- 141. Mignini L. E.** Mapping and theories of preeclampsia: the role of homocysteine [Tekst] / L. E. Mignini, P. M. Latthe, J. Villar et al. // Obstet Gynecol. - 2005; 105: 411–25.

- 142. Nelen W. L.** Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis [Tekst] / W. L. Nelen, H. J. Blom, E. A. Steegers et al. // *Fertil Steril.* - 2000; 74: 1196–99.
- 143. Power R. W.** Plazma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation [Tekst] / R.W. Power, R. W. Ewans, A.K. Majors, J.L. Ojimba et al // *Am J Obstet Gynek.* 1998. - № 179 (61). - C. 1605- 1511.
- 144. Rosenquist T. H.** Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid [Tekst] / T. H. Rosenquist, S. A. Ratashak, J. Selhud. // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 1995; 93: 1527–32.
- 145. Steegers-Theunissen R. P.** Maternal and fetal levels of methionine and homocysteine on early human pregnancy, [Tekst] / R .P. Steegers-Theunissen, G. H. Boers, F. J. Trijbtls et al. // *Metabolism*, 1994. - № 43(12). - C. 1475-1480. (1CT).
- 146. Undas A.** Antibodies to N-homocysteinylated albumin as a marker for early-onset coronary artery disease in men [Tekst] / A. Undas, M. Jarkowski, M. Twardowska et al. *Thromb Haemost.* - 2005; 93: 346–50.
- 147. Undas A.** Folic acid administration and antibodies against homocysteinylated proteins in subjects with hyperhomocysteinemia / A. Undas, E. Stepień, R. Glowacki et al // *Thromb Haemost*, 2006. - № 96(3). - C. 342–347.
- 148. Wong W. Y.** Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia [Tekst] / W. Y. Wong, Eskes TKAB, Kuijpers-Jagtman AM et al. // *Teratology*, 1999; 60: C. 253–57.
- 149. Zhou J.** Contributions of hyperhomocysteinemia to Atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms 11 [Tekst] / J. Zhou, R. C. Austin // *Biofactors*, 2009; 35 (2) 120-9.