

Потапов Николай Николаевич

**НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ПРИ НОРМАЛЬНОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ГЕНОМЕ
ЭМБРИОНА**

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Челябинск – 2022

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии, трансфузиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Кудрявцева Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

Кравченко Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №1, профессор

Тапильская Наталья Игоревна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, отдел репродуктологии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____2022 года в _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.010.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.chelsma.ru

Автореферат разослан «___»_____2022 г.

Ученый секретарь

объединенного диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Казачкова Элла Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Популяционная частота невынашивания беременности составляет 15–20% среди всех клинически зарегистрированных беременностей, в связи чем невынашивание беременности представляет собой самое частое осложнение в ее течении. При этом в настоящее время во всем мире данный показатель тенденции к снижению не имеет, несмотря на бесспорные научные и организационные успехи, достигнутые службой охраны материнства и детства (Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson, J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018; №2. P.hoy004). Каждый день в мире регистрируется примерно 7500 спонтанных выкидышей, каждая пятая желанная беременность в России заканчивается потерей, поэтому данная проблема имеет не только медицинское, но и социальное значение (Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Складановская Т.В., Хомич Е.А. Прегравидарная подготовка как основной метод профилактики неразвивающейся беременности. Гинекология. 2018. Т. 20. №4. С. 45-47).

Открытые за последние 20-30 лет важнейшие генетические факторы (генные сети) многих мультифакториальных состояний, таких как тромбофилия, нарушения работы системы детоксикации, дефекты фолатного обмена, гормональная недостаточность, иммунологическая несостоятельность и так далее, могут выступать в качестве ведущих причин тяжелой акушерской патологии, в том числе и невынашивания беременности. В мире в настоящее время изучен аллельный полиморфизм более 100 генов, относящихся к различным генным сетям и являющихся генами-кандидатами невынашивания беременности (Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины: монография/ Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В., Асеев М.В., Глотов А.С., Глотов О.С. и соавт. Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2009. 528 с.).

Согласно современным представлениям, проблему невынашивания нельзя решить непосредственно во время беременности. Для выявления и понимания причин выкидышей и неразвивающейся беременности, а также для оценки состояния репродуктивной системы супругов, необходимо комплексное обследование (женщин и мужчин) вне беременности. Особую важность приобретает разработка новых высокотехнологических диагностических подходов, направленных на раннее, доклиническое выявление супружеских пар высокого риска по невынашиванию беременности, т.е. прогнозирование осложненного течения и исхода беременностей.

На сегодняшний день большинство научных работ посвящено привычному невынашиванию беременности (Colley E., Hamilton S., Smith P. et al. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: a systematic review. Hum. Reprod. Update. 2019. Vol. 25, № 4. P. 452–472). Однако даже однократная потеря беременности подчас влечет за собой тяжёлые последствия для пациентки (Самопроизвольный аборт: монография/ Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Медведев Б.И., Коваленко В.Л., Казачкова Э.А. Челябинск: Издательство Южно-Уральского государственного медицинского университета, 2014. 163 с.). Вместе с тем, проблема спорадического невынашивания и неразвивающейся беременности (НБ) остается недооценённой (Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K. et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. Lancet

(London, England). 2021. Vol. 397, №10285. P. 1658-1667; Coomarasamy A. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. Lancet (London, England). 2021. №10285 (397). P. 1658-1667).

Крайне важно провести качественное обследование, направленное на выявление комплекса причин НБ, чтобы провести персонализированную преконцепционную подготовку супружеской пары к следующей беременности.

Цель исследования

Обосновать персонализированную преконцепционную подготовку супружеских пар с неразвивающейся беременностью в анамнезе на основании комплексного изучения результатов клинических, лабораторных и генетических исследований, а также показателей здоровья партнера.

Задачи исследования

1. Определить частоту и структуру хромосомных aberrаций, выявляемых у эмбрионов при неразвивающейся беременности.
2. Представить клинико-анамнестическую характеристику пациенток с неразвивающейся беременностью при нормальном и патологическом геноме эмбриона, определив ее ведущие детерминанты.
3. Оценить значение генетических полиморфизмов генов тромбофилии и фолатного цикла в генезе неразвивающейся беременности при нормальном и патологическом геноме эмбриона.
4. Определить значение некоторых мужских факторов в генезе неразвивающейся беременности при нормальном и патологическом геноме эмбриона.
5. Разработать прогностическую модель неразвивающейся беременности и алгоритм преконцепционной подготовки при данной патологии в анамнезе в зависимости от результатов цитогенетического исследования эмбриона.

Методология и методы исследования

Методология исследования базировалась на принципах доказательной медицины. Все исследования проведены с учетом требований и в соответствии с положениями 59 (Seoul, Republic of Korea, 2008) и 64 (Fortaleza, Brazil, 2013) пересмотров Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека», разработанной Всемирной медицинской ассоциацией и нормативных документов «Правила клинической практике в Российской Федерации», утвержденными приказом №226 от 19.06.03 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. От всех участниц исследования было получено добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании и на обработку персональных данных.

Для решения поставленных в данной работе цели и задач мы использовали комплексный подход, который включал в себя анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования. Выбор в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве и гинекологии, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическим исследованиям.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Исследования проводились в соответствии с принципами доказательной медицины. Высокая степень достоверности результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируются на достаточном числе наблюдений, продуманном методическом и методологическом подходах к выполнению исследования, статистической обработке полученных результатов современными методами статистического анализа с использованием пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Excel (2016), SPSS 22.0, IBM, Statistica for Windows 10.0 (Stat Soft Inc., США), StatPlus: mac v.3.3.32 (AnalystSoft Inc., США).

Диссертационная работа обсуждена на заседании проблемной комиссии «Акушерство и гинекология» ФГБОУ ВО «УГМУ» 2 декабря 2021 года, протокол №2.

Положения диссертации представлены на следующих научно-практических конференциях и конгрессах: XVIII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2017), V Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (Екатеринбург, 2021), Всероссийский конкурс молодых ученых «Бенедиктовские чтения», проходивший в рамках X юбилейной европейской недели качества в УГМУ IV Всероссийского чемпионата «medical soft skills» (Екатеринбург, 2021), I Межрегиональный Форум «Современные проблемы акушерства и гинекологии» (Екатеринбург, 2021).

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор разработал концептуальные подходы к достижению поставленной цели исследования, полностью провел сбор первичного материала, его обработку, осуществил анализ результатов и интерпретацию полученных данных, участвовал в публикации результатов выполненной работы, формулировке выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Ведущей причиной неразвивающейся беременности являются хромосомные аномалии эмбриона.
2. Факторы риска неразвивающейся беременности, связанной и не связанной с хромосомными аномалиями у эмбриона, различаются.
3. Ряд полиморфных вариантов генов тромбофилии, фолатного цикла и генов, ответственных за состояние эндотелия, чаще встречается у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе, особенно при нормальном кариотипе эмбриона.
4. Разработанные математические модели обеспечивают прогнозирование неразвивающейся беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями эмбриона и не связанной с ними, что позволяет включить их в алгоритм прекоцепционной подготовки и ведения беременности.

Научная новизна

Впервые при анализе факторов риска и причин неразвивающейся беременности применен дифференцированный подход: разделение пациенток на группы в зависимости от хромосомного набора эмбриона и изучение роли полиморфных вариантов генов тромбофилии, фолатного цикла, генов сосудистого тонуса отдельно у пациенток с нормальным и патологическим геномом эмбриона. Впервые изучена роль отца – наличие факторов риска и показатели спермограммы супруга у пациенток с потерей беременности и с нормальным геномом эмбриона и у пациенток с подтвержденными хромосомными аномалиями у эмбриона.

Определены генетические маркёры системы фолатного цикла, системы гемостаза и генов, ответственных за состояние сосудистого тонуса, наиболее часто встречающиеся у пациенток с неразвивающейся беременностью.

Теоретическая и практическая значимость

Расширены представления о патогенезе неразвивающейся беременности, уточнена роль генетической предрасположенности в ее развитии.

На основании проведенных исследований разработаны правила прогноза для определения уровня риска неразвивающейся беременности, связанной и не связанной с хромосомными аномалиями у эмбриона.

Предложен алгоритм обследования пациенток при преконцепционной подготовке, оптимизирована тактика ведения женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику в ГАУЗ СО ГКБ№14, ГАУЗ СО ГКБ№40, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (г. Екатеринбург), используются в педагогическом процессе на кафедре акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург), включены в рабочие программы и учебно-методические комплексы преподавания дисциплины «акушерство и гинекология» для студентов, клинических ординаторов, врачей-курсантов. По результатам исследования получен патент на изобретение «Способ прогнозирования неразвивающейся беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями эмбриона» RU 2760499 C1 от 25.11.2021 г. и патент на изобретение «Способ прогнозирования неразвивающейся беременности при нормальном кариотипе эмбриона» RU 2766750 C1 от 15.03.2022 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, общим объемом 2,13 печатных листа, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, в Государственном реестре изобретений РФ зарегистрировано 2 патента на изобретение, 2 работы опубликовано в материалах всероссийских конференций и симпозиумов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 124 страницах машинописного текста, включает 12 рисунков и 28 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы исследования», главы, посвященной результатам собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций.

Список литературы включает 185 литературных источников, в том числе 60 отечественных и 125 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России» (ректор – член-корр. РАН, д.м.н., проф. Ковтун О.П., зав. кафедрой - д.м.н., проф. Ковалев В.В.) в период с 2012 по 2021 гг.

В исследование включено 379 женщин: 253 женщины с уточненной неразвивающейся беременностью и 126 пациенток контрольной группы с благополучным течением и завершением беременности. Клиническая часть работы выполнена на базе Медико-фармацевтического центра «Гармония», г. Екатеринбург и гинекологического отделения ГАУЗ СО ГКБ№14, г. Екатеринбург.

После ультразвуковой верификации НБ женщинам проводилось клинико-лабораторное обследование, прерывание беременности методом мануальной вакуум-аспирации содержимого полости матки под внутривенным наркозом. Ворсины хориона подвергались цитогенетическому анализу, элементы плодного яйца – гистологическому исследованию.

Научная работа выполнялась в 2 этапа. На 1 этапе проведено проспективное когортное описательное исследование с целью установления роли хромосомных aberrаций в структуре причин неразвивающейся беременности. В исследование включено 253 женщины с уточненной неразвивающейся беременностью (группа 1НБ). Всем пациенткам проводился цитогенетический анализ (кариотипирование) абортного материала. По результатам комплексного обследования устанавливались ведущие причины неразвивающейся беременности у каждой конкретной женщины. Из дальнейшего исследования исключались пациентки с очевидной ведущей причиной невынашивания беременности (всего 84 пациентки): новообразования матки и придатков, мешающие нормальному течению беременности, острые инфекционные процессы при беременности, эндокринопатии, пороки развития матки. Из исследования также были исключены 43 пациентки, у которых цитогенетическое исследование хориона (анализ кариотипа) оказалось нерезультативным. 12 пациенток после цитогенетического исследования хориона от дальнейшего обследования отказались.

На 2 этапе работы проводилось ретроспективное сравнительное когортное исследование. Из пациенток группы 1НБ выделена группа 1 – 114 женщин, среди которых 62 женщины с аномальным кариотипом хориона при отсутствии других значимых причин невынашивания беременности (подгруппа 1А) и 52 женщины с нормальным кариотипом хориона и с неясным генезом НБ (подгруппа 1Б).

Контрольную группу (группа 2) составили 126 женщин с физиологически протекающей беременностью и благополучными перинатальными исходами не имеющие невынашивания беременности в анамнезе и проявлений генетических нарушений у детей. На этом этапе проводилось молекулярно-генетическое тестирование (анализ генетических полиморфизмов у женщин) и обследование партнера (сбор анамнеза с выявлением факторов риска репродуктивной патологии, анализ основных параметров спермы).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

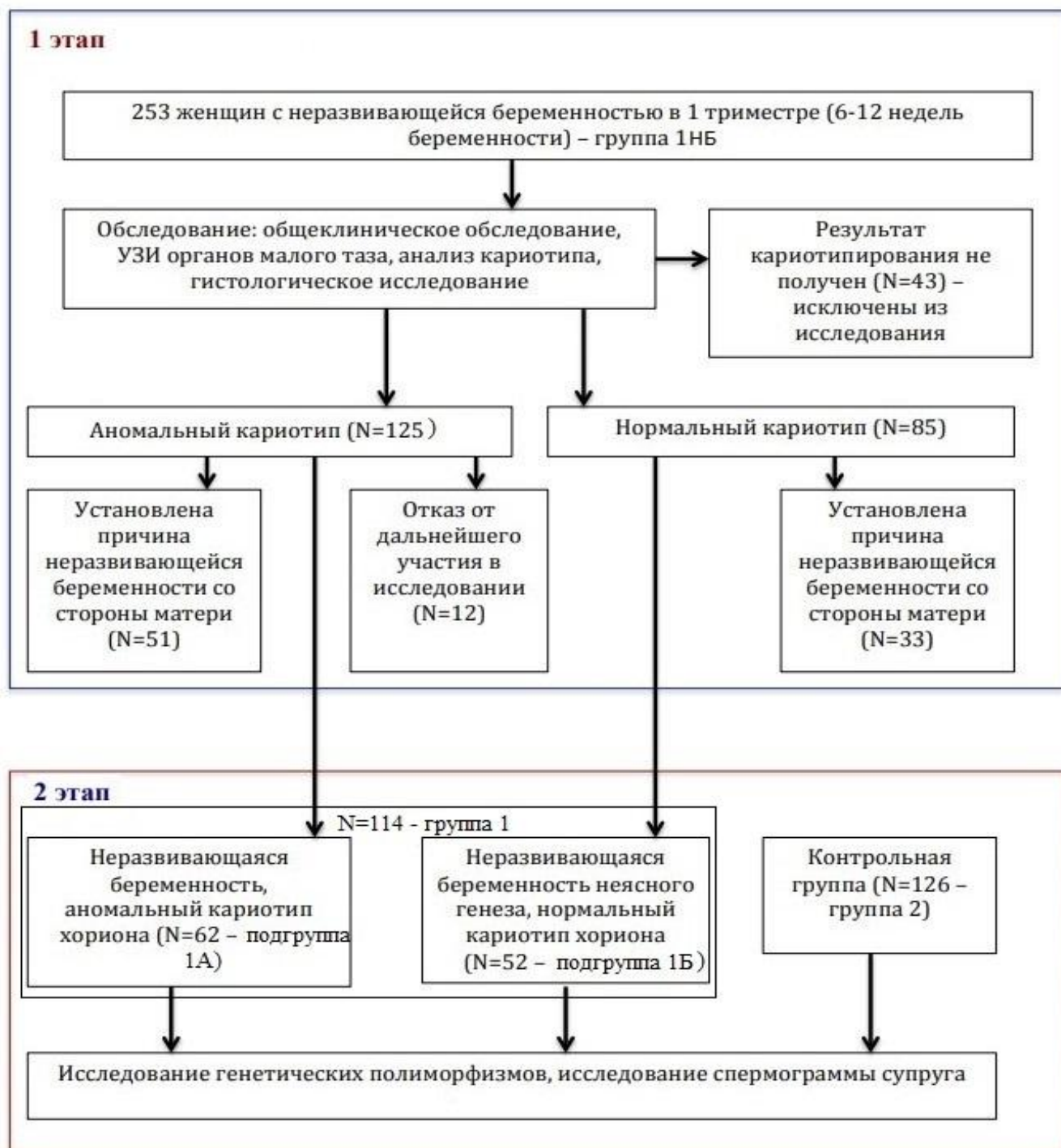


Рисунок 1- Дизайн исследования

На этапе преконцепционной подготовки нами также было обследовано 197 мужчин (половых партнеров участниц исследования): 71 мужчина в группе 1 (45 из подгруппы 1А и 26 из подгруппы 1Б) и 126 мужчин группы 2.

Критерии включения в исследование:

1. Женщины с установленным фактом неразвивающейся беременности в 6-12 недель (для группы 1НБ);
2. Возраст пациенток 18-40 лет;
3. Согласие пациентки на участие в исследовании

Критерии не включения в исследование:

1. тяжелые эндокринные заболевания;
2. артериальная гипертензия 2-3 степени;
3. заболевания щитовидной железы в стадии суб- или декомпенсации;
4. коагулопатии;
5. антифосфолипидный синдром;
6. тяжелые заболевания почек, печени, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы;
7. психические заболевания;
8. злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе;
9. пороки развития матки;
10. известные аномалии кариотипа у кого-либо из супругов.

Критерии исключения из исследования:

1. Отказ пациентки от участия в исследовании;
2. Отсутствие результата при проведении цитогенетического исследования;

Всем пациенткам выполнено клинико-лабораторное обследование, которое включало в себя: подробный сбор анамнеза, оценку условий жизни, наличие профессиональных вредностей, учёт соматических, аутоиммунных заболеваний, а также тромботические осложнения в различные периоды жизни; общий и гинекологический осмотр; УЗИ органов малого таза; общеклиническое лабораторное обследование; бактериоскопия влагалищного содержимого; гистологическое исследование элементов плодного яйца; цитогенетическое исследование ворсин хориона.

Перечень исследуемых генов и их полиморфных вариантов, исследуемых на втором этапе работы представлены в таблице 1. Выбор генов-кандидатов, включенных в нашу научную работу, определялся особенностями изучаемой патологии и их физиологическими эффектами при осуществлении гестационного процесса.

Таблица 1 - Исследуемые гены и полиморфизмы

Ген	Локализация на хромосоме	Белковый продукт	Полиморфизм	SNT_ID
<i>FGB</i>	4q28	Фибриноген (фактор свертывания 1)	G-455A	rs1800790
<i>F2</i>	11p11	Протромбин	G-20210A	rs1799963
<i>F5</i>	1q23	V коагуляционный фактор	G1691A	rs6025
<i>F7</i>	13q34	VII коагуляционный. фактор	G10976A	rs6046
<i>F13</i>	6p25.1	XIII коагуляционный фактор	G103A	rs5985
<i>PAI1</i>	7q21.3-q22	Ингибитор активатора плазминогена	-657 5G/4G	rs1799889
<i>ITGA2</i>	5q11.2	Тромбоцитарный гликопротеин Ia (интегрин-альфа-2)	C807T	rs1126643
<i>ITGB3</i>	17q21.32	Тромбоцитарный гликопротеин IIIa (интегрин-бета-3)	T176C	rs5918
<i>MTHFR</i>	1p36.22	Метилентетрагидрофалатредуктаза	C677T	rs1801133
<i>MTHFR</i>	1p36.22	Метилентетрагидрофалатредуктаза	A1298C	rs1801131
<i>MTR</i>	1q43	Метионинредуктаза	A2756G	rs1805087
<i>MTRR</i>	5p15.31	Метионинсинтаза-редуктаза	A66G	rs1801394
<i>NOS3</i>	7q36	Эндотелиальная NO-синтаза	T-786C	rs163729
<i>NOS3</i>	7q36	Эндотелиальная NO-синтаза	G894T	rs1799983

Анализ спермы у мужчин в группе 1 проводился после свершившейся неразвивающейся беременности у супруги, в группе 2 – в порядке прекоцепционной подготовки. Исследование проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2010 года (WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization press, 2010. 271 p.).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартных статистических программ Microsoft Excel 2016 для Windows 7 и Statistica 7.0. Проверку на нормальность распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественных значений использовали вычисление М - среднего значения (среднее арифметическое), стандартное отклонение по выборке (SD), достоверность различий между сравниваемыми группами определялась по парному критерию Стьюдента. В остальных случаях указывалось значение Me – медианы и интерквартильный размах (Q1;Q3), для оценки статистической значимости различий использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между исследуемыми группами считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Для построения модели прогноза использовали метод дискриминантного анализа с пакетом прикладных программ Statgraphics. Соотношение генотипов в сравниваемых группах (доли целого в процентах) определялось методом хи-квадрат (χ^2). Силу ассоциации, полученных величин, оценивали в значениях показателя соотношения шансов (odd ratio–OR). Значение OR и 95%-ный доверительный

интервал (95% CI) вычисляли с помощью программы «Calculator for confidence intervals or odds ratio». Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Тест на соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга в сравниваемых выборках проводили с помощью критерия χ^2 ($p > 0,05$). Для расчета соответствия закону Харди-Вайнберга использовался онлайн-калькулятор “EQUILIBRIUM HARDY-WEINBERG” (<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>).

Клиническая характеристика исследуемых групп

Средний возраст женщин в группах 1 и 2 составил соответственно 31 (29;34,5) лет и 30,5 (28;34) лет. Различия между исследуемыми группами статистически не значимы ($p = 0,047$). В подгруппе 1А средний возраст был самым высоким и составил 32 (29;34,8) лет, различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы ($p = 0,047$). Это не удивительно, взаимосвязь хромосомных аномалий эмбриона с возрастом матери установлена давно (Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson, J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018; №2. P.004). В подгруппе 1Б этот показатель был 31 (27,8; 34,9) лет, что незначительно отличается от группы 2 ($p = 0,111$).

Статистически значимых различий по антропометрическим показателям между основной и контрольной группами не получено. Выявлены лишь значимые различия по количеству пациенток с дефицитом массы тела – в подгруппе 1Б (у пациенток с НБ, у которых был выявлен нормальный кариотип эмбриона) доля таких пациенток была значительно больше, чем в подгруппе 1А – соответственно 15,4% и 3,2% ($\chi^2 = 5,22$, $p = 0,02$, ОШ 5,45, ДИ 95% 1,1-27). Этот факт свидетельствует о том, что если НБ произошла у пациенток с дефицитом массы тела, то больше вероятность потери беременности, не связанной с аномальным геномом эмбриона.

Мы подробно изучили акушерский анамнез пациенток исследуемых групп и подгрупп, однако статистически значимых различий не выявлено. Количество случаев НБ в 1 триместре в анамнезе у пациенток первой группы и контрольной группы мы не сравнивали, так как в контрольную группу включались только пациентки, не имеющие в анамнезе потерь беременности. В группе 1 повторная потеря беременности произошла у 31 (27,2%) пациентки, у 16 - в подгруппе 1А, у 15 – в подгруппе 1Б. Различия между подгруппами 1А и 1Б не существенны ($\chi^2 = 0,13$, $p = 0,71$). Это свидетельствует о том, что вероятность наличия хромосомных aberrаций (ХА) у эмбриона существенно не зависит от того, первая или повторная НБ произошла у пациентки.

Клинически значимых нарушений менструальной функции среди пациенток исследуемых групп выявлено не было. Достоверных различий по характеристикам менструальной функции не получено.

Проанализирована гинекологическая заболеваемость у пациенток исследуемых групп. Статистически значимые различия выявлены по частоте встречаемости аденомиоза между подгруппой 1Б и группой 2 ($\chi^2 = 3,88$, $p = 0,048$, ОШ 2,1, ДИ 95% 1,01-4,43). Вероятно, аденомиоз повышает риск НБ, причем в данном случае повышен риск потери беременности и при нормальном кариотипе эмбриона. Интересным нам представляется тот факт, что в группе 1 в обеих подгруппах частота бесплодия была выше, чем в группе 2. В первой группе 29 (25,4%) пациенток имели в анамнезе бесплодие, а во второй

группе – только 18 (14,3%) ($\chi^2=4,72$, $p=0,029$, ОШ 2,05, ДИ 95% 1,07-3,9). В подгруппе 1А эпизод бесплодия был у 12 (19,4%) пациенток, различия по сравнению с группой 2 не значимы ($\chi^2=0,8$, $p=0,372$, ОШ 1,44, ДИ 95% 0,64-3,21). А вот для подгруппы 1Б, где частота бесплодия в анамнезе составила 33% (17 пациенток) получены статистически значимые различия с контрольной группой ($\chi^2=7,89$, $p=0,005$, ОШ 2,91, ДИ 95% 1,36-6,26). Между подгруппами различия не значимы.

В группе 1 беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения у 15 (13,2%), а в группе 2 – у 11 (8,7%) ($p=0,27$) – различия не существенны. Таким образом, на риск невынашивания беременности больше влияет само по себе наличие бесплодия в анамнезе, чем способ наступления беременности.

При анализе экстрагенитальной патологии получены статистически значимые различия по ряду анализируемых характеристик. Сахарный диабет I и II типа наиболее часто выявлялся в подгруппе 1Б – у 9 (17,3%) пациенток, в контрольной группе – лишь у 8 (6,3%) ($\chi^2=5,12$, $p=0,02$, ОШ 3,09 ДИ 95% 1,12-8,51). В группе 1 существенно чаще, чем в группе 2, встречалась варикозная болезнь – соответственно у 29 (25,4%) и 15 (11,9%) женщин ($\chi^2=7,51$, $p=0,006$, ОШ 2,55 ДИ 95% 1,29-5,06). Наибольшая доля женщин с этим заболеванием была в подгруппе 1Б – 15 (28,8%) участниц, что существенно выше чем в группе 2 ($\chi^2=7,54$, $p=0,006$, ОШ 3 ДИ 95% 1,33-6,72). Помимо этого, значимые различия получены по частоте встречаемости заболеваний мочеполовой системы – 21 (18,4%) пациентка в группе 1, 12 (19,4%) в подгруппе 1А, 9 (17,3%) в подгруппе 1Б и лишь 8 (6,3%) участниц группы 2 ($\chi^2=8,21$, $p=0,004$, ОШ 3,33 ДИ 95% 1,41-7,86). Полученные данные свидетельствуют о том, что хронические заболевания даже в стадии компенсации несколько увеличивают риск потери беременности, при этом весьма вероятно, что при неразвивающейся беременности у эмбриона будет определен нормальный кариотип.

Таким образом, пациентки исследуемых групп и подгрупп по таким параметрам, как место проживания, средний возраст, социальный статус, семейное положение, наличие патологических зависимостей, менструальная функция, антропометрические показатели, акушерский анамнез) клинически сопоставимы. Выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости гинекологической (аденомиоз) и экстрагенитальной (сахарный диабет, варикозная болезнь, заболевания мочевыводящих путей) патологии.

Лабораторные показатели у пациенток исследуемых групп

На 2 этапе исследования в подгруппы 1А и 1Б включались пациентки, которым до беременности было проведено общеклиническое обследование. По гематологическим и биохимическим показателям крови, установленным в процессе прекоцепционной подготовки, статистически значимых различий не выявлено.

При анализе системы гемостаза: по уровню фибриногена, АЧТВ, МНО существенных различий между исследованными группами не выявлено. По уровню тромбоцитов различия между основной и контрольной группами также статистически не значимы – в основной группе этот показатель был $260 (220-300) \cdot 10^9/\text{л}$, в контрольной – $248 (228-292) \cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,11$). При этом после разделения основной

группы на подгруппы становится заметно, что наиболее высокий уровень тромбоцитов выявлен у пациенток с неразвивающейся беременностью, у которых кариотип эмбриона был нормальным – подгруппа 1Б. В этой подгруппе уровень тромбоцитов составил $286 (248-322) \cdot 10^9/\text{л}$. Несмотря на то, что это значение укладывается в представление о нормальном содержании тромбоцитов, оно было значительно выше, чем в группе 2 ($p=0,04$). Вероятно, в целом уровень тромбоцитов на риск неразвивающейся беременности влияет незначительно, так как основная причина НБ в 1 триместре – хромосомные аномалии у эмбриона, частота которых с уровнем тромбоцитов и другими показателями свертываемости крови никак не связана. Но в случае, если кариотип плода нормальный, высокий уровень тромбоцитов может несколько повышать вероятность неблагоприятного исхода. Мы предполагаем, что данный эффект может быть реализован путем нарушения микроциркуляции, и, как следствие, дефекта имплантации.

Анализ результатов микроскопии мазков отделяемого половых органов (в соответствии с классификацией микроскопических характеристик 4 типов вагинального биотопа по Е.Ф. Кира с дополнением М.А. Гомберга, 2019г.) показал, что нормоценоз чаще всего определялся у пациенток контрольной группы. В группе 1 нормоценоз был определен у 88 (77,2%) пациенток, а в группе 2 – у 111 (88,1%) ($\chi^2=5,02$, $p=0,02$, ОШ 0,46, ДИ 95% 0,23-0,92). При делении основной группы на подгруппы статистически значимых различий не получено. По количеству женщин с промежуточным типом мазка значимых расхождений между исследуемыми группами и подгруппами не выявлено. А вот доля пациенток с дисбиозом в группе 1 была намного больше – 8 (7%) участниц против 2 (1,6%) в группе 2 ($\chi^2=4,42$, $p=0,036$, ОШ 4,68, ДИ 95% 1,01-22,52). В подгруппе 1А было 4 (6,4%) таких пациенток, что незначительно отличается от группы 2, а вот подгруппа 1Б продемонстрировала статистически значимые различия. В подгруппе 1Б было 4 (7,7%) пациентки с дисбиозом, что существенно превышает долю пациенток с таким результатом в группе 2 ($\chi^2=4,21$, $p=0,04$, ОШ 5,17, ДИ 95% 1,01-29,13). Очевидно, что нормоценоз – это наиболее благоприятный вариант при прегравидарной подготовке, который повышает шансы на благоприятный исход беременности. А вот мазок, соответствующий дисбиозу влагалища увеличивает риск НБ. Причем повышен риск потери беременности даже в случае нормального кариотипа эмбриона, которая в данной ситуации является предотвратимой.

Генетические факторы неразвивающейся беременности

На 1 этапе исследования всем пациенткам группы 1НБ (N=253) было проведено цитогенетическое исследование абортивного материала.

У 43 (16,9%) женщин анализ провести не удалось из-за неудач культивирования или низкого качества биологического материала. Они были исключены из исследования. У 210 (83,1%) пациенток исследование было результативным.

Нормальный кариотип был определен в 85 (40,5%) образцах, различные ХА были выявлены в 125 (59,5%) образцов. Таким образом, ХА эмбриона – это самая частая причина неразвивающейся беременности в 1 триместре [3,4,5]. Структура выявленных ХА представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты цитогенетического исследования абортивного материала

Результат исследования	Количество пациенток		
	Абс.	Доля среди всех образцов (n=210), %	Доля среди образцов с ХА (n=125), %
Трисомии аутосом	60	28,5	48
Анеуплоидии гоносом	16	7,6	12,8
Множественные анеуплоидии	15	7,1	12
Триплоидия (включая гипер- и гипотриплоидию)	21	10,0	16,8
Тетраплоидия	11	5,2	8,8
Структурные аномалии	2	0,9	1,6
Норма	85	40,5	-
Итого	210	100	100

В рамках оценки особенностей распределения генетических полиморфизмов у пациенток исследуемых групп мы проанализировали 14 полиморфизмов 12 генов. Для оценки возможного влияния полиморфных аллелей на риск осложненного течения беременности мы использовали общую, доминантную, и мультипликативную модели генетического анализа.

В нашей работе при сравнении групп 1 и 2 мы не получили статистически значимых различий ни для одного гена системы гемостаза. Это согласуется с представлениями, бытующими в современной научной литературой.

Исходя из предположения, что при оценке влияния генетических полиморфизмов на риск невынашивания беременности необходимо использовать дифференцированный подход – то есть оценивать частоту встречаемости определенных аллелей и генотипов отдельно у пациенток, невынашивание беременности у которых было ассоциировано с геномной аномалией у эмбриона и тех, у кого кариотип эмбриона был нормальным (и, следовательно, к потере беременности привели иные факторы). Поэтому следующим шагом нашей работы стало сравнение между собой подгрупп группы 1 (1А и 1Б) с контрольной группой.

В подгруппе 1А никаких статистически значимых различий по сравнению с группой 2 не выявлено. В подгруппе 1Б, где кариотип эмбриона был нормальным, установлены существенные различия по частоте встречаемости гомозиготных генотипов гена *PAI1*. Вариант 5G5G в подгруппе 1Б обнаружен только у 9 (17,3%) участниц, а в группе 2 – у 41 (32,5%) ($\chi^2=4,23$, $p=0,04$, ОШ 0,43, ДИ 95% 0,19-0,97). Гомозигота 4G4G, напротив, в подгруппе 1Б встречалась чаще – у 21 (40,4%) пациентки по сравнению с 30 (23,8%) в группе 2 ($\chi^2=4,94$, $p=0,026$, ОШ 2,17, ДИ 95% 1,08-4,32). По гетерозиготному генотипу 5G4G статистически значимых различий не выявлено.

По распределению генов фолатного цикла исследуемые подгруппы продемонстрировали статистически значимые различия как в сравнении с контрольной группой, так и между собой. Наиболее существенные различия выявлены для гена *MTHFR* (полиморфизм C677T). Гомозиготный генотип CC гена в обеих подгруппах основной группы встречался реже, чем в группе 2. В группе 2 данный вариант был выявлен у 71 (56,3%) участниц исследования, тогда как в подгруппе 1А он обнаружен лишь у 22 (35,5%) ($\chi^2=7,24$, $p=0,007$, ОШ 0,43, ДИ 95% 0,28-0,8), а в подгруппе 1Б – у 14 (26,9%) ($\chi^2=12,77$, $p<0,001$, ОШ 0,29, ДИ 95% 0,14-0,58). Вариант CT чаще всего выявлялся в подгруппе 1А – у 38 (61,3%) пациенток против 52 (41,3%) в группе 2 ($\chi^2=6,67$, $p=0,009$, ОШ 2,25, ДИ 95% 1,2-4,2) и 22 (42,3%) в подгруппе 1Б ($\chi^2=4,09$, $p=0,043$, ОШ 0,46, ДИ 95% 0,22-0,98). Частота встречаемости генотипа TT наиболее высокой оказалась в подгруппе 1Б – 16 (30,8%) против 3 (2,4%) в группе 2 ($\chi^2=31,1$, $p<0,001$, ОШ 18,22, ДИ 95% 5,02-66,06) и 2 (3,2%) в подгруппе 1Б ($\chi^2=16,14$, $p<0,001$, ОШ 13,33, ДИ 95% 2,9-61,38).

Статистически значимые различия выявлены между подгруппой 1Б и группой 2 и по распределению генотипов гена *MTRR* (A66G). Генотип AA в подгруппе 1Б выявлен у 20 (38,5%) женщин, а в группе 2 – у 78 (61,9%) ($\chi^2=8,18$, $p=0,004$, ОШ 0,38, ДИ 95% 0,19-0,74), генотип GG соответственно у 10 (19,2%) и 8 (6,3%) ($\chi^2=6,72$, $p=0,01$, ОШ 3,51, ДИ 95% 1,3-9,5). В подгруппе 1А генотип GG установлен у 4 (6,5%), различия по сравнению с группой 2 не существенны, а по сравнению с подгруппой 1А – статистически значимы ($\chi^2=4,29$, $p=0,038$, ОШ 3,45, ДИ 95% 1,01-11,8). Вероятно, полиморфные варианты гена *MTRR* существенно не влияют на риск наличия ХА эмбриона, но повышают риск неразвивающейся беременности за счет других механизмов, например, дисфункции эндотелия и нарушения кровообращения в хорионе.

Для полиморфизма *NOS3* C-786T выявлены статистически значимые различия между подгруппой 1Б и группой 2. Гомозиготный генотип TT в подгруппе 1Б выявлен у 10 (19,2%) пациенток, в группе 2 – только у 9 (7,1%) ($\chi^2=5,64$, $p=0,018$, ОШ 3,1, ДИ 95% 1,18-8,14). Выявлены также существенные различия между подгруппами основной группы. В подгруппе 1А генотип TT установлен у 5 (6,5%) женщин, что сопоставимо с группой 2 ($\chi^2=0,03$, $p=0,86$, ОШ 0,9, ДИ 95% 0,26-3,03), но значительно меньше в сравнении с подгруппой 1Б ($\chi^2=4,29$, $p=0,038$, ОШ 3,45, ДИ 95% 1,01-11,8) [1].

Таким образом, при сравнении частоты встречаемости различных генетических полиморфизмов у пациенток с неразвивающейся беременностью и контрольной группы мы выявили статистически значимые различия только для одного гена – *MTHFR*. Однако, когда мы применили дифференцированный подход, и разделили группу 1 на подгруппы в зависимости от наличия ХА у эмбриона, количество расхождений существенно увеличилось. Пациентки, у которых в качестве причины потери беременности был установлен аномальный кариотип эмбриона, по распределению полиморфизмов в генах тромбофилии, фолатного цикла и генов, регулирующих тонус эндотелия были сопоставимы с пациентками контрольной группы. При этом пациентки с неразвивающейся беременностью неясного генеза продемонстрировали статистически значимые различия по генетической регуляции системы гемостаза (ген *PAI1*), фолатного цикла (гены *MTHFR*, *MTRR*), и гена, регулирующего сосудистый тонус (*NOS3*) [1,2].

Далее мы оценили результаты обследования партнеров женщин, участвующих в исследовании.

Возраст партнеров пациенток в группе 1 был существенно выше, чем в группе 2 – 35,5 (30-38,8) против 33 (30-36,8) лет ($p=0,019$). В подгруппе 1А возраст мужчин был самым высоким, как и возраст женщин, и составил 36 (29,3-38,8) ($p=0,023$). В подгруппе 1Б этот показатель составил 34,5 (30-38,3) лет, различия в сравнении с группой 2 не значимы ($p=0,056$).

В 1 группе доля мужчин, злоупотребляющих алкоголем, была существенно выше, чем во 2 – 29 (40,8%) против 24 (19%) ($\chi^2=6,65$, $p=0,001$, ОШ 4,43, ДИ 95% 1,31-14,9). Особенно велико количество мужчин, злоупотребляющих алкоголем было в подгруппе 1А – 21 (46,7%), то есть среди партнеров пациенток, у которых были диагностированы хромосомные аномалии у эмбриона ($\chi^2=50,3$, $p<0,001$, ОШ 26,69, ДИ 95% 8,4-84,7). Статистически значимые различия были выявлены также по частоте встречаемости хронических заболеваний – в группе 1 они обнаружены у 31 (43,7%) мужчины, в группе 2 – у 36 (28,6%) ($\chi^2=4,61$, $p=0,031$, ОШ 1,94, ДИ 95% 1,06-3,55). При разделении группы 1 на подгруппы не было установлено статистически значимых различий между подгруппой 1А и группой 2 ($\chi^2=0,36$, $p=0,54$, ОШ 1,25, ДИ 95% 0,6-2,6), но были выявлены существенные различия между подгруппой 1Б и группой 2 ($\chi^2=10,41$, $p=0,001$, ОШ 4, ДИ 95% 1,66-9,64), а также между двумя подгруппами основной группы. В подгруппе 1А хронические заболевания были отмечены у 15 (33,3%) мужчин, в подгруппе 1Б – у 16 (61,5%) мужчин ($\chi^2=5,33$, $p=0,02$, ОШ 0,31, ДИ 95% 0,11-0,85).

В первой группе количество мужчин с нормальной спермограммой было меньше, чем во второй – соответственно 18 (45%) и 28 (65,1%), хотя различия статистически не значимы. Статистически существенные различия наблюдались между контрольной группой (группой 2) и подгруппой 1Б, в которой количество мужчин с нормальной спермограммой было наименьшим – всего 6 (35,3%) пациентов ($\chi^2=4,41$, $p=0,035$, ОШ 0,29, ДИ 95% 0,09-0,95).

По показателям «астенозооспермия» и «олигоспермия» значимых различий между исследуемыми группами не выявлено. А вот по показателю «тератозооспермия» получены значимые расхождения. В 1 группе тератозооспермия отмечена у 18 (45%) мужчин, а во 2 лишь у 7 (16,3%) ($\chi^2=8,87$, $p=0,003$, ОШ 4,44, ДИ 95% 1,6-12,3) [9].

В подгруппе 1А тератозооспермия определена у 10 (43,5%) пациентов, в подгруппе 1Б – у 8 (47,1%). В обеих подгруппах получены статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой, при этом между собой исследуемые подгруппы по данному показателю существенно не различались.

На основе выявленных закономерностей разработано правило прогноза №1 для оценки риска неразвивающейся беременности, случившейся вследствие наличия грубых ХА у эмбриона [6,7].

Сущность первого правила прогноза заключается в определении прогностического индекса Y по формуле:

$$Y = 0,08X_1 + 0,02X_2 + 0,4X_3 + X_4 + 1,3X_5 + 0,7X_6 - 4,6, \text{ где}$$

X_1 – возраст пациентки, лет;

X_2 – возраст партнера, лет;

X_3 – наличие у пациентки хронических заболеваний мочеполовой системы (имеются – 1, отсутствуют – 0);

X_4 – генотип *MTHFR C677T* (CC – 0, CT – 1, TT – 1);

X_5 – злоупотребление партнером алкоголем (да – 1, нет – 0);

X_6 – тератозооспермия у партнера (по результатам анализа спермограммы сперматозоидов с нормальной морфологией >4% – 0, <4% – 1),

Константа (const) – 4,6.

При $Y > 0$ – высокий риск наличия ХА у эмбриона и неразвивающейся беременности, $Y < -0,5$ – низкий риск неразвивающейся беременности, связанной с геномными мутациями у эмбриона, $Y = -0,5 - 0$ – прогноз неопределенный.

В группе 1А показатель Y составил в среднем 0,52 (-0,5-1,84), в группе 2 – -1(-0,47-0,01). Различия статистически значимы ($p=0,0002$). Чувствительность и специфичность классифицирующей модели была оценена при помощи ROC-анализа. По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,636 \pm 0,043$, ДИ 95% 0,552-0,721 при $p=0,0002$, что соответствовало среднему качеству модели. Для оценки эффективности разработанного правила прогноза проведена его проверка на экзаменационной выборке, подобранной методом «скользящего» подбора. В результате проведенного анализа установлено, что чувствительность решающего правила составила 67,74%, специфичность 74,6%, эффективность 71,17%.

Далее мы разработали правило прогноза для оценки риска неразвивающейся беременности при нормальном хромосомном наборе у эмбриона [7,8,10]. Сущность правила №2 заключается в определении прогностического индекса Z по формуле:

$$Z = 1,8X_1 + 1,8X_2 + 0,008X_3 + 0,3X_4 + X_5 + 1,7X_6 + 1,2X_7 - 1,7X_8 - 2,79, \text{ где}$$

X_1 – наличие бесплодия в анамнезе (да – 1, нет – 0);

X_2 – наличие аденомиоза (да – 1, нет – 0);

X_3 – число тромбоцитов, $10^9/\text{л}$;

X_4 – генотип *PAI1 -657 5G/4G* (5G5G – -1, 5G4G – 0, 4G4G – 1);

X_5 – генотип *MTHFR C677T* (CC – -1, CT – 0, TT – 4);

X_6 – генотип *MTRR A66G* (AA – 0, AG – 0, GG – 1);

X_7 – генотип *NOS3 C-786T* (CC – 0, CT – 0, TT – 1);

X_8 – нормозооспермия у партнера (да – 1, нет – 0).

При $Z > 0$ – прогнозируется высокий риск неразвивающейся беременности при наличии эмбриона с нормальным кариотипом, $Z < 0$ – низкий риск. В группе 1Б показатель Z составил 1,29 (-0,03-3,59), в группе 2 – -1,52 (-2,54-0,75). Различия статистически значимы ($p=0,0000$). Чувствительность и специфичность классифицирующей модели была оценена при помощи ROC-анализа. Для оценки эффективности разработанного правила прогноза проведена его проверка на экзаменационной выборке, подобранной методом «скользящего» подбора. В результате проведенного анализа установлено, что чувствительность решающего правила составила 78,9%, специфичность 88,9%, эффективность 86%.

На основании результатов нашего исследования и разработанных правил прогноза мы предлагаем алгоритм прекоцепционной подготовки и ведения беременности женщин группы высокого риска неразвивающейся беременности (рисунок 2).

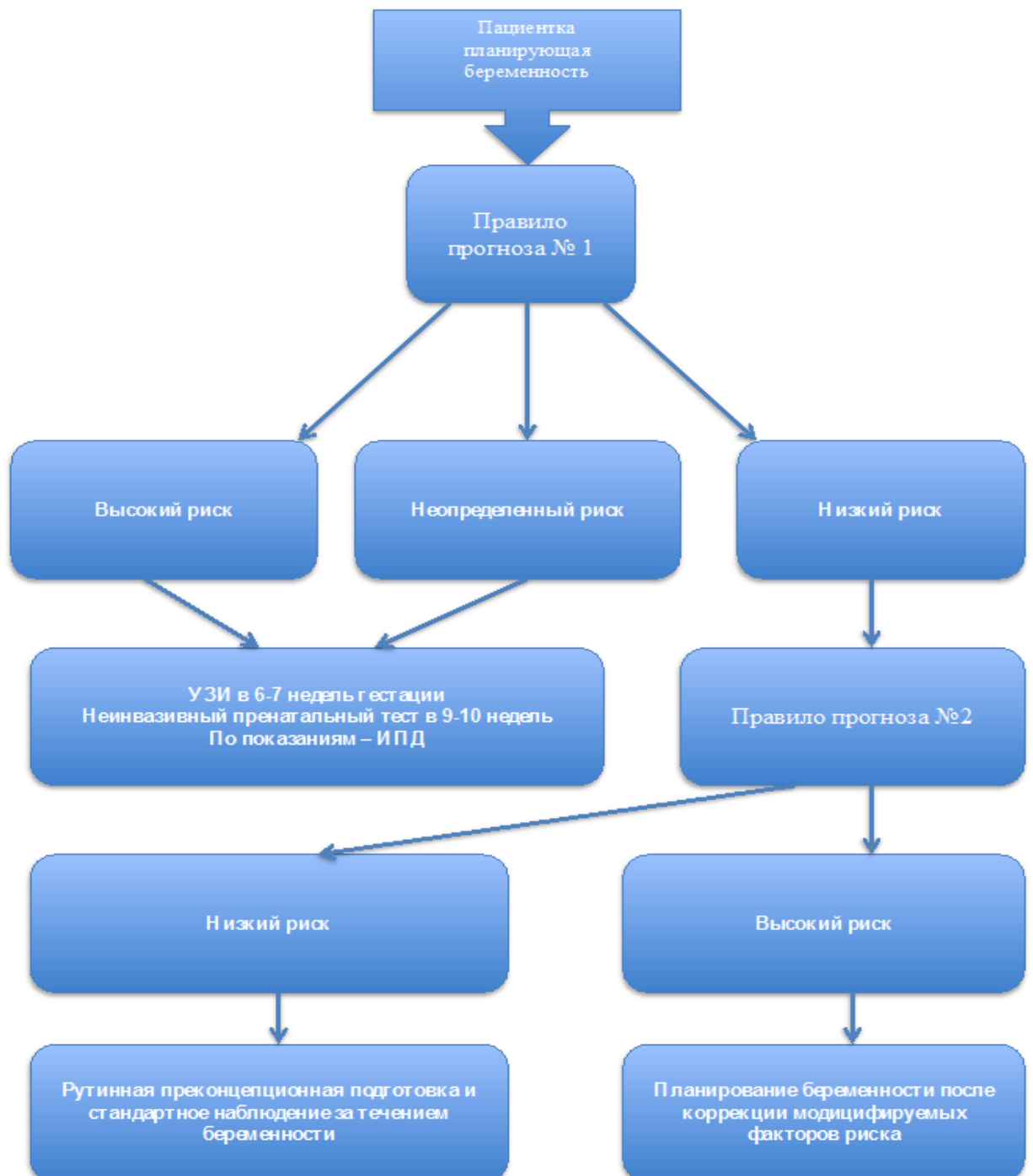


Рисунок 2 - Алгоритм прекоцепционной подготовки и ведения беременности при высоком риске ее потери

На этапе прегравидарной подготовки после соответствующего обследования определяется прогностический индекс Y (правило прогноза №1). При определении высокого риска ХА у эмбриона и неразвивающейся беременности или неопределенного риска необходимо информировать пациентку о целесообразности УЗИ в 6-7 недель гестации с целью верификации прогрессирующей беременности (определение сердечной деятельности эмбриона), проведение неинвазивного пренатального теста в 9-10

недель для определения перспективности данной беременности и своевременном принятии решения о проведении ИПД по показаниям.

Пациенткам с низким риском неразвивающейся беременности, связанной с геномными мутациями у эмбриона следует определить риск неразвивающейся беременности в соответствии с правилом прогноза №2 (прогностический индекс Z). В случае высокого риска неразвивающейся беременности по правилу прогноза №2 необходимо сделать акцент на коррекции модифицируемых факторов риска в рамках прегравидарной подготовки. При установлении низкого риска неразвивающейся беременности по правилу прогноза №2 пациентке достаточно рутинной преконцепционной подготовки и стандартного наблюдения за течением беременности.

Данный алгоритм преконцепционной подготовки и ведения беременности следует рекомендовать к применению в практике акушера-гинеколога при консультировании пациентов с фактом неразвивающейся беременности. Его использование позволяет дифференцированно подходить к тактике ведения пациентки и ее обследованию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают важное значение числовых и структурных хромосомных аномалий в генезе неразвивающейся беременности. Роль полиморфных вариантов генов в формировании данной патологии не носит фатального характера. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой роли мужского фактора в виде нарушений сперматогенеза на фоне вредных зависимостей в патогенезе неразвивающейся беременности. Прогностические модели, основанные на полученных нами научных данных и предсказывающие вероятность неразвивающейся беременности в браке, при наличии нормального и аномального кариотипа эмбриона, интегрируют множество разнородных факторов и обеспечивают приемлемую предсказательную ценность при практическом применении. Основанный на этих прогностических моделях алгоритм ведения пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе позволяет эффективней решать задачу преодоления неблагоприятных последствий данной патологии, предотвращать повторные случаи потери беременности, обосновать целенаправленное применение различных терапевтических воздействий при угрозе выкидыша.

Дальнейшие перспективы научных исследований в области избранной нами тематики мы видим в углубленном изучении роли генетических аномалий, включая микроструктурные изменения хромосом и однонуклеотидные замены, в генезе неразвивающейся беременности на основе мультилокусного анализа взаимного патологического и протективного влияния.

ВЫВОДЫ

1. Числовые и структурные хромосомные aberrации у эмбриона являются причиной неразвивающейся беременности в 1 триместре в 59,5% случаев. Среди них наиболее часто выявляются трисомии

- аутосом (48%), триплоидии (16,8%), анеуплоидии гоносом (12,8%) и множественные анеуплоидии (12%).
2. Хронические соматические заболевания даже в стадии компенсации (сахарный диабет, варикозная болезнь, заболевания мочевыводящих путей), а также гинекологическая патология (аденомиоз, изменения биотопа влагалища), увеличивают риск неразвивающейся беременности при нормальном кариотипе эмбриона.
 3. Полиморфные варианты генов (метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR* C677T), метионинсинтазы-редуктазы (*MTRR* A66G), эндотелиальной NO-синтазы 3 типа (*NOS3* C-786T и *G894T*, ингибитора активатора тканевого плазминогена 1 (*PAI1* -657 5G/4G) ассоциированы с неразвивающейся беременностью при нормальном хромосомном наборе эмбриона. При аномальном хромосомном наборе эмбриона дополнительным фактором риска неразвивающейся беременности является полиморфный вариант гена метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR* C677T)
 4. Мужскими факторами риска неразвивающейся беременности являются наличие вредных зависимостей (злоупотребление алкоголем) и хронических заболеваний, также риск растет по мере увеличения возраста мужчины. Нарушения сперматогенеза в виде отклонений от нормальной морфологии сперматозоидов, обусловленные этими факторами, имеют существенное значение в прогнозе неблагоприятного исхода наступившей беременности.
 5. Разработанные прогностические модели позволяют сформировать группы риска неразвивающейся беременности, обосновать персонализированный подход к ведению пациенток и назначению дополнительных средств, профилактирующих данную патологию. Разработанный алгоритм прекоцепционной подготовки ведения беременности при высоком риске неразвивающейся беременности дает возможность выполнять необходимую и обоснованную диагностику патологических состояний с целью проведения адекватной терапии для повышения вероятности живорождения в результате наступившей беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование кариотипа abortного материала при неразвивающейся беременности должно стать рутинной процедурой в клинической практике. Полученная в результате данного анализа информация может иметь определяющее значение в тактике прегравидарной подготовки супружеской пары к последующей беременности.
2. Рекомендуется проводить тестирование пациенток из группы риска по неразвивающейся беременности на наличие значимых для репродуктивного исхода мутаций гена метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR* C677T), метионинсинтазы-редуктазы (*MTRR* A66G), гена ингибитора активатора тканевого плазминогена 1 (*PAI1* -657 5G/4G), гена-регулятора сосудистого тонуса (*NOS3* C-786T), исследование уровня тромбоцитов, что в дальнейшем предполагает использование комплекса превентивных мер, направленных на профилактику

реализации нежелательных эффектов полиморфных генов в соответствии с предложенным алгоритмом.

3. Учитывая значение мужского фактора в генезе неразвивающейся беременности, целесообразно обследовать партнеров пациенток. При выявлении модифицируемых факторов риска необходимо рекомендовать изменение образа жизни, реабилитацию репродуктивной функции, включая специальные методы терапии.
4. Правила прогноза, включающие результаты генетического тестирования и ряд клинико-анамнестических характеристик, рекомендуется использовать для формирования групп риска по неблагоприятному исходу беременности.
5. Разработанный нами алгоритм прегравидарной подготовки пациенток группы высокого риска, имеющих неразвивающуюся беременность в анамнезе, основанный на упомянутых выше прогностических моделях, рекомендуется использовать в клинической практике с целью обоснования и оптимизации тактики обследования и подготовки к беременности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Потапов, Н.Н. Оценка роли полиморфизмов генов-регуляторов сосудистого тонуса в генезе неразвивающейся беременности / Н.Н. Потапов, В.В. Ковалев, Е.С. Ворошилина // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 8 (113). - С. 19-21.
2. Ковалев, В.В. Молекулярно-генетические факторы неразвивающейся беременности с неустановленной этиологией / В.В. Ковалев, Н.Н. Потапов // Уральский медицинский журнал. - 2016. - № 2 (135). - С. 35-39.
3. Кудрявцева, Е. В. Генетический анализ абортивного материала: сравнение результатов, полученных при различных методах исследования / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев, Н. Н. Потапов, И. В. Канивец // МАТЕРИАЛЫ XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2017». - Москва, 2017.- С. 40-41.
4. Кудрявцева, Е.В. Сравнительный анализ цитогенетического исследования и хромосомного микроматричного анализа биологического материала при невынашивании беременности / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, Н.Н. Потапов, И.В. Канивец, А.В. Антонец, Ф.А. Коновалов., Д.В. Пьянков, С.А. Коростелев // Медицинская генетика. - 2018. - Т. 17, № 5. - С. 23-27.
5. Кудрявцева, Е.В. Роль хромосомных aberrаций эмбриона в генезе привычного и спорадического невынашивания беременности. / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалёв, И.И. Баранов, И.В. Канивец, Ю.К. Киевская, С.А. Коростелёв, Н.Н. Потапов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. – Т.20, №1. – С. 34-39.
6. Способ прогнозирования неразвивающейся беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями эмбриона / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, Н.Н. Потапов// Патент на изобретение RU 2760499 C1, дата подачи заявки 15.03.2021, дата публикации 25.11.2021

7. Потапов, Н.Н. Прогнозирование потери беременности в I триместре: фикция или реальность? / Н.Н. Потапов, Е.В. Кудрявцева // В книге: Тезисы XV Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и VIII Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». Сочи, 2021. – С. 39-40.
8. Потапов, Н.Н. Математическое моделирование потери беременности в I триместре при нормальном кариотипе эмбриона / Н.Н. Потапов, Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т.15, №4. – С. 379-389.
9. Кудрявцева, Е.В. Патогенетическое значение мужского фактора при неразвивающейся беременности // Е.В. Кудрявцева, Н.Н. Потапов, В.В. Ковалев // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т.20, №3. – С. 33-37
10. Способ прогнозирования неразвивающейся беременности при нормальном кариотипе эмбриона / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, Н.Н. Потапов// Патент на изобретение RU 2766750 С1, дата подачи заявки 19.04.2021, дата публикации 15.03.2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИПД – инвазивная пренатальная диагностика

МНО – международное нормализованное отношение

НБ – неразвивающаяся беременность

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХА – хромосомные aberrации

На правах рукописи

Потапов Николай Николаевич

**НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ПРИ НОРМАЛЬНОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ГЕНОМЕ
ЭМБРИОНА**

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Челябинск – 2022