На правах рукописи

Смирнова Екатерина Евгеньевна

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ИНДУЦИРОВАННОЙ И СПОНТАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1.4 — Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2022

Работа выполнена в научном отделении антенатальной охраны плода Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Мальгина Галина Борисовна**

кандидат биологических наук **Пестряева Людмила Анатольевна**

Официальные оппоненты:

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский государственный университет», медицинский институт, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, заведующий

Крутова Виктория Александровна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022 г. 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: г. Челябинск, ул. Воровского, 64

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

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Учёный секретарь
объединенного диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор **Казачкова Элла Алексеевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Тенденция позднего материнства является проблемой экономически развитых стран последних десятилетий. Поздним репродуктивным возрастом женщин считается возраст старше 35 лет. (Долгушина Н.В., Коротченко О.Е., Бейк Е.П. [и др.]. Клинико - экономический анализ эффективности преимплантационного генетического скрининга у пациенток позднего репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2017. №11. С. 56-61).

С возрастом накапливается груз соматических и гинекологических проблем, основным из которых является бесплодие. Решение проблемы бесплодия стало возможной в связи с широким применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). По данным литературы, доля пациенток позднего репродуктивного возраста, обратившихся в клиники ВРТ для лечения бесплодия, с каждым годом увеличивается (Регистр ВРТ. Отчет за 2018г. Российская Ассоциация Репродукции Человека: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://www.rahr.ru, свободный (дата обращения: 22.03.2021; European Society of Human Reproduction and Embryology - ESHRE, 2017).

Беременность в позднем репродуктивном возрасте, особенно наступившая с применением ВРТ, представляет собой высокие риски осложненного течения. Индуцированная беременность чаще осложняется угрозой прерывания (Kanmaz A. G., İnan A.H., Beyan E., Budak A. The effects of first trimester threatened abortions on prenatal and postnatal pregnancy outcomes. Ginekologia Polska. 2019. Vol.90. №4. P. 195-200; Dunietz G.L., Holzman C., Zhang Y. [et al.]. Assisted reproduction and risk of preterm birth in singletons by infertility diagnoses and treatment modalities: a population-based study. J Assist Reprod Genet. 2017. Vol.34. №11. P.1529-1535), гестационным сахарным диабетом (ГСД) (Аржанова О.Н., Рулева А.В., Пайкачева Ю.М. [и др.]. Риск развития гестационного сахарного диабета у пациенток после использования вспомогательных репродуктивных технологий. Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68. № 2. С. 17–22; Bosdou J.K., Anagnostis P., Goulis D.G. [et al.]. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy

spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020. Vol.26. №4. P.514-544), плацентарной недостаточностью (ПН) (Luke B., Stern J.E., Hornstein M.D. [et al.]. Is the wrong question being asked in infertility research? J Assist Reprod Genet. 2016. Vol.33. №1. P.3-8; Elias F.T.S., Weber-Adrian D., Pudwell J. [et al.]. Neonatal outcomes in singleton pregnancies conceived by fresh or frozen embryo transfer compared to spontaneous conceptions: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2020. Vol.302. № 1. P.31-45), преждевременными родами и, как следствие, рождением маловесных детей (Stern J.E., Liu C.L., Hwang S.S. [et al.]. Influence of Placental Abnormalities and Pregnancy-Induced Hypertension in Prematurity Associated with Various Assisted Reproductive Technology Techniques. J Clin Med. 2021. Vol.10. №8. P.1681; Трифонова Н.С., Жукова Э.В., Александров Л. С. [и др.]. Сравнительная характеристика перинатальных осложнений у женщин позднего репродуктивного возраста после ЭКО с собственными и донорскими ооцитами. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т.16. №6. С. 5-10).

Одним из звеньев патогенеза представленных осложнений беременности является нарушение энергетического обмена и снижение эффективности работы антиоксидантной системы (Hu X.-Q., Zhang L. Hypoxia and Mitochondrial Dysfunction in Pregnancy Complications. Antioxidants. 2021. №10. C.405; Lu M., Sferruzzi-Perri A.N. Placental mitochondrial function in response to gestational exposures. Placenta. 2021. Vol.104. P.124-137).

В настоящее время уделяется много внимания изучению полиморфных генотипов генов «предрасположенности», приводящим к патологическим изменениям в организме в результате синтеза «ослабленных» ферментов. Работ по изучению энергетического обмена, антиоксидантной системы и их влияния на течение беременности и её исходы у первородящих женщин позднего репродуктивного возраста в зависимости от способа наступления беременности мало (Кулешова Д. А., Густоварова Т.А., Иванян А.Н., [и др.]. Акушерские и перинатальные исходы у первородящих женщин старше 40 лет. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2016. Т.15. №1. С. 62-66). До конца не исследованы генетические аспекты, влияющие на активность ферментов

антиоксидантной системы, и их воздействие на течение и исходы беременности, особенно у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста, как со спонтанно наступившей беременностью, так и с индуцированной.

Цель исследования

Оптимизация тактики прегравидарной подготовки и ведения спонтанной и индуцированной беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста с учетом особенностей клинико-метаболической адаптации.

Задачи исследования

1. Определить особенности течения беременности и родов у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

2. Изучить и оценить роль полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

3. Изучить особенности метаболизма и антиоксидантной системы у пациенток позднего репродуктивного возраста на этапе планирования и вынашивания беременности.

4. Разработать правила прогноза наступления спонтанной беременности и риска развития гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формальнологических, общенаучных и специфических методов и основах доказательной медицины.

В работе были использованы клинико-анамнестический метод, клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном количестве наблюдений и использовании современных методов статистической обработки материалов исследования, с применением пакета прикладных статистических программ «MicrosoftExcel» (2010), IBM SPSS Statistics 22.0, русифицированный вариант.

Основные материалы и положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Перинатальная медицина - от истоков к современности», посвященная 140-летию ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. V Конгрессе акушеров-гинекологов УФО – стендовый доклад (Екатеринбург, 2017); научно-практической конференции акушеров-гинекологов с международным участием «Современные тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины» Конкурс молодых ученых (Екатеринбург, 2018); на IV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения» (Екатеринбург, 2019); на научно-практической конференции с международным участием «Современные тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины» Конкурс молодых ученых «Перинатальная медицина глазами молодых» (Екатеринбург, 2019); на VI Научно-практической конференции акушеров-гинекологов УФО «Малышевские чтения: Демографические вызовы современности в условиях пандемии COVID19» (Екатеринбург, 2020); на VII конгрессе акушеров-гинекологов УФО «Женское здоровье: от рождения до менопаузы» Конкурс молодых ученых «Первые шаги в науке» (Екатеринбург, 2020); на VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2021); на V Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения» (Екатеринбург, 2021); на Научно-практической интернет -конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID 19» (Иваново, 2021); на VII Научно-практической конференции акушеров-

гинекологов УФО «Малышевские чтения: Охрана материнства и младенчества в реалиях XXI века» (Екатеринбург, 2021). Основные положения диссертации обсуждены на заседаниях Ученого Совета ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ (2017, 2018, 2019, 2020, 2021).

Автором работы лично были проанализированы и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, совместно с научными руководителями д.м.н., профессором Мальгиной Г.Б. и к.б.н. Пестряевой Л.А. определены цель, задачи, разработан дизайн исследования. Автор принимал участие в формировании клинических групп, ведении беременности и родоразрешении пациенток. Автором лично проведен анализ и интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизация и статистическая обработка, написание глав диссертации; подготовка публикаций и докладов в соавторстве и лично автором.

Положения, выносимые на защиту

1. У первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью имеются особенности течения гестации и родов, зависящие от способа и возраста наступления беременности.

2. В основе формирования осложнений гестации у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью лежат генетические причины изменений метаболизма и антиоксидантной системы.

3. Оптимизирован алгоритм прегравидарной подготовки и ведения беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью с учетом особенностей соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, роли полиморфизма гена детоксикации ксенобиотиков SOD2 C47T, особенностей антиоксидантной системы.

Научная новизна

Впервые определен спектр осложнений гестации в зависимости от способа наступления беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

Впервые определено распределение аллелей и генотипов по двум генам второй фазы биотрансформации ксенобиотиков у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста и их влияние на активность ферментов антиоксидантной защиты.

Впервые выявлено влияние активности ферментов антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов на формирование осложненного течения беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

По результатам исследования оформлена заявка на патент «Способ прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста», получена приоритетная справка № 2021128020 от 24.09.2021г.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о влиянии активности ферментов антиоксидантной системы и эффективности процессов детоксикации на формирование осложнений гестации у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

На основании изученных особенностей клинико-метаболической адаптации разработано правило прогноза развития гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью как наиболее часто встречающегося осложнения беременности.

На основании выявленных генетических предикторов и особенностей гинекологического и соматического анамнеза разработано правило прогноза вероятности наступления спонтанной беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста.

В результате работы оптимизирован алгоритм прегравидарной подготовки и ведения беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу отделения вспомогательных репродуктивных технологий, клинико-диагностического отделения, отделений патологий беременности ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (г. Екатеринбург), используются в педагогическом процессе для ординаторов и аспирантов. Выпущено учебное пособие «Особенности течения беременности и родоразрешения у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности» для обучения на циклах повышения квалификации врачей, ординаторов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, общим объемом 3,54 печатного листа, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, получен 1 патент на изобретение, 3 публикации в материалах конференций и форумов, издано 1 учебное пособие.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах печатного текста, иллюстрирована 7 рисунками и 33 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 192 источников, из которых 67 отечественных и 125 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами проведен анализ результатов клинического и лабораторного обследования 303 первородящих женщин с одноплодной беременностью, наблюдавшихся в консультативно-диагностическом отделении и родоразрешившихся в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России.

Исследование проводилось в 2 этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

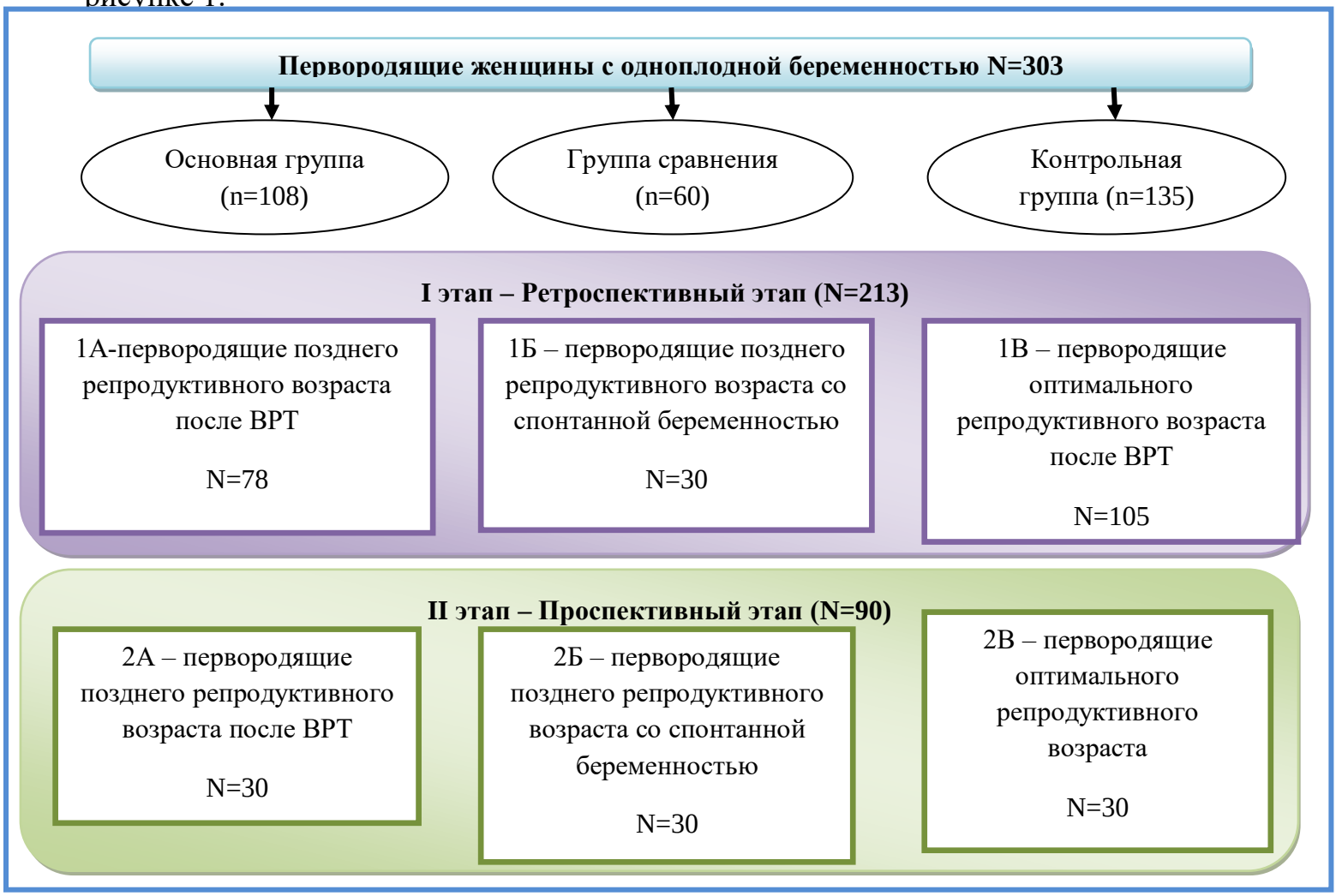

Рисунок 1 - Дизайн исследования

На первом ретроспективном этапе исследования было проанализировано 213 случаев родов, родоразрешенных пациенток в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ. Пациентки были разделены на 3 группы. В основную группу – 1А было отобрано 78 первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше), беременность которых наступила в результате применения ВРТ. В группу сравнения - 1Б нами были включены 30 первородящих женщин позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше) со спонтанно наступившей беременностью. В контрольную группу – 1В вошли 105 первородящих пациенток оптимального репродуктивного возраста (от 22 до 34 лет), беременность у которых наступила в результате применения ВРТ. Способ набора материала - «случай-контроль». Первый этап исследования был направлен на выявление спектра осложнений и изучения

исходов беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью. Для уточнения влияния способа наступления беременности и возраста на развитие осложнений беременности, была набрана группа первородящих пациенток оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью.

На проспективном этапе нами были включены в исследование 90 первородящих женщин с одноплодной беременностью и их новорожденные. 60 пациенток позднего репродуктивного возраста были исследованы на прегравидарном этапе, после наступления беременности были разделены на 2 группы. В основную (2А) группу были отобраны 30 первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше) с индуцированной беременностью. В группе сравнения (2Б) - 30 первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью. Третья группа – контрольная (2В) была создана как «эталонная» и включила в себя 30 первородящих пациенток оптимального репродуктивного возраста (20 -29 лет), которые были включены в исследование в первом триместре беременности. Способ набора материала открытое продольное проспективное когортное контролируемое исследование.

Лабораторные методы исследования были выполнены в динамике беременности в I и III триместрах. Биохимическое исследование включало определение глюкозы, общего белка, альбумина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, показателей липидного спектра: холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, билирубина с фракциями, мочевины, креатинина; исследование антиоксидантов включало определение общего антиоксидантного статуса, церулоплазмина, супероксиддисмутазы и глутатеонредуктазы; были исследованы безбелковые экстракты плазмы крови и эритроцитов методом М.Я. Малаховой (Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: методич. рекомендации. – СПб., 1995 – 33с.) проводились в клинической лаборатории ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (зав. отделением к.б.н. Пестряева Л.А.). Мелекулярно-генетическое

типирование полиморфизмов GSTP1 rs1695, rs 1138272 и SOD2 rs4880 проводились методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» в лаборатории генетики ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (зав. отделением к.м.н., доцент Третьякова Т.Б.).

В таблицах 1 и 2 представлены критерии включения и исключения на обоих этапах исследования.

Таблица 1- Критерии включения и исключения пациенток в исследование (ретроспективный этап)

Группы	Критерии включения пациенток в исследование	Критерии исключения пациенток в исследование
Основная группа - 1А	-возраст беременной ≥35 лет - предстоят первые роды -беременность наступила в результате ВРТ -одноплодная беременность	- тяжелая соматическая патология - многоплодие - мужской фактор бесплодия - донорская яйцеклетка
Группа сравнения - 1Б	- возраст беременной ≥35 лет - предстоят первые роды - спонтанная беременность -одноплодная беременность	- беременность, наступившая в результате ВРТ - тяжелая соматическая патология - многоплодие
Контрольная группа – 1В	- возраст беременной от 20 до 29 лет - предстоят первые роды -беременность наступила в результате ВРТ -одноплодная беременность	- тяжелая соматическая патология - многоплодие - мужской фактор бесплодия - донорская яйцеклетка

Таблица 2 - Критерии включения и исключения пациенток в исследование (проспективный этап)

Группы	Критерии включения пациенток в исследование	Критерии исключения пациенток в исследование
Основная группа – 2А	-возраст беременной ≥35 лет - предстоят первые роды -беременность наступила в результате ВРТ -одноплодная беременность	- тяжелая соматическая патология - многоплодие - мужской фактор бесплодия - донорская яйцеклетка
Группа сравнения – 2Б	- возраст беременной ≥35 лет - предстоят первые роды - спонтанная беременность -одноплодная беременность	- беременность, наступившая в результате ВРТ - тяжелая соматическая патология - многоплодие
Контрольная группа – 2В	- возраст беременной от 20 до 29 лет - предстоят первые роды - спонтанная беременность - одноплодная беременность	

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении социального статуса пациенток исследуемых групп было

выявлено, что во всех группах пациенток преобладали городские жительницы, трудоустроенные, с высшим или средним образованием, состоящие в зарегистрированном браке. Однако, статистически значимо чаще в браке состояли пациентки позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью - в 85,2% против 73,3% пациенток со спонтанно наступившей беременностью ($p < 0.05$). Пациентки позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью статистически значимо чаще были повторнобеременными: в 57,4%, против 34,1% у пациенток оптимального репродуктивного возраста ($p < 0.05$).

Статистически значимые различия по характеру соматической патологии были выявлены между группами пациенток позднего репродуктивного возраста, независимо от способа наступления беременности, и пациентками оптимального репродуктивного возраста. Статистически значимо чаще у пациенток позднего репродуктивного возраста соматический анамнез был отягощен варикозной болезнью вен нижних конечностей (24,1 и 20% против 7,4% в группе контроля), хронической артериальной гипертензией (24,1% и 25% против 5,9%), заболеваниям желудочно-кишечного тракта (32,4% против 22,2%), нарушением жирового обмена (17,6% и 18,3% против 5,9%) ($p < 0.05$).

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез встречался в 100% у первородящих пациенток с индуцированной беременностью. Бесплодие у данных пациенток также встречалось в 100% случаев, что явилось показанием для проведения ВРТ. У пациенток с индуцированной беременностью статистически значимо чаще встречались неудачные попытки применения ВРТ в анамнезе: 50% случаев, против 8,3% у пациенток со спонтанно наступившей беременностью ($p < 0.05$).

У первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста, независимо от способа наступления беременности, был накоплен «груз» акушерских проблем: статистически значимо чаще, чем у пациенток оптимального репродуктивного возраста в анамнезе были медицинские аборты (22,2% и 21,7% против 4,8% и 6,7%), самопроизвольные выкидыши (16,7% и 15% против 6,7%%) ($p < 0.05$). Помимо этого, у первородящих позднего репродуктивного возраста статистически значимо

чаще встречались миомы матки (29,6% и 36,7%), потребовавшие проведения миомэктомий, чем у первородящих оптимального репродуктивного возраста (8%) (p <0.05). Поэтому, у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста, независимо от способа наступления беременности, статистически значимо чаще встречался маточный генез бесплодия (45,4% и 40,7%), по сравнению с пациентками оптимального репродуктивного возраста после ВРТ (22,9%) (p <0.05).

Вторичное бесплодие у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью встречалось статистически значимо чаще, чем у беременных позднего возраста со спонтанно наступившей беременностью (52,8% против 34%) (p <0.05).

Частота встречаемости эктопических беременностей в анамнезе у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста с применением ВРТ было статистически значимо выше (17.6%), чем в группе пациенток со спонтанно наступившей беременностью (5%) (p <0,05). Поэтому, у беременных позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью статистически значимо чаще причиной бесплодия был трубный фактор, чем у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (25.9% и 6,7%) (p <0.05).

У первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (16,7%) статистически значимо чаще, чем у возрастных пациенток с индуцированной беременностью (6,5%), встречалось бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (p <0.05).

Учитывая наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток позднего репродуктивного возраста, для своевременного решения вопроса о необходимости применения ВРТ, нами было сформулировано правило прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности, с использованием дискриминантного анализа методом распознавания образов. На данное правило получена приоритетная справка № 2021128020 от 24.09.2021г. «Способ прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста».

Предложен способ прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста, основанный на тщательном изучении акушерско-гинекологического анамнеза, выявлении наличия гипотиреоза и исследовании наличия мутаций в гене SOD2 C47T (rs4880). С учетом предложенных признаков вычисляют прогностический индекс E по формуле:

$$\mathbf{E = -2{,}31 \times x_1 - 5{,}985 \times x_2 + 10{,}456 \times x_3 + 1{,}94 \times x_4 + const}$$

где:

x_1 – генотип SOD2 C47T CC (индикаторная переменная {0,1});
x_2 - генотип SOD2 C47T _T (индикаторная переменная {0,1});
x_3 – отягощённый акушерско-гинекологический анамнез (индикаторная переменная {0,1});
x_4 - наличие гипотиреоза (индикаторная переменная {0,1});
$const = -4{,}505$

Если E <0, прогнозируют высокую вероятность самостоятельного наступления беременности. Если E≥0, прогнозируют низкую вероятность наступления самостоятельной беременности. Способ был проверен методом скользящего экзамена. Чувствительность метода составила 95%, специфичность – 73%, эффективность 80,7%.

В нашем исследовании течение беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью в 52,8% случаев осложнилось формированием угрозы прерывания беременности, в 43,3% у пациенток позднего возраста со спонтанно наступившей беременностью, что достоверно чаще, чем у пациенток оптимального репродуктивного возраста (p <0.05). Отношение шансов составило 4,09 CI 2.42-6.91. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), статистически значимо чаще встречалась у пациенток с индуцированной беременностью, независимо от возраста, чем у пациенток со спонтанно наступившей беременностью (OR=12.59, CI= 1,64-96,6; OR=11.39, CI = 1.47-87.97 соответственно) (p <0.05).

ГСД в 44,4% развился у пациенток позднего репродуктивного возраста после ВРТ, в 55% случаев у пациенток со спонтанно наступившей беременностью, что статистически значимо чаще, чем у пациенток оптимального репродуктивного

возраста как с индуцированной беременностью – 27,6%, так и со спонтанно наступившей – 23,3% (OR=2,56; CI = 1,57-4,16) (p<0.05).

У пациенток позднего репродуктивного возраста, независимо от способа наступления беременности, ПН встречалась статистически значимо чаще, чем у пациенток оптимального репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (OR=3.43, 95%, CI = 1,22-9,66; OR=4,48, 95%, CI = 1,55-12,99 соответственно) (p <0.05).

Преждевременные роды отмечены у 13,9% первородящих позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью, что статистически значимо чаще, чем у первородящих оптимального репродуктивного возраста и индуцированной беременностью (6,7%) (OR=2,25, 95%, CI=0,88-5,78) (p<0.05), а также, статистически значимо чаще, чем у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (5%) (OR=3,06, 95%, CI=0,85-11,05) (p<0.05) [9].

Основным способом родоразрешения у пациенток позднего репродуктивного возраста было кесарево сечение: 82,4% у пациенток с индуцированной беременностью и 55% у пациенток со спонтанно наступившей беременностью. У пациенток оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью также наблюдался высокий процент кесарева сечения – 54,3%. При этом у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью кесарево сечение было проведено статистически значимо чаще в плановом порядке, чем у пациенток других групп (p <0.05) [1,2,4].

Пациентки позднего репродуктивного возраста после применения ВРТ, в связи с осложненным течением беременности, родоразрешением преимущественно абдоминальным способом, в 1,2 дольше пребывали в послеродовом отделении, чем пациентки оптимального репродуктивного возраста (p <0.05). Несмотря на то, что статистически значимых отличий по весо-ростовым показателям, оценке по шкале Апгар у новорожденных от пациенток исследуемых групп не было, дети, рожденные от женщин позднего репродуктивного возраста после применения ВРТ, статистически значимо чаще требовали наблюдения в условиях палаты интенсивной

терапии, чем новорожденные от женщин оптимального репродуктивного возраста: 73,3% против 36,7% (p <0.05). Дети от первородящих позднего репродуктивного возраста статистически значимо чаще потребовали последующей реабилитации в условиях отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (40% и 40% против 20%) (p <0.05).

Для исследования этиологии, выявленных осложнений гестатици, было проведено изучение активности антиоксидантной защиты, генетических предикторов, влияющих на активность этих ферментов. У первородящих женщин с индуцированной беременностью в возрасте 35 лет и старше чаще встречаются аллели SOD2: 16val и GSTP1:2285T, ответственные за снижение активности ферментов II фазы биотрансформации ксенобиотиков, оказывающих влияние на уровень окислительного стресса. У женщин же того же возраста со спонтанно наступившей беременностью в генотипах чаще регистрировались альтернативные аллели изученных генов: SOD2: ala16 и GSTP1:2285C, ассоциированные с нормальной активностью ферментов [7].

У пациенток позднего репродуктивного возраста, особенно с индуцированной беременностью, наблюдалось выраженное напряжение компенсаторных механизмов, особенно выраженное в III триместре, что свидетельствует о развитии окислительного стресса. У них наблюдалось статистически значимое снижение уровня антиоксидантов: супероксиддисмутазы, церулоплазмина, общего антиоксидантного статуса, глутатионредуктазы по сравнению с беременными оптимального репродуктивного возраста. Представленные изменения активности ферментов антиоксидантной защиты было наиболее выражено у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью. В нашем исследовании было отмечено накопление недоокисленных продуктов обмена веществ у пациенток позднего репродуктивного возраста после ВРТ: статистически значимо увеличилось содержание веществ низкой и средней молекулярной массы с длиной волны λ254 нм в плазме и длиной волны λ280нм на эритроцитах по сравнению с пациентками оптимального репродуктивного возраста, достоверное

увеличение лактатдегидрогеназы, что свидетельствует о переходе на анаэробный тип обмена веществ [3,5,6].

Нарушение метаболических процессов способствует формированию болезней обмена. Особенно это сказывается на углеводном обмене, что реализуется в развитие ГСД.

Учитывая высокую частоту развития гестационного сахарного диабета у первородящих позднего репродуктивного возраста, нами был разработан способ прогноза развития гестационного сахарного диабета у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью. На основании оценки акушерско-гинекологического анамнеза пациенток позднего и оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью на ретроспективном этапе при помощи дискриминантного анализа было сформулировано правило прогноза развития ГСД, на данное правило получен патент на изобретение № №2760824 «Способ прогнозирования риска развития гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста после применения вспомогательных репродуктивных технологий» от 30.11.2021г.[8].

С учетом информативных признаков вычисляют прогностический индекс D по формуле:

$$\mathbf{D=-1{,}992\times x_1-3{,}1\times x_2+0{,}6\times x_3-1{,}26\times x_4+4{,}69\times x_5+10{,}91\times x_6 16{,}59\times x_7+const}$$

где:

x_1 – неудачные попытки применения вспомогательных репродуктивных технологий у пациентки в анамнезе: если были, то $x_1 = 1$, если нет, то $x_1 = 0$;

x_2 - наличие в анамнезе у пациенток неразвивающихся беременностей: если в анамнезе была неразвивающаяся беременность, то $x_2 = 1$, если нет, то $x_2 = 0$;

x_3 – концентрация холестерина в биохимическом анализе крови в сроке беременности 12-14 недель, ммоль/л;

x_4 – количество эозинофилов в общем анализе крови в сроке беременности 12-14 недель, %;

x_5 - концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови с длиной волны λ254 нм, Ед. оптической плотности;

x_6 - концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы на эритроцитах с длиной волны λ254 нм, Ед. оптической плотности;

x_7 - концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови с длиной волны λ280 нм, Ед. оптической плотности;

const = -10,5

Если значение полученного индекса D больше нуля, то прогнозируют высокий риск развития гестационного сахарного диабета, а если значение D меньше нуля, то делают заключение об отсутствии данного риска у беременной. Способ был проверен методом скользящего экзамена. Чувствительность метода составила 80%, специфичность – 70%, эффективность – 83,3%.

На рисунке 2 представлен алгоритм ведения первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста с прегравидарного этапа (рисунок 2).

Рисунок 2 – Алгоритм ведения пациенток позднего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первородящие пациентки позднего репродуктивного возраста, независимо от способа наступления беременности, относятся к группе высокого риска развития осложнений беременности.

Проведенное исследование и полученные результаты позволили оптимизировать алгоритм ведения первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста, начиная с прегравидарного этапа.

Прогнозирование, тщательное наблюдение, своевременная диагностика осложнений беременности у данной категории пациенток направлены на улучшение перинатальных исходов и уменьшение неблагоприятных исходов беременности.

Перспективами дальнейшей разработки темы является продолжение поиска генетических предикторов развития осложнений беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста.

ВЫВОДЫ

1. Особенностями течения беременности и родов у первородящих позднего репродуктивного возраста являются угроза преждевременных родов (OR=4,09; 95% ДИ (CI) 2,42-6,91), гестационный сахарный диабет (OR=2,56; 95%, ДИ (CI) 1,57-4,16) вне зависимости от способа наступления беременности. При этом у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью повышен риск развития истмико-цервикальный недостаточности (OR=12.59, 95%, ДИ (CI) 1,64-96,6) и преждевременных родов (OR=3,06; 95%, ДИ (CI) 0,85-11,05) по сравнению с пациентками аналогичного возраста со спонтанной беременностью.
2. У первородящих женщин позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью статистически значимо чаще встречаются аллели SOD2: 201C ($p<0,05$, OR=4,45, 95%, CI:1,31-15,48) и GSTP1:2285T ($p<0,05$, OR=4,34, 95%, CI:1,4-12,5), ответственные за снижение активности ферментов супероксиддисмутазы-2 и II фазы биотрансформации ксенобиотиков, оказывающих влияние на уровень окислительного стресса. У первородящих женщин позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью в генотипах статистически значимо чаще регистрируются альтернативные аллели изученных генов: SOD2: 201T ($p<0,05$, OR=0,22, 95%, CI:0,06-0,77) и GSTP1:2285C GSTP1:2285C ($p<0,05$,

OR=0,23, 95%, CI:0,07-0,7), ассоциированные с нормальной активностью ферментов.

3. У пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью статистически значимо снижена активность белковых антиоксидантов (супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, общего антиоксидантного статуса), статистически значимо повышено накопление недоокисленных продуктов обмена веществ (веществ низкой и средней молекулярной массы с длиной волны 280 нм и 245 нм на эритроцитах и в плазме), что связано с активацией процессов анаэробного гликолиза (повышение уровня лактатдегидрогеназы), особенно выраженном в III триместре гестации.
4. Разработанный на основе генетических особенностей, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза способ прогноза вероятности наступления спонтанной беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста с чувствительностью 95% и специфичностью 73%, позволяет своевременно рекомендовать проведение вспомогательных репродуктивных технологий.
5. Разработанный на основании наиболее значимых клинико-анамнестических предикторов способ прогноза гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста после вспомогательных репродуктивных технологий позволяет в первом триместре со специфичностью 70% и эффективностью 83,3% определить группу по формированию данной патологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На прегравидарном этапе всем пациенткам позднего репродуктивного возраста необходимо оценивать вероятность наступления спонтанной беременности, рассчитывая индекс Е. По предложенной формуле, если значение полученного индекса Е <0, прогнозируют высокую вероятность самостоятельного наступления беременности. Если индекс Е≥0, прогнозируют

низкую вероятность наступления спонтанной беременности, что требует направления в клинику вспомогательных репродуктивных технологий.

2. Первородящие пациентки позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью должны быть отнесены к группе высокого риска по развитию угрозы прерывания беременности, гестационному сахарному диабету.
3. В первом триместре у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью должен быть оценен риск развития гестационного сахарного диабета. По предложенной формуле рассчитывается индекс D. Если индекс D больше нуля, то прогнозируют высокий риск развития гестационного сахарного диабета, а если значение D меньше нуля, то делают заключение об отсутствии данного риска у беременной. При высоком риске развития гестационного сахарного диабета, необходимо рекомендовать консультацию эндокринолога, досрочное проведение глюкозо-толерантного теста.
4. У первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста после применения вспомогательных репродуктивных технологий показана своевременная диагностика и коррекция истмико-цервикальной недостаточности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Смирнова, Е.Е. Особенности родоразрешения женщин старшего репродуктивного возраста при спонтанной индуцированной беременности / Е.Е. Смирнова, Г.Б. Мальгина // Материалы научно-практической конференции «Перинатальная медицина – от истоков к современности». – Екатеринбург, 2017. – С. 42-45.
2. **Мальгина, Г.Б. Особенности метаболизма и клеточного энергообмена у беременных старшего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности (обзор литературы) / Г.Б. Мальгина, Е.Е. Смирнова, Л.А. Пестряева, И.В. Данькова, Т.Б. Третьякова // Лечение и профилактика. - 2018. - №2. - С. 38-42.**
3. Смирнова, Е.Е. Роль прооксидантной и антиоксидантной систем в формировании патологии репродуктивной системы женщины / Е.Е. Смирнова, Г.Б. Мальгина, Л.А. Пестряева // Материалы научно-практической

конференции «Современные тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины» - Екатеринбург, 2018. – С. 88-91.

4. **Смирнова, Е.Е. Особенности течения беременности и родов у первородящих пациенток старшего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности / Е.Е. Смирнова, Г.Б. Мальгина, Л.А. Пестряева // Лечение и профилактика. - 2019. - №2. - С. 5-9.**
5. Смирнова, Е.Е. Особенности газового гомеостаза у возрастных первородящих с индуцированной беременностью / Е.Е. Смирнова, Г.Б. Мальгина, Л.А. Пестряева// Материалы VI научно-практической конференции акушеров - гинекологов в УФО «Малышевские чтения. Демографические вызовы современности в условиях пандемии COVID 19» – Екатеринбург, 2020.- С. 83-85.
6. **Пестряева, Л.А. Антиоксидантный статус крови у женщин старшего репродуктивного возраста при индуцированной беременности / Л.А. Пестряева, Г.Б. Мальгина, Е.Е. Смирнова, Т.Б. Третьякова, И.В. Данькова, С.В. Борисова // Проблемы репродукции. - 2020. - №1. - С. 13-17.**
7. **Третьякова, Т.Б. Полиморфизм генов SOD2, GSTP1 и активность антиоксидантной защиты у беременных женщин старшего репродуктивного возраста в I триместре / Т.Б. Третьякова, Г.Б. Мальгина, Е.Е. Смирнова, Л.А. Пестряева, И.В. Данькова // Лечение и профилактика. - 2021. - №1. - С. - 33-38.**
8. **Смирнова, Е.Е., Способ прогнозирования риска развития гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста после применения вспомогательных репродуктивных технологий: пат. на изобретение 2760824 МПК: G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/92 (2006.01) G01N 33/52 (2006.01) / Е.Е. Смирнова, Г.Б. Мальгина, Л.А. Пестряева, И.В. Данькова, В.Ф. Кочмашев; патентообладатель ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России - № 2021106166; заявл. 10.01.2021г; опубл. 30.11.2021г, Бюл. № 34.**
9. Смирнова, Е.Е. Особенности течения беременности и родоразрешения у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности: учебное пособие / Е.Е. Смирнова, Г.Б. Мальгина, Л.А. Пестряева, Т.Б. Третьякова, - Екатеринбург, 2022. – 48с. ISBN 978_5_89918_067_5.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии
ГСД – гестационный сахарный диабет
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
ПН – плацентарная недостаточность

На правах рукописи

Смирнова Екатерина Евгеньевна

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ИНДУЦИРОВАННОЙ И СПОНТАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1.4 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Челябинск – 2022