

Хаддад Халид

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА
НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института.

Научные руководители:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии МИ РУДН,
доктор медицинских наук, профессор

**Оразмурадов
Агамурад Акмамедович**

директор научно-исследовательского института
общей патологии и патофизиологии
ФГБНУ «НИИОПП», член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

**Морозов
Сергей Георгиевич**

Официальные оппоненты:

заместитель директора по развитию ФГБНУ
«НИИ АГиР им. Д.О. Отта», профессор кафедры
акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ПГМУ
им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

**Олина
Анна Александровна**

директор Медицинского института, заведующая
кафедрой патофизиологии и общей патологии
БУ ВО «Сургутский государственный университет»,
доктор медицинских наук, профессор

**Коваленко
Людмила Васильевна**

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Защита диссертации состоится 04 июля 2023 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Неразвивающаяся беременность (НБ) остается одной из нерешенных проблем, как в России, так и в мире, ввиду прогрессивного увеличения частоты этого заболевания (Синчихин С.П. и соавт., 2019). Доля НБ среди всех случаев самопроизвольных выкидышей возросла в последние годы с 10-20% до 45-88,6% (Ящук А.Г. и соавт., 2019; Радыгова С.Б. и соавт., 2020). Установлено, что 30% беременностей у здоровых женщин прерываются на презембриональном или эмбриональном этапе развития, являясь результатом «естественного отбора» и «генетического сброса». Несмотря на доклинические потери, 20% диагностированных желанных беременностей также заканчивается неблагоприятно, из них 9% – в результате НБ (Косякова О.В., Беспалова О.Н., 2018; Олина А.А. и соавт., 2018).

Известно, что риск НБ возрастает с каждой последующей репродуктивной неудачей. Доказана корреляция между количеством репродуктивных потерь в анамнезе и вероятностью последующего самопроизвольного прерывания беременности: после одной потери беременности риск повторного невынашивания составляет 13-17%, после двух – возрастает до 36-38% (Лычагин А.С, Малинина О.Ю., 2017).

Однако в настоящее время контингент пациенток с НБ в значительной степени представлен соматически здоровыми беременными без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, что создает необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных, причин заболевания (Радыгова С.Б. и соавт., 2020).

Степень разработанности темы. Несмотря на достигнутые успехи в вопросах этиологии и патогенеза НБ, выявленные и предполагаемые прогностические биомаркёры данного состояния имеют низкую чувствительность и специфичность. Это определяет необходимость поиска более эффективных биомаркеров прогноза риска НБ – одного из ведущих и перспективных направлений современного акушерства и гинекологии.

Известно, что варибельный V-домен лёгкой к-цепи иммуноглобулинов (KV315) является одним из главных регуляторов процесса воспаления. Он также участвует в формировании иммунологической толерантности децидуально измененного эндометрия к трофобласту (Chinnaswamy S. et al., 2019). Однако в мировой литературе отсутствуют сведения о связи этого биомаркёра с НБ.

Аполиipoprotein C2 является активатором фермента липопротеинлипазы, участвующим в липолизе триглицерид-богатых липопротеинов (Cargnin S. et al., 2023). Снижение его концентрации играет важную роль в нарушении жирового обмена и развитии дислипидемии, которая ведет, в том числе, к невынашиванию беременности.

Транстиретин – белок, обеспечивающий транспорт тироксина и ретинола. На ранних

стадиях эмбриогенеза пик синтеза транстиретина в ЦНС совпадает с периодом максимальной репликации нейробластов (Sharma S. et al., 2019). В литературе имеются единичные данные о роли транстиретина в реализации репродуктивных потерь, что диктует необходимость более детального изучения его патогенетической значимости при НБ.

Ангиотензиноген – белок из класса глобулинов, концентрация которого повышается под действием плазменных кортикостероидов, эстрогенов, тиреоидного гормона и ангиотензина II (Heidari M. et al., 2019). Ангиотензиноген считается одним из главных регуляторов ангиогенеза плацентарного ложа. Изменение его концентрации приводит к тромбозам сосудов хориона и развитию НБ, поэтому ангиотензиноген может оказаться перспективным маркером для прогноза ее риска.

Все вышеизложенное определило выбор темы и актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить качество прогнозирования и ранней диагностики неразвивающейся беременности.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Изучить распространенность неразвивающейся беременности в Московском мегаполисе.
2. Определить основные клиничко-анамнестические предикторы неразвивающейся беременности.
3. Определить сывороточные белки в их количественном выражении и исследовать их диагностическую и прогностическую значимость при неразвивающейся беременности.
4. Выявить потенциальные серологические маркеры, специфичные для женщин с неразвивающейся беременностью, особенности реактивности иммунной системы пациенток изучаемой когорты.
5. Создать прогностическую модель неразвивающейся беременности и оценить ее эффективность.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, дополняющая современную концепцию патогенеза НБ. Дополнены сведения о клиничко-анамнестических факторах риска ранних репродуктивных потерь. Предложена гипотеза о роли новых серологических маркеров в механизмах формирования НБ. Разработана информативная математическая модель прогноза риска неразвивающейся беременности на сроке 6-8 недель и в I триместре беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенного исследования расширены и углублены современные представления о патогенезе НБ.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования, включая масс-спектрометрию,

иммуно-ферментный анализ. Выявлена возможная патогенетическая роль белков KV315, APOC2, TTHY и ANGT в генезе НБ.

Практическому здравоохранению предложена научно обоснованная модель прогноза НБ в I триместре, а также модификация рутинного алгоритма обследования женщин на этапе планирования беременности с целью улучшения прогнозирования возможных ранних репродуктивных потерь.

Методология и методы исследования. Исследование было проведено на двух клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский)– гинекологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы» (гл. врач – к.м.н. А.В. Саликов, зав. отделением– к.м.н. О.А. Дёмина) и женской консультации ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы» Филиал № 1 Отделение № 7 (гл. врач – к.м.н. Н.М. Шапкин, зам. главного врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. Л.Н. Есипова) в период 2020-2022 гг.

В соответствии с поставленными целью и задачами была составлена программа исследования, предусматривающая два этапа. На первом этапе был проведен ретроспективный анализ обменных и медицинских карт 258 беременных с НБ и 60 пациенток с прогрессирующей беременностью в соответствии со специально разработанными анкетами. Фиксировали такие показатели, как: возраст женщины и супруга, этническую принадлежность, семейное положение, антропометрические характеристики, соматические и гинекологические заболевания, репродуктивный анамнез, особенности течения данной беременности. Всем пациенткам был проведён иммуноферментный анализ сыворотки крови для определения антител к хорионическому гонадотропину человека (β -ХГЧ), после чего женщины, имеющие антитела к β -ХГЧ, были исключены из исследования.

На втором этапе исследования, в зависимости от срока НБ, установленного при ультразвуковом исследовании (УЗИ) в I триместре, все женщины были разделены на три группы. В первую группу вошли пациентки со сроком гестации 6-8 недель ($n= 52$), во вторую группу– со сроком 9-10 недель ($n= 52$), в третью – со сроком 10-12 недель беременности ($n= 51$). Контрольную группу составили 47 женщин, беременность которых протекала физиологически, закончилась срочными родами и рождением здорового ребенка.

Второй, проспективный, этап исследования был направлен на выявление серологических биомаркёров риска НБ с помощью масс-спектрометрического анализа плазмы крови пациенток и определение протеомного профиля беременных.

На основе данных анкет-опросников и медицинской документации проводили анализ

анамнестических данных женщин, вошедших в исследование, оценку жалоб и времени их появления, срока беременности на момент обращения в стационар или женскую консультацию. Особое внимание уделяли возрасту беременной и ее супруга, образованию женщины и ее социальному статусу, уровню занятости, наличию вредных привычек и профессиональных вредностей, наличию экстрагенитальных заболеваний (болезни щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, болезни крови и системы кроветворения, хронические инфекции). Фиксировали гинекологические заболевания (бесплодие, СПЯ, миома матки, эндометриоз, дисфункция яичников, аномальные маточные кровотечения, воспалительные заболевания органов малого таза, хронический эндометрит, кисты яичников), уточнен акушерский анамнез (роды, искусственные аборты, НБ, самопроизвольные выкидыши), особенности течения настоящей беременности (угроза прерывания беременности, прием лекарственных средств, перенесенные острые инфекционные заболевания).

Данные объективного исследования включали в себя общий осмотр и клиническую антропометрию. Определяли индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение массы тела в килограммах к квадрату длины тела в метрах: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{длина тела (м)}^2$. Согласно рекомендациям ВОЗ (2009), массу тела считали нормальной при значениях ИМТ в пределах 18,5-24,9 кг/м², недостаточной (дефицит) – при менее 18,5 кг/м², избыточной – при 25-29,9 кг/м². Ожирение регистрировали при $ИМТ \geq 30$ кг/м² и более.

Диагноз НБ устанавливали на основании критериев диагностики, утвержденных Минздравом РФ [Клинические рекомендации «Выкидыш (самопроизвольный аборт)», 2021]. УЗИ органов малого таза выполняли на аппаратах Voluson (США), Samsung Medison Accuvix V20 (Samsung Medison, Корея) и Voluson E8 (GE Healthcare, США) датчиками 3,5 и 5 МГц, с использованием трансабдоминального и трансвагинального доступов по общепринятой методике. УЗИ включало в себя оценку состояния плодного яйца, хориона, желточного мешка, матки, придатков и желтого тела, а также определение жизнедеятельности эмбриона. Расчет срока беременности производили по размерам среднего внутреннего диаметра плодного яйца и на основании измерения копчико-теменного размера.

На основании данных УЗИ выделяли достоверные и сомнительные признаки НБ. Достоверными критериями НБ считали:

- отсутствие сердцебиения эмбриона при КТР ≥ 7 мм;
- отсутствие эмбриона при среднем диаметре плодного яйца ≥ 25 мм;
- отсутствие эмбриона и/или сердцебиения через ≥ 14 дней после УЗИ, при котором визуализировалось плодное яйцо без желточного мешка;
- отсутствие эмбриона и/или сердцебиения через ≥ 10 дней после УЗИ, при котором визуализировалось плодное яйцо и желточный мешок.

К сомнительным критериям относили:

- отсутствие сердцебиения эмбриона при КТР <7 мм;
- отсутствие эмбриона при среднем диаметре плодного яйца 16-24 мм;
- отсутствие эмбриона и/или сердцебиения через <14 дней после УЗИ, при котором визуализировалось плодное яйцо без желточного мешка;
- отсутствие эмбриона и/или сердцебиения через <10 дней после УЗИ, при котором визуализировалось плодное яйцо и желточный мешок;
- отсутствие эмбриона в сроке ≥ 6 недель от первого дня последней менструации при регулярном менструальном цикле;
- пустое плодное яйцо (без желточного мешка и эмбриона);
- увеличенный в размерах желточный мешок >7мм либо уменьшенный <2 мм;
- относительно небольшие размеры плодного яйца по сравнению с размерами эмбриона (<5 мм разницы между средним диаметром плодного яйца и копчико-теменным эмбриона).

Иммунореактивность у пациенток исследуемых групп определяли методом Эли-П-тест (Elisa-detected probably of pathology, патент РФ 2107913, МПК-7 G 01 N, 27 марта 1998 г.). В основе метода лежит определение методом иммуно-ферментного анализа (ИФА) сывороточного уровня эмбриотропных антител: к основному белку миелина (ОБМ), к белкам, участвующим в регуляции миграции нейробластов головного и спинного мозга и их функциональной дифференцировке (S100), к фракции негистоновых белков хроматина ткани мозга (АСВР-14/18) и к фракции мембранных белков ткани головного мозга (МР-65).

Полученные методом ИФА результаты сывороточной концентрации указанных белков выражали в процентах от уровня реакции эталонной контрольной сыворотки. За физиологические значения иммунореактивности, рассчитанные для 95% клинически здоровых респонденток, принимали диапазон от 15% до 40%. Если интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из белков-антигенов составляла 5-40% от интенсивности реакции сыворотки-эталона, ее считали нормореактивной. При интенсивности реакции исследуемой сыворотки с любым из белков-антигенов более 41% ее относили к группе гиперреактивных изменений. Если интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из белков составляла менее 5%, такую сыворотку фиксировали как гипореактивную.

Определение а-АТ класса IgG к ОБМ, S100, АСВР-С и МР-С осуществляли с помощью наборов ЭЛИ-П-Тест-1 для иммуноферментного анализа. В соответствии с инструкцией фирмы-производителя пациентки были стратифицированы на три группы: нормо-, гипо- и гиперреактивные.

Результаты обследования выражали в процентах (условных единицах) от стандарта. Если все показатели находились в пределах от -25 до +30%, результат оценивали как нормореактивность по ЭЛИ-П-Тесту-1. В том случае, если минимум один из показателей был менее -35% и при этом остальные показатели не более +30%, - результат оценивали как гипореактивность по ЭЛИ-П-Тесту-1. Если минимум 1 из показателей был более +40%, а остальные показатели не менее -25%, результат оценивали как гиперреактивность по ЭЛИ-П-Тесту-1.

Анализ общей фракции метаболома производили на квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре высокого разрешения Xevo G2-XS (Waters, Elstree, Великобритания), оснащённом источником электростатической ионизации Z-spray и работающем в режиме положительной ионизации при напряжении на капилляре 2,8 кВ и напряжении на конусе 17 В со смещением до 23 В. Скорость потока десольватационного газа составляла 600 Л/ч при температуре 375°C, поток газа на конусе 50 Л/ч при температуре 150°C. Сканирование ионов-предшественников производили в диапазоне 50–700 m/z в течение 140 мс одного полного рабочего цикла. Ионы-фрагменты получали после декомпозиции в ячейке соударения в режиме CID при линейном изменении энергии столкновений в пределах 20–47 эВ с использованием аргона в качестве несущего газа. Точность измерений регулировали активной онлайн-калибровкой по фиксирующей массе при $m/z=556,27$ (лейцин-энкефалин в концентрации 50 пг/мкл) и при $m/z=309,11$ (варфарин в концентрации 250 пг/мкл), которые вводили при скорости потока 5 мкл/мин и сканировали каждые 30 сек с допуском изоляции 1,5 мДа.

Образцы разделяли с использованием системы ВЭЖХ Acquity H-класса (Waters, Elstree, Великобритания), загружали в объеме 5 мкл на колонку Acquity™ BEH C18 (2,1 × 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; Waters, Элстри, Великобритания) с предустановленным встроенным фильтром 0,2 мкм при скорости потока 0,3 мл/мин. Колонку нагревали до 50°C. Образцы разделяли в градиенте подвижной фазы А (вода) и подвижной фазы В (ацетонитрил). К обеим подавали 0,1% раствор муравьиной кислоты по следующей схеме градиента: 0–2,5 мин 3% В, затем повышение В до 17% на 4 мин, до повышения В до 60% на 5,7 мин и быстрого увеличения В до 97% на 6 мин. Промывку В выдерживали в изократическом режиме до 7,5 мин при скорости потока 0,45 мл/мин, затем плавно снижали до исходного состояния на 8,2 мин и уравнивали в течение следующих 1,3 мин при скорости 0,3 мл/мин.

Идентификацию белка проводили по таксономической группе Homo sapiens в базе данных от UniProtKB и по базе произвольных последовательностей, которая была создана путем реверсирования целевых последовательностей белков в SearchGUI (версии 3.8.16) для фильтрации случайных спектральных пиков и расчётов коэффициента FDR. Параметры идентификации были следующими: фермент расщепления – трипсин, максимальное допустимое

число внутренних участков расщепления не более двух. Точность измерения составляла не менее ± 5 ppm на уровне MS1 и не более $\pm 0,05$ Да, с допуском на уровне MS2. Переменными модификации служили: карбамидометилирование С (+57,021464 Да), дезаминирование N (+0,984016 Да), дезаминирование Q (+0,984016 Да), окисление М (+15,994915 Да). Пептиды и белки были выведены из результатов идентификации спектра с использованием версии Shaker 2.3.35.

Спектры пептидов (PSM), пептиды и белки были проверены с точностью не более 1,0% ложного положительного результата (FDR). Локализации пост-трансляционной модификации оценивали с использованием D-шкалы с пороговым значением не менее 95% достоверности. Полуколичественный анализ проводили по алгоритму NSAF с использованием коэффициента представленности нормализованного спектра/

Критерии приемлемости для идентификации белка были основаны на Руководстве по интерпретации данных масс-спектрометрии Human Proteome Project 3.0, но применялись более гибко. Для регулярной идентификации белков принимали не менее двух различающихся по последовательности пептидов, один из которых должен был быть уникальным (протеотипным) пептидом (кроме изоформоспецифичных). Интенсивность белка оценивали как нормализованную суммарную интенсивность пептидов, принадлежащих определенному белку. Полученную матрицу интенсивностей использовали для количественной оценки на основе расчета медиан интенсивности для каждого белка в исследуемых группах.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клинико-anamнестическими предикторами, ассоциированными с высокой вероятностью НБ, являются: возраст женщины старше 30 лет (ОШ= 2,74; 95% ДИ:1,27-5,91; $p=0,03$), возраст супруга старше 33 лет (ОШ= 3,51; 95% ДИ:1,47-8,35; $p=0,03$), курение (ОШ= 14,11; 95% ДИ:4,2-47,3, $p=0,004$), употребление алкоголя (ОШ= 1,77; 95% ДИ:0,64-4,9, $p<0,001$), внутриматочные вмешательства в анамнезе (ОШ= 4,32; 95% ДИ:0,9-19,1, $p=0,02$), отягощенный репродуктивный анамнез ранних потерь беременности (ОШ= 5,18; 95% ДИ: 1,18-22,58, $p= 0,009$), отсутствие прегравидарной подготовки (ОШ= 5,19; 95% ДИ:2,58-10,41, $p<0,05$).

2. В основе патогенеза НБ лежат: переменные V-домены легких цепей к-иммуноглобулинов (KV315) – 0,415 ($p<0,001$), аполипопротеин С-2 (АРОС-2) – 0,101 ($p<0,001$), транстретин (ТТНУ) – 0,705 ($p<0,001$), ангиотензиноген (АНГТ) в средней равновесной концентрации в плазме крови 0,141 ($p<0,001$).

3. Прогностическим фактором НБ в сроке до 6-8 недель является смещение иммунореактивности, определяемой ЭЛИП-тестом в сторону гипо- или гиперреактивности (94,2%, $p<0,05$).

4. Разработанный алгоритм прогнозирования и ранней диагностики НБ основан на математической модели совокупности клинико-анамнестических, серологических, протеомных показателей и оценке иммунной реактивности, отражающейся QR-кодом для практического использования, имеет высокую прогностическую 86,35% и диагностическую 88,54% значимость.

Степень достоверности и апробация результатов. В качестве программного обеспечения были выбраны пакеты модулей для статистической обработки данных Microsoft Office Excel 2010 (настройка AtteStat), Statistica ver. 10 (StatSoft, США) и IBM SPSS Statistics, version 26,0 for Windows (IBM Corporation, Somers, NY, USA), Jamovi, version 1.2.27, StatTech v.1.2.0 (номер регистрации 2020615715). Для оценки качественных признаков вычисляли абсолютные величины и процентную долю в структуре всей совокупности, применяли критерий Пирсона (χ^2). В случае, если при анализе четырехпольных таблиц число ожидаемого признака было менее 10, использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, при частотах меньше 5 применяли двусторонний точный критерий Фишера (P).

Для оценки связи конкретного фактора риска с развитием НБ вычисляли величину отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95%.

Исследование статистически значимых различий в средних значениях трех групп производили с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Для построения прогностической модели вероятности НБ применяли корреляционный и регрессионный методы с последующим ROC-анализом. При оценке ROC-кривой учитывали площадь под кривой (AUC), чувствительность (Se), специфичность (Sp) и точность (Ac) диагностического теста. Для каждого метода статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: XVI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2022), IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2022), IX Общероссийском конгрессе с международным участием «Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ» (Москва, 2023).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН 17 апреля 2023 года, протокол № 13.

Работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» _номер государственной регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу женских консультаций

ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО Медицинского института РУДН.

Участие автора в сборе первичного материала составило более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Автор участвовал в курации всех беременных, включенных в исследование, лично проводил анкетирование женщин, осуществлял выкопировку из первичной медицинской документации данных о течении первого триместра беременности, выполнил статистическую обработку массива данных, подготовил научные статьи к публикации. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, сформулированы автором лично.

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ в отечественной и зарубежной печати, в том числе 9 статей – в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и РУДН, 2 – в изданиях, цитируемых в базе периодики Web of Science.

Диссертация изложена на 110 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 12 рисунков и 41 таблицу. Список литературы включает 120 источников (43 – отечественных и 77 – иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. В результате проведенного исследования обнаружены статистически значимые различия среднего возраста пациенток с НБ и беременных контрольной группы. Респондентки с НБ были старше женщин с физиологически протекающей беременностью (соответственно $30,9 \pm 6,1$ года против $28,2 \pm 5,3$ года, $p=0,04$). Следует отметить, что среди пациенток с НБ в сравнении с участницами контрольной группы в 2 раза чаще встречались женщины старше 30 лет (42,6% против 21,3%, $p=0,04$).

При анализе возраста супругов установлено, что в группе беременных с НБ средний возраст отца ребенка составил $33,2 \pm 6,4$ года, в контрольной группе – $31,5 \pm 5,4$ года. Доля лиц старше 33 лет среди мужей пациенток с НБ была в 2,5 раза чаще по сравнению с таковым в контрольной группе ($p=0,03$). Аналогичные результаты были получены в работах Лычагина А.С. (2017), Horta F. et al. (2019), установивших связь позднего репродуктивного возраста мужчины с ранними потерями беременности. Влияние возраста мужчины на невынашивание беременности

может быть обусловлено, прежде всего, накоплением в течение жизни сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, простатит, ожирение), увеличивающих риск фрагментации ДНК сперматозоидов.

При оценке семейного положения установлено, что большинство женщин, как в группах с НБ, так и в контрольной группе, были замужем. Статистически значимых различий по частоте зарегистрированных браков между группами не выявлено (67,1% для беременных с НБ, 78,7% – у пациенток контрольной группы, $p>0,05$).

При оценке социального статуса обнаружено, что почти половина (45,2%) женщин с НБ были домохозяйками, в то время как среди беременных контрольной группы к данной социальной категории относилась каждая третья (29,8%, $p=0,04$).

Полученные результаты соотносятся с результатами исследования Annur V.M. et al. (2022), в котором 86,8% женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе были домохозяйками. Однако существует и контраверсионная позиция: по данным Strumpf E. et al. (2021), у женщин-домохозяек, получающих пособие по безработице, частота НБ оказалась на 3% ниже по сравнению с работающими.

При оценке весо-ростовых показателей у беременных сравниваемых групп значимых различий по ИМТ выявлено не было. У большинства пациенток ИМТ находился в пределах нормативных значений. Тем не менее, в группе беременных с НБ доля лиц с ожирением оказалась вдвое больше, чем в контрольной группе (12,9% против 6,4%, $p<0,05$).

Согласно данным Лапиной И.А. и соавт. (2022), ожирение ассоциировано с повышенным риском репродуктивных потерь и невынашивания беременности, что связано с дисфункцией эндометрия, хроническим воспалением за счет активации провоспалительных цитокинов. Аналогичные результаты получены Bellver J. et al. (2021), установившими у женщин связь нарушенной рецептивности эндометрия и ожирения. Как следствие, это чревато ранними репродуктивными потерями.

У пациенток всех групп с НБ выявлена достоверно более высокая частота курения, употребления кофе и алкоголя ($p<0,05$). Так, в основной группе курила каждая вторая беременная, что в 8 раз больше, чем в контрольной группе (49,0% против 6,4%, $p=0,04$); в 3 раза чаще эти женщины употребляли кофе (19,4% против 6,4%, $p=0,02$), и в 1,6 раза чаще – алкоголь (17,4% против 10,6%, $p<0,001$).

Установлено, что анамнез пациенток с НБ достоверно чаще отягощен невынашиванием беременности у их матерей. Почти у каждой третьей беременной основной группы в семейном анамнезе были указания на репродуктивные потери, что в 2,6 раза больше, чем в контроле (27,6% против 10,6%, $p=0,004$).

Проведенный анализ показал, что средний возраст менархе у беременных с НБ составил

13,2±1,5 года, у пациенток группы контроля – 12,7± 1,3 года. Статистически значимых различий определено не было ($p>0,05$). Вместе с тем, выявлены достоверные различия в характеристиках менструаций: у беременных с НБ менструация в среднем длилась дольше в сравнении с женщинами контрольной группы (соответственно 5,2±1,1 дня и 4,6±1,1 дня, $p=0,01$). Кроме того, пациентки с НБ в 2,5 раза чаще указывали на болезненные менструации (43,2% против 17,0%, $p=0,006$). Значимых различий в длительности менструального цикла между группами установлено не было (29,9±6,5 против 29,1±2,8, $p>0,05$).

Средний возраст начала половой жизни у пациенток обеих группы не различался и у большинства составлял 18-19 лет (19,1±3,4 лет у беременных с НБ и 18,4±1,9 лет у женщин контроля, $p=0,23$).

При анализе анамнестических данных выявлены различия между группами беременных с НБ и контролем. Женщины с НБ указывали на достоверно большее число половых партнеров (в среднем 2,4±1,6 против 1,6±1,0, $p=0,009$).

Оценивая частоту гинекологических заболеваний, были выявлены статистически значимые различия между группой пациенток с НБ и контролем: доброкачественные заболевания шейки матки, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), и нарушения менструального цикла достоверно чаще встречались у беременных с НБ (Таблица 1).

Таблица 1 – Гинекологические заболевания в анамнезе у женщин сравниваемых групп

Группы	Доброкачественные заболевания шейки матки		Миома матки малых размеров		ИППП		Нарушения менструального цикла		Аномалии развития матки	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
НБ 6-8 недель (n = 52)	1	1,9	2	3,8	5	9,6*	5	9,6	-	-
НБ 9-10 недель (n = 52)	4	7,7	4	7,7	9	17,3*	8	15,4*	1	1,9
НБ 11-12 недель (n = 51)	6	11,8*	5	9,8	9	17,6*	7	13,7	-	-
НБ в I триместре беременности (n = 155)	11	7,1*	11	7,1	23	14,8*	20	12,9*	1	0,6
Контроль (n = 47)	-	-	-	-	2	4,2	1	2,1	-	-
p	0,04				0,03		0,02			

Примечание: * – различия между группами статистически значимы

Анализируя частоту встречаемости ИППП у беременных с НБ, установлено, что наиболее часто на всех сроках беременности в анамнезе пациенток встречались хламидийная и

микоплазменная инфекции (Рисунок 1).

Полученные результаты сопоставимы с данными литературы, где бытует мнение, что ИППП являются фактором риска воспалительных заболеваний органов малого таза и ассоциированы с высокой вероятностью НБ (Chinnaswamy S. et al., 2019; Волков В.Г. и соавт., 2020). По данным Волкова В.Г. (2020), риск невынашивания беременности значимо выше у женщин с хроническим сальпингоофоритом, нарушениями менструального цикла и заболеваниями шейки матки.

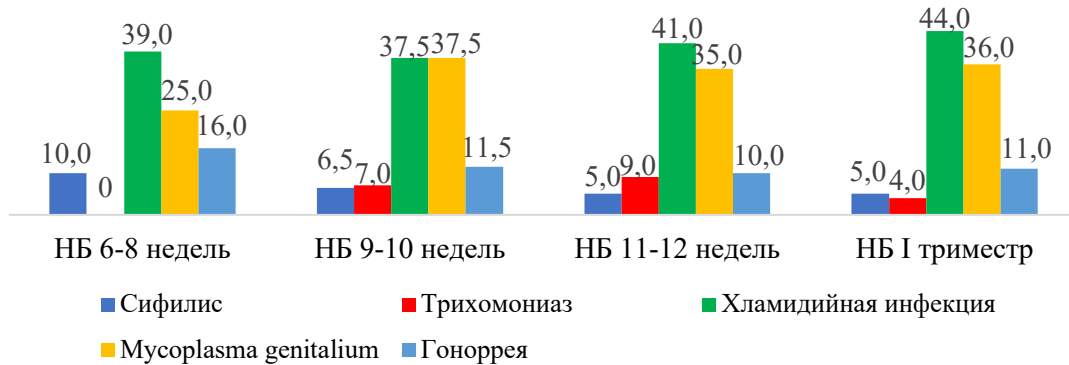


Рисунок 1 – Частота встречаемости инфекций (ИППП) у пациенток с НБ

Согласно результатам исследования Радыновой С.Б. и соавт. (2020), нарушения менструального цикла также являются доказанным фактором риска НБ в I триместре беременности. В работе Федоровой А.И. и соавт. (2021) установлена связь НБ и доброкачественных заболеваний шейки матки, особенно значим хронический цервицит.

В ходе настоящего исследования были выявлены значимые различия по частоте внутриматочных вмешательств в анамнезе между пациентками с НБ и беременными группы контроля. Частота лечебных и диагностических внутриматочных манипуляций у беременных с НБ оказалась почти в 4 раза выше в сравнении с контрольной группой (16,1% против 4,3%, $p=0,02$). Среди пациенток с НБ на сроке 6-8 недель на внутриматочные вмешательства в анамнезе указывали 19,2%, среди беременных с НБ на сроке 11-12 недель – 17,6% (в контрольной группе – 4,3%, $p<0,05$). Следует отметить, что в контрольной группе как внутриматочное вмешательство регистрировалась лишь гистероскопия.

Полученные данные схожи с результатами исследования Sevinç F. et al. (2021), показавшими, что наличие в анамнезе более трех инструментальных опорожнений полости матки по поводу самопроизвольных выкидышей увеличивает риск развития НБ в 4,6 раза.

Проведенный анализ показал, что среди пациенток с НБ 57,7% были повторнобеременными, в то время как в группе контроля, наоборот, у 61,7% была зафиксирована первая беременность. Статистически значимых различий в паритете между контрольной группой и группой с НБ выявлено не было ($p<0,05$).

Структура исходов предыдущих беременностей в группе с НБ оказалась значимо хуже в сравнении с контрольной. НБ в анамнезе у этих пациенток встречалась в 7,4 раза чаще (31,9% против 4,3%, $p=0,009$), самопроизвольные выкидыши – в 2,5 раза чаще (16,4% против 6,4%, $p>0,05$), медицинские аборт – почти в 3 раза чаще (18,8% против 6,4%, $p>0,05$). Это созвучно с данными Волкова В.Г. (2020), который показал, что НБ в анамнезе может увеличивать риск самопроизвольного прерывания беременности до 4 раз. Исследование Khandra M. et al. (2022) выявило следующую закономерность: каждый предыдущий выкидыш увеличивает риск ранних репродуктивных потерь в 1,94 раза.

Анализ встречаемости экстрагенитальных заболеваний показал, что частота анемии и гипотиреоза в когорте беременных с НБ была выше в сравнении с контрольной группой. Так, гипотиреоз встречался у 12,9% пациенток с НБ (6,4% в группе контроля, $p=0,04$), анемия – у 20,6% (8,5% в группе контроля, $p=0,04$).

Анализ осложнений течения I триместра гестации выявил достоверные различия между группой с НБ и контролем по частоте острого вагинита (чаще почти в 2 раза: 28,4% против 14,9%, $p=0,04$) и угрозой прерывания беременности (в 2,8 раза: 18,1% против 6,4%, $p=0,03$).

Представляется важным, что в группе НБ лишь 20,6% пациенток на этапе планирования беременности проходила прегравидарную подготовку, в то время как среди женщин с физиологически протекающей беременностью – каждая вторая (57,4%, $p < 0,05$). Все беременные (100,0%) контрольной группы указывали на прием фолиевой кислоты в прегравидарный период. В основной группе фолатная поддержка была проведена только у каждой второй (49,0%, $p<0,001$).

Для выявления потенциальных серологических маркёров прогноза риска НБ у пациенток обеих групп, был осуществлен масс-спектрометрический анализ протеомного профиля. Результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение серологических маркеров, обладающих потенциальной значимостью для прогноза НБ у беременных сравниваемых групп

Название белка	Ген	Сумма по NSAF	FC (НБ/контроль)	Точка	Ранг	Перцентиль
Angiotensinogen	ANGT	0,058	0,131	7	1	100,0%
Apolipoprotein A-IV	APOA4	0,101	0,410	6	2	88,8%
Apolipoprotein C-II	APOC2	0,095	0,187	9	3	77,7%
Complement C5	CO5	0,013	0,494	4	4	66,6%
Complement factor H	CFAH	0,046	0,414	5	5	55,5%
Immunoglobulin heavy variable 3-9	HV309	0,258	2,468	2	6	44,4%

Immunoglobulin kappa variable 3-15	KV315	0,708	4,936	8	7	33,3%
Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4	ITIH4	0,070	0,338	10	8	22,2%
Protein AMBP	AMBP	0,077	0,527	3	9	11,1%
Transthyretin	TTNY	0,041	0,329	1	10	0,0%

Из 200 белковых молекул, включенных в исследование, выделили 10 общих для НБ и прогрессирующей беременности серологических маркеров, дисперсия которых превышала величину стандартного отклонения. Затем провели ранжирование выявленных белков в группе НБ по отношению к базовому уровню таковых в контрольной группе, определили перцентиль каждого белка.

Из общей выборки белков были выделены те, чья концентрация в сыворотке крови значимо ($p < 0,05$) различалась между группой с НБ и контролем: V-домен лёгкой к-цепи иммуноглобулинов 3-15 (KV315), аполипопротеин С-II (APOC2), транстиретин (TTNY) и ангиотензиноген (ANGT).

При изучении средних концентраций KV315 в сыворотке крови у беременных сравниваемых групп, были выявлены статистически значимые различия (Таблица 3).

Таблица 3 – Средние концентрации KV315 у беременных исследуемых групп

Группа	M	SD	95% CI for M		Minimum	Maximum
			Lower Bound	Upper Bound		
НБ 6–8 недель (n = 52)	0,563*	0,127	0,528	0,599	0,247	0,708
НБ 9–10 недель (n = 52)	0,491*	0,093	0,465	0,517	0,258	0,654
НБ 11–12 недель (n = 51)	0,465*	0,133	0,428	0,503	0,247	0,678
Контроль (n = 47)	0,114	0,052	0,099	0,129	0,012	0,192

Примечание: * – различия между группами статистически значимы

Содержание этого биомаркера в сыворотке женщин с прогрессирующей беременностью оказалось достоверно ниже по сравнению с пациентками НБ независимо от срока гестации ($p < 0,05$). Следует отметить, что самая высокая концентрация KV315 зарегистрирована у женщин с НБ на сроке 6–8 недель (Таблица 3).

Для подтверждения информативности KV315 для прогноза риска НБ был проведен дисперсионный анализ. Согласно полученным данным, уровень значимости (F) составил 0,0001, что подтверждает прямую связь высокой концентрации белка KV315 в сыворотке крови с НБ.

При изучении равновесных концентраций АРОС2 в сравниваемых группах обнаружено, что во всех группах беременных с НБ уровень этого маркера был достоверно ниже ($p < 0,05$) в сравнении с контролем (Таблица 4).

Следует отметить (Таблица 4), что самая низкая концентрация аполипопротеина С-II наблюдалась у пациенток с НБ на сроке 6–8 недель.

Таблица 4 – Средние концентрации АРОС2 у беременных сравниваемых групп

Группа	M	SD	95% CI for M		Minimum	Maximum
			Lower Bound	Upper Bound		
НБ 6–8 недель (n = 52)	0,054*	0,022	0,048	0,061	0,008	0,092
НБ 9–10 недель (n = 52)	0,060*	0,023	0,053	0,066	0,008	0,092
НБ 11–12 недель (n = 51)	0,062*	0,019	0,057	0,068	0,026	0,092
Контроль (n = 47)	0,239	0,116	0,205	0,273	0,011	0,458

Примечание: * – различия между группами статистически значимы

Дисперсионный анализ по показателям активности АРОС2 с предварительной оценкой общей, факторной дисперсии показал высокий уровень ($p = 0,0001$) прогностической значимости низких концентраций этого маркера для НБ.

В ходе анализа концентраций ТТНУ установлено, что его средний уровень в сыворотке крови достоверно отличался ($p < 0,05$) от такового в контрольной группе (Таблица 5).

Таблица 5 – Средние концентрации ТТНУ у беременных исследуемых групп

Группа	M	SD	95% CI for M		Minimum	Maximum
			Lower Bound	Upper Bound		
НБ 6–8 недель (n = 52)	0,074	0,087	0,049	0,098	0,022	0,430
НБ 9–10 недель (n = 52)	0,055	0,053	0,040	0,069	0,026	0,320
НБ 11–12 недель (n = 51)	0,045	0,031	0,036	0,054	0,025	0,230
Контроль (n = 47)	0,142	0,046	0,129	0,156	0,034	0,320

Примечание: * – различия между группами статистически значимы

Как следует из данных, представленных в Таблице 5, самая низкая концентрация маркера ТТНУ зарегистрирована при НБ в сроке 11-12 недель. Это более чем втрое меньше, чем в группе женщин с прогрессирующей беременностью ($p = 0,0001$). Вместе с тем дисперсионный анализ

выявил высокий уровень значимости (F), составивший 0,0001, который также подтверждает связь низких концентраций ТТНУ с прогнозом НБ.

При анализе средних сывороточных концентраций ANGT выявлены достоверно значимые различия в его уровнях у беременных с НБ и контрольной группы ($p < 0,05$). Как видно из данных, представленных в Таблице 6, его концентрация при НБ, независимо от ее срока, была достоверно ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$).

Таблица 6 – Средние концентрации ANGT у беременных сравниваемых групп

Группа	M	SD	95% CI for M		Minimum	Maximum
			Lower Bound	Upper Bound		
НБ 6–8 недель (n = 52)	0,068*	0,066	0,051	0,087	0,032	0,32
НБ 9–10 недель (n = 52)	0,056*	0,045	0,044	0,069	0,036	0,32
НБ 11–12 недель (n = 51)	0,052*	0,035	0,042	0,062	0,032	0,23
Контроль (n = 47)	0,401	0,095	0,372	0,428	0,05	0,48

Примечание: * – различия между группами статистически значимы

По результатам дисперсионного однофакторного анализа, уровень значимости влияния низких концентраций сывороточного ANGT на возникновение НБ составил 0,0001, что также подтверждает диагностическую значимость данного маркера для прогноза риска НБ.

Представляют интерес результаты анализа липидного профиля, которые выявили достоверные различия между сравниваемыми группами. Среди пациенток с НБ в I триместре преобладали женщины с нарушениями липидного профиля, характеризующийся как изолированной гиперхолестеринемией, так и ее сочетанием с гипертриглицеридемией ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным, уровень триглицеридов плазмы пациенток с НБ был в три раза выше по сравнению с беременными контрольной группы ($p < 0,05$). Средний уровень холестерина в сыворотке крови у беременных с НБ составил $6,7 \pm 0,9$ ммоль/л, что достоверно превысило соответствующий показатель в контрольной группе ($4,6 \pm 1,1$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Анализ иммунологической реактивности показал, что среди беременных с НБ в целом преобладали женщины с гипореактивностью (47,8%), на 2-м месте по частоте встречаемости оказалась нормореактивность (37,4%) и только 14,8% пациенток обладали гиперреактивностью (Таблица 7).

Как видно из данных, представленных в Таблице 7, были обнаружены значимые различия в частоте встречаемости гипореактивности иммунного ответа между пациентками с НБ в сроках 6-8 недель и 9-10 недель ($p = 0,01$). Так у пациенток в НБ на 6-8 неделях в

большинстве случаев, по данным Эли-П-Теста, выявлялась гипореактивность, в то время как у группы с НБ на 9-10 неделях ее диагностировали в 1,6 раза реже.

Оценка реактивности иммунной системы позволила выявить достоверные различия в группе женщин с НБ в сроке 6-8 недель в сравнении, как с остальными группами НБ, так и с группой контроля.

Таблица 7 – Распределение обследованных женщин по иммунологической реактивности

Группа	Нормо-реактивность		Гипер-реактивность		Гипо-реактивность	
	абс	%	абс	%	абс	%
НБ 6–8 недель (n = 52)	3	5,8*	17	32,7	32	61,5*
НБ 9–10 недель (n = 52)	29	55,8	3	5,8	20	38,5*
НБ 11–12 недель (n = 51)	26	51,0	3	5,9	22	43,1*
НБ в I триместре беременности (n = 155)	58	37,4	23	14,8	74	47,8
Контроль (n = 47)	19	40,4	10	21,3	18	38,3

Примечание: * – $p < 0,05$ – различия между группами статистически значимы

Нормореактивность выявлена лишь у 5,8%, а сдвиг реактивности в сторону гипо- и гиперреактивности в совокупности – у 94,2%. В группе беременных с НБ в сроках 9 недель и более достоверных различий с группой контроля не выявлено ($p > 0,05$).

С учетом полученных результатов, в зависимости от концентрации четырех выявленных биомаркёров (KV315, APOC2, TTHY и ANGT), с помощью метода логистической регрессии была построена прогностическая Модель 1: $P_{НБ} = \frac{1}{1+e^{-z}}$ (1)

Уравнение имело вид:

$$z = -8,725 + 18,83 \times X_{KV315} - 34,253 \times X_{APOC2} - 19,397 \times X_{TTHY} - 23,005 \times X_{ANGT};$$

где $P_{НБ}$ – вероятность неразвивающейся беременности; e – основание натурального логарифма (число Эйлера (2,718)); X_{KV315} – средняя концентрация вариабельного V- домена лёгкой к-цепи иммуноглобулинов в плазме крови; X_{APOC2} – средняя концентрация аполипопротеинов С-2 в плазме крови; X_{TTHY} – средняя концентрация транстиретина в плазме крови; X_{ANGT} – средняя концентрация ангиотензиногена в плазме крови.

Прогностическая ценность прогностической модели 1 была подтверждена с помощью ROC-анализа (Таблица 8).

Таблица 8 – ROC-анализ оценки прогностической ценности Модели 1

ROC-Prognosis	AUC	95%ДИ	m	Sp%	Se%	Ac%
НБ	0,95	89,00	0,02	91,3	95,82	86,35

Примечания: AUC – площадь под ROC-кривой, 95%ДИ – 95-й% доверительный интервал, m – стандартная ошибка, Sp% – специфичность, Se% – чувствительность, Ac% – точность

Точность данного диагностического теста составила 86,4%. Его чувствительность и специфичность составили соответственно 95,8% и 91,3%.

Учитывая полученные нами результаты о широком спектре прогностических маркеров НБ на сроке 6-8 недель: V-домен лёгкой к-цепи иммуноглобулинов (KV315) [0,563±0,127 (0,528–0,599) p<0,001]; Аполипопротеин С-II (АРОС2) [0,054±0,022 (0,048–0,061) p<0,001]; смещение иммунологической реактивности сыворотки крови в сторону гипореактивности (61,5%, p<0,05); дислипидемия (73,0 %, p<0,05); для прогноза риска НБ с помощью метода логистической регрессии была разработана следующая Модель 2: $P_{\text{НБ (6-8 нед)}} = \frac{1}{1+e^{-z}}$ (2)

Уравнение имело вид:

$$z = 6,402 + 18,632 \times X_{\text{KV315}} - 29,034 \times X_{\text{АРОС2}} + 2,82 \times X_{\text{гипореактивность}} + 7,657 \times X_{\text{дислипидемия}};$$

где $P_{\text{НБ в 6-8 недель}}$ – вероятность прогнозирования НБ; e – основание натурального логарифма (число Эйлера (2,718)); X_{KV315} – средняя концентрация вариабельного V- домена лёгкой к-цепи иммуноглобулинов в плазме крови; $X_{\text{АРОС2}}$ – средняя концентрация аполипопротеинов С-2 в плазме крови; $X_{\text{гипореактивность}}$ – иммунологическая реактивность плазмы крови; $X_{\text{дислипидемия}}$ – наличие/отсутствие дислипидемии.

Прогностическая ценность данной Модели 2 была оценена с помощью ROC-анализа (Таблица 9).

Таблица 9 – ROC-анализ оценки прогностической ценности Модели 2

ROC-Prognosis	AUC	Оптимальный уровень пороговой отсечки	95%ДИ	m	Sp%	Se%	Ac%
НБ (6-8 нед)	0,98	55,76	97,5	0,007	91,5	98,7	88,54

Примечания: AUC – площадь под ROC-кривой, 95% ДИ– 95-й% доверительный интервал, m– стандартная ошибка, Sp% – специфичность, Se% – чувствительность , Ac% – точность.

Точность данного диагностического теста была равна 88,54%. Его чувствительность и специфичность соответственно составили 97,5% и 91,5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного исследования, можно заключить, что возможности персонализированного прогноза риска НБ могут быть существенно расширены при учете не только клиничко-анамнестических предикторов, но и серологических показателей, а также состояния иммунореактивности. Разработанные математические Модели 1,2, предусматривающие индивидуальную оценку риска НБ, позволяют модифицировать алгоритм прегравидарной подготовки.

Полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1) Распространенность неразвивающейся беременности у женщин Московского мегаполиса составляет 27,5% (2021 г.) по отношению ко всем вставшим на учёт с явной тенденцией к возрастанию в 1,5 раза по сравнению с 2017 г – 17%.

2) Клиничко-анамнестическими факторами риска неразвивающейся беременности следует считать: возраст женщины старше 30 лет (ОШ=2,74; 95% ДИ: 1,27–5,91; $p=0,03$), возраст супруга старше 33 лет (ОШ=3,51; 95% ДИ: 1,47–8,35; $p=0,03$); социальный статус домохозяйки (ОШ=1,94; 95% ДИ: 0,96–3,91; $p=0,04$), курение (ОШ=14,11; 95% ДИ: 4,2–47,3, $p=0,004$), употребление более 4 чашек кофе в день (ОШ=3,52; 95% ДИ: 1,02–12,11, $p=0,02$), употребление алкоголя (ОШ=1,77; 95% ДИ: 0,64–4,9, $p<0,001$), невынашивание беременности у матери – 27,7%, $p=0,04$), неразвивающаяся беременность в анамнезе (ОШ=5,18; 95% ДИ: 1,18–22,58; $p=0,009$); ИППП в анамнезе (ОШ=3,92; 95% ДИ: 0,88–17,3; $p=0,009$) $p=0,03$), внутриматочные вмешательства в анамнезе (ОШ=4,32; 95% ДИ: 0,9–19,1; $p=0,02$); и отсутствие прегравидарной подготовки (ОШ=5,19; 95% ДИ: 2,58–10,41; $p<0,05$).

3) Для женщин с неразвивающейся беременностью характерны: дисменорея (ОШ=3,71; 95% ДИ: 1,62–8,46; $p=0,006$), нарушения менструального цикла (ОШ= 6,81; 95% ДИ: 0,9–52,2; $p=0,02$), гипотиреоз (ОШ=3,52; 95% ДИ: 1,02–12,11; $p=0,04$), анемия до наступления беременности (ОШ=3,23; 95% ДИ: 0,93–11,16; $p=0,04$), угроза прерывания беременности в I триместре (ОШ=5,19; 95% ДИ: 2,58–10,41, $p=0,03$); вагинит в I триместре беременности (ОШ=2,26; 95% ДИ: 0,94–5,43; $p=0,04$).

4) Протеомными профилями, потенциально значимыми в прогнозировании неразвивающейся беременности, могут быть 10 белковых молекул: Angiotensinogen, Apolipoprotein A-IV, Apolipoprotein C-II, Complement C5, Complement factor H, Immunoglobulin heavy variable 3-9, Immunoglobulin heavy variable 3-15, Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4 Protein AMBP, Transthyretin.

5) Предикторами неразвивающейся беременности могут выступать: увеличивающийся KV315 ($p<0,0001$) и уменьшающиеся АРОС-2 ($p<0,0001$), TTHY ($p<0,001$), ANGT ($p<0,0001$) по

мере приближения неразвивающейся беременности, но находящиеся в пределах нормативных значений при прогрессирующей. Пороговыми уровнями указанных белков для прогнозирования неразвивающейся беременности считаются: 0,416 для KV315 ($p < 0,001$), 0,102 для АРОС-2 ($p < 0,001$), 0,705 для ТТНУ ($p < 0,001$), 0,141 для ANGT.

б) Разработанный алгоритм, базирующийся на математической модели совокупности клинико-анамнестических, серологических, протеомных показателей и оценки иммунной реактивности, отражающийся QR-кодом для практического использования, имеет высокую прогностическую 86,35% и диагностическую 88,54% ценность для прогнозирования и ранней диагностики неразвивающейся беременности.

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1) На этапе прекоцепции среди женщин репродуктивного возраста целесообразно выделять группы риска неразвивающейся беременности. Когорту высокого риска формируют лица старше 30 лет, состоящие в браке с мужчиной старше 33 лет, с отягощённым репродуктивным анамнезом (неразвивающиеся беременности), не проходившие прегравидарную подготовку.

2) Женщинам на этапе прекоцепции следует рекомендовать отказ от табакокурения и употребления алкоголя, снизить количество чашек выпиваемого кофе до трёх в день. Им необходимо определение уровней липидов крови, маркеров анемии, гормонов щитовидной железы и оценка состояния биоценоза влагалища.

3) Пациенткам с отягощенным репродуктивным анамнезом на этапе прекоцепции необходимо оценивать риск неразвивающейся беременности в I триместре с использованием прогностической Модели 1: $P_{НБ} = \frac{1}{1+e^{-z}}$

$$z = -8,725 + 18,83 * X_{KV315} - 34,253 * X_{АРОС2} - 19,397 * X_{ТТНУ} - 23,005 * X_{АНГТ}$$

где $P_{НБ}$ – вероятность неразвивающейся беременности

Возможно оценить риск неразвивающейся беременности на сроке 6-8 недель с использованием предложенной прогностической Модели 2: $P_{НБ(6-8 \text{ нед})} = \frac{1}{1+e^{-z}}$

$$z = 6,402 + 18,632 * X_{KV315} - 29,034 * X_{АРОС2} + 2,82 * X_{гипореактивность} + 7,657 * X_{дислипидемия};$$

где $P_{НБ}$ в 6-8 недель – вероятность наступления неразвивающейся беременности на сроке 6-8 недель.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные прогнозированию риска и раннему выявлению НБ, а также отдаленных последствий заболевания, влияющих на качество жизни и здоровье женщин. Отдельное перспективное направление – научное обоснование алгоритма прегравидарной подготовки при высоком риске НБ и наличии ее в личном и семейном анамнезе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хаддад Х. Иммунологические аспекты невынашивания беременности. / Хаддад Х., Оразмурадов А.А., Лопатин А.М., Крылова Ю.В., Кыртиков С.И., Зокирова Н.М. // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2020. – Т. 8. – № 3 (29). Приложение. – С. 15-18. (перечень ВАК).
2. Савенкова И.В. Страх перед назначением лекарственных средств во время беременности: оправдан или преувеличен? / Савенкова И.В., Хаддад Х., Оразмурадова А.А., Новикова В.А. // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2020. – Т. 8. – № 3 (29). Приложение. – С. 81-85. (перечень ВАК).
3. Orazmuradov A.A. Predictive markers of missed miscarriage / Orazmuradov A.A., Akhmatova A.N., Haddad Kh. [et al.] // *International Journal of Biomedicine.* – 2021. – Т. 11. – № 1. P. 65-67. (МБЦ)
4. Orazmuradov A.A. Dyslipidemia as predictor of missed miscarriage / Orazmuradov A.A., Morozov S.G., Akhmatova A.N., Haddad Kh. [et al.] // *International Journal of Biomedicine.* – 2021. – Т. 11. – № 4. – P. 418-421. (МБЦ).
5. Хаддад Х. Метаболические особенности пациенток с неразвивающейся беременностью/ Хаддад Х., Оразмурадов А.А., Морозов С.Г. [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2021. – Т. 9. – № 3 (33). Приложение. – С. 30-34. (перечень РУДН).
6. Хаддад Х. Эффективность применения микронизированного прогестерона в профилактике невынашивания беременности. / Хаддад Х., Молчанова О.К., Ли К.И. [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2021. – Т. 9. – № 3 (33). Приложение. – С. 108-111. (перечень РУДН).
7. Хаддад Х. Прогностический маркер неразвивающейся беременности KV315 / Хаддад Х., Оразмурадов А.А. // IV Общероссийская научно-практическая конференция акушеров-гинекологов «Оттовские чтения». – Москва – 2022. Сборник тезисов – С. 34.
8. Хаддад Х. Клинико-анамнестические особенности беременных с ожирением. / Хаддад Х., Кыртиков С.И., Оразмурадов А.А., Зокирова Н.М., Бекбаева И.В., Морозов С.Г., Крылова Ю.В., Зулумян Т.Н., Сулейманова Ж.Ж., Муковникова Е.В., Оразмурадова А.А. // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2022. – Т. 10. – № 3 (37). Приложение. – С. 16-20. (перечень РУДН).
9. Муковникова Е.В. Клинико-анамнестические данные беременных с экстрагенитальными заболеваниями. / Муковникова Е.В., Зокирова Н.М., Оразмурадов А.А., Бекбаева И.В., Хаддад Х., Кыртиков С.И., Коннон С.Р.Д., Сулейманова Ж.Ж., Оразмурадова А.А.

// Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10. – № 3 (37). Приложение. – С. 31-35. (перечень РУДН).

10. Хаддад Х. Патогенетические аспекты неразвивающейся беременности / Хаддад Х., Оразмурадов А.А., Сулейманова Ж.Ж., Демина О.А., Морозов С.Г., Крылова Ю.В. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11. – № 5. Приложение. – С. 139-143. (перечень РУДН)

11. Бекбаева И.В. Репродуктивный потенциал женщин с ожирением. / Бекбаева И.В., Муковникова Е.В., Кыртиков С.И., Зокирова Н.М., Хаддад Х., Кузьмина Е.А., Оразмурадова А.А. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11. – № 5. Приложение. – С. 126-131. (перечень РУДН).

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Хаддад Халид

(РОССИЯ)

Диссертация посвящена выявлению новых информативных маркеров прогнозирования риска НБ. В результате исследования расширены представления о патогенезе НБ. Дополнены сведения о факторах риска ранних репродуктивных потерь. Раскрыто значение ряда серологических маркеров (белки KV315, APOC-2, TTHY, ANGT) для прогноза и ранней диагностики НБ, показана их роль в патогенезе НБ. Разработаны эффективные математические модели прогноза риска неразвивающейся беременности на сроке 6-8 недель и в I триместре беременности.

PREDICTION AND EARLY DIAGNOSIS OF NON-DEVELOPING PREGNANCY

Haddad Khaled

(RUSSIA)

The dissertation is devoted to identification of new informative markers for predicting the risk of non-developing pregnancy (NP). As a result of the study, the understanding of the pathogenesis of NP has been expanded. Information about risk factors for early reproductive losses has been supplemented. The significance of serological markers (proteins KV315, APOC-2, TTHY, ANGT) for prognosis and early diagnosis of NP is disclosed, their role in the pathogenesis of NP is shown. Effective and informative mathematical model for the prediction of non-developing pregnancy for a period of 6-8 weeks and in the first trimester of pregnancy has been developed.