

Рамазанова Фатима Умаровна

**ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ
ПОСЛЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

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.

Научный руководитель:

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

**Хамошина
Марина Борисовна**

Официальные оппоненты:

заведующий 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России доктор медицинских наук, доцент

**Тетруашвили
Нана Картлосовна**

профессор кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России доктор медицинских наук, профессор

**Мальцева
Лариса Ивановна**

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» (199034, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д. 3).

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 (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovvet/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. В эпоху так называемой медицины 5П (прецизионность, персонализированность, превентивность, партисипативность и предиктивность) неразвивающаяся беременность (НБ) остается одним из самых непознанных заболеваний, актуальность и социальная значимость которого в акушерстве и гинекологии ассоциированы с ранними репродуктивными потерями. В современных реалиях демографического кризиса, когда на счету каждая беременность, репродуктивные потери в целом становятся невосполнимой утратой не только для женщины и ее семьи, но и для всей нации.

Среди клинически зарегистрированных беременностей популяционная частота невынашивания беременности составляет 15-20%. Согласно данным обзора (Quenby S. et al., 2021), каждый год во всем мире происходит 23 миллиона выкидышей, что означает 44 потери беременности каждую минуту. При этом популяционная встречаемость одного выкидыша в анамнезе составляет 10,8% (10,3–11,4%), двух выкидышей – 1,9% (1,8–2,1%), трех и более – 0,7% (0,5–0,8%). По другим данным, число выкидышей в год составляет примерно 147 000 в Австралии, колеблется от 750 000 до 1 000 000 в США, и достигает 200 000 в Соединенном Королевстве (Lee L. et al., 2023).

Поскольку во всем мире не существует единой терминологии НБ, различные источники трактуют ее по-разному, что приводит к некорректности сравнений статистических данных. Так, например, термины «Miscarriage», «Spontaneous abortion» и «Early pregnancy loss» часто используются как синонимы, а термин «Missed abortion» употребляется весьма редко. Идентичная ситуация наблюдается при попытках статистического учета распространенности привычного невынашивания беременности. Его термин и определение различны в зависимости от страны и профессиональной организации.

Так или иначе, но доля НБ за последние десятилетия во всем мире существенно возросла, с 20% до 46% в структуре всех беременностей (Радзинский В. Е., 2017). Согласно современным представлениям, в когорте пациенток с репродуктивными потерями она составляет 10–20%, и порядка 80% НБ приходится на первый триместр (Радзинский В. Е. и соавт., 2021).

Помимо усугубления демографической ситуации как таковой в результате потерь беременностей на ранних сроках, нельзя не отметить и значимость психологических последствий для женщин, таких как посттравматический стресс, тревога и депрессия (Farren J. et al., 2020). Немаловажной составляющей является финансовый аспект, затраты в области здравоохранения. Так, по данным Великобритании, ежегодно выкидыш происходит у 140 000 женщин, а экономическое бремя, с этим связанное, оценивается в 471 миллион фунтов стерлингов в год (Quenby S. et al., 2021).

НБ представляет собой патологический симптомокомплекс, включающий нежизнеспособность плода (эмбриона), инертность миометрия и нарушения в системе гемостаза. Согласно МКБ-10, заболевание следует кодировать, как O02.0 Погибшее плодное яйцо и непустырный занос или как O02.1 Несостоявшийся выкидыш. Ранняя гибель плода с задержкой в матке (Радзинский В.Е. и соавт., 2021).

В настоящее время НБ рассматривают как мультифакториальное заболевание. Проведенные многочисленные и разноплановые исследования до сих пор не привели к единому мнению о ее этиологии и патогенезе (Манухин И.Б. и соавт., 2018; Потапов Н.Н. и соавт., 2021). Среди наиболее изученных причин – генетические и хромосомные аномалии эмбриона, нарушение анатомии половых органов, патологические состояния эндометрия, характеризующиеся неполноценностью и неспособностью обеспечить потребности эмбриона в процессе гестации, наследственные тромбофилии и антифосфолипидный синдром (АФС) (Карп Г. Дж. А., 2017; Радзинский В.Е., 2017).

В ряде случаев причины потери беременности установить вовсе не удастся. Принято считать, что возможной этиологией потери плода неясного генеза могут служить иммунологические и аллоиммунные факторы (Сансызбаева Р.Ж., 2022; Романова О.А., 2022; Траль Т.Г., 2022).

Степень разработанности темы. В мировой литературе проблеме НБ посвящено множество работ (Радзинский В.Е. и соавт., 2019; Khalife D., 2019; Cavalcante M.V. et al., 2019; Dimitriadis E., 2020; Devall A.J., 2020). При этом в литературе последних лет широко представлена взаимосвязь недостаточности витамина D и репродуктивных потерь (Gonçalves D.R. et al., 2018; Bepalova O. et al., 2019, Sharef A.A.R., 2020; Christoph P., 2020). Однако исследования, посвященные влиянию недостаточности витамина D на исход гестации именно при НБ, единичны (Hou H. et al., 2020; Tamblyn N.S. et al., 2022).

Риск развития НБ имеет обратную зависимость от уровня кальцидиола [25(OH)D] в сыворотке крови, используемого для верификации диагноза «Недостаточность витамина D» (Lidegaard Ø. et al., 2020; Wu C.Q., 2022; Шелепова Е.С., 2023). Однако, по мнению некоторых исследователей, подобная связь не вполне обоснована и не имеет под собой убедительной доказательной базы (Schröder-Heurich B., 2020). Автор другой публикации не отрицает влияние сывороточного уровня 25(OH)D на вероятность развития неблагоприятных исходов фертильности, но утверждает, что это требует дополнительного изучения в рандомизированных сравнительных исследованиях (Trummer C., 2018).

Контраверсионность обсуждаемой тематики определяет ее актуальность и обосновывает необходимость углубленного изучения механизма патогенеза НБ, в том числе его взаимосвязи со снижением содержания 25(OH)D в сыворотке крови и/или активности рецепторов витамина D

(VDR) (Scharla S.H., 2019), а также возможным носительством полиморфизмов ряда генов-кандидатов. В случае подтверждения корреляции между уровнем 25(ОН)D в крови и риском НБ дотация холекальциферола в составе добавок или лекарственных препаратов витамина D в качестве компонента профилактики НБ на этапе преконцепции позволит значимо улучшить репродуктивные исходы. Особенно это важно при повторных репродуктивных потерях, что и определило выбор темы настоящего исследования и ее актуальность.

Цель исследования: повысить результативность профилактики повторных репродуктивных потерь при неразвивающейся беременности.

Для ее достижения были поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Изучить встречаемость и структуру недостаточности витамина D у пациенток с неразвивающейся беременностью в первом триместре гестации.

2. Дать клиническую характеристику пациенток изучаемой когорты и выявить клинико-анамнестические факторы риска неразвивающейся беременности в первом триместре гестации.

3. Исследовать встречаемость генотипов по полиморфным локусам *VDR rs10735810*, *MTHFR rs1801131*, *MTHFR rs1801133*, *MTR rs1805087*, *MTRR rs1801394*, *VEGFA rs3025039* в изучаемой когорте и ее взаимосвязь с неразвивающейся беременностью в первом триместре гестации.

4. Изучить взаимосвязь полиморфизмов генов *VDR rs10735810*, *VEGFA rs3025039*, *MTHFR rs1801131*, *MTHFR rs1801133*, *MTR rs1805087*, *MTRR rs1801394* и недостаточности витамина D у пациенток с неразвивающейся беременностью.

5. Выявить предикторы риска неразвивающейся беременности в первом триместре гестации и разработать математическую модель прогноза риска повторных репродуктивных потерь у пациенток изучаемой когорты.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, дополняющая современную концепцию патогенеза ранних репродуктивных потерь при НБ, в том числе повторной. Дополнены сведения о факторах риска НБ в первом триместре гестации.

Получены приоритетные данные о роли недостаточности витамина D в патогенезе НБ. Выявлены предикторы риска НБ в первом триместре и разработана модель его математического прогноза.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате исследования существенно расширены и углублены представления о патогенезе НБ и возможной роли в нем нарушений метаболизма холекальциферола. Доказана взаимосвязь между низким сывороточным уровнем 25(ОН)D и риском развития НБ в первом триместре гестации, высказана приоритетная гипотеза о возможной роли полиморфных вариантов генов *VDR* и *MTR* в реализации этого риска.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных информативных лабораторных и молекулярно-генетических методов исследования. Научно обоснован комплексный предиктивный подход к обследованию пациенток с НБ, предусматривающий выявление, коррекцию и профилактику недостаточности витамина D на этапе прекоцепции как управляемого фактора акушерского и перинатального риска.

Практическому здравоохранению предложена эффективная модификация рутинного алгоритма ведения пациенток, имеющих в анамнезе НБ в первом триместре гестации.

Методология и методы исследования. Настоящее интервенционное, когортное проспективное исследование было выполнено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН) (зав. кафедрой – член-корр. РАН, засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский), в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы» (гл. врач – к.м.н А.В. Саликов), государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 50 им. С.И. Спасокукоцкого филиал Родильный дом Департамента здравоохранения г. Москвы» (гл. врач – к.м.н. А.В. Погонин) и государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 1 им. Пирогова филиал Родильный дом Департамента здравоохранения г. Москвы» (гл. врач – к.м.н. А.В. Свет) в период 2017–2021 гг. Исследование одобрено Комитетом по этике Медицинского института РУДН (протокол № 27 от 21 декабря 2017 г.).

Критериями включения в основную группу явились: репродуктивный возраст; наличие НБ, подтвержденной с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и анализа на β - ХГЧ на госпитальном этапе (O02.0, O02.1); анализ крови на 25(OH)D в сроке 5–12 недель; русская национальность; проживание в Центральной России; информированное добровольное согласие пациентки. Критериями включения в контрольную группу послужили: репродуктивный возраст; анализ крови на 25(OH)D в сроке 5–12 недель; срочные роды живым плодом с оценкой по шкале Апгар не ниже 8–9 баллов; русская национальность; проживание в Центральной России; информированное добровольное согласие пациентки.

Критериями исключения были: тяжелые, средней тяжести или декомпенсированные экстрагенитальные заболевания; подтвержденные генетические, анатомические, эндокринные, иммунологические, инфекционные причины НБ; онкологические заболевания; отказ от всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий; прием препаратов или добавок нативного витамина D в течение последних трех месяцев; беременность, наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий; осложненное течение послеабортного периода в анамнезе.

Исследование проводили в 3 этапа: 1-й этап – когортное продольное исследование, в результате которого были отобраны пациентки согласно вышеуказанным критериям.

Для изучения факторов риска НБ выполняли сбор сведений из историй болезни, родов (форма N 003/у, 096/у) о течении настоящей и предыдущих беременностей, их осложнениях, проводили анкетирование. Для чистоты исследования на первом этапе были исключены пациентки с абортами в анамнезе, доброкачественными заболеваниями тела, шейки матки, придатков.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

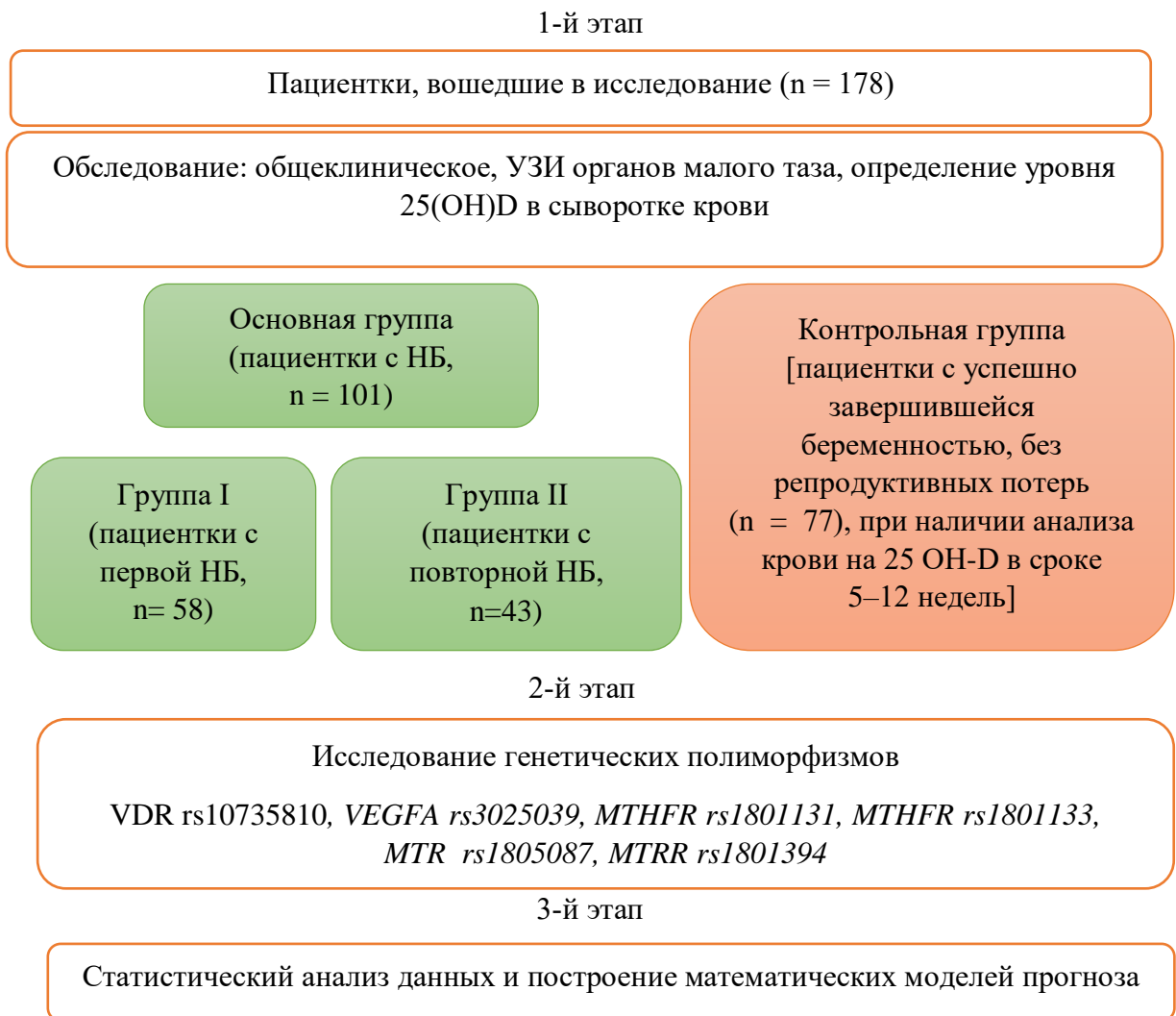


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На первом этапе для реализации поставленных задач применяли следующие методы: 1) социологический (анкетирование на предмет наличия факторов риска неразвивающейся беременности); 2) клиничко-лабораторный (сбор данных анамнеза, объективный осмотр, гинекологическое исследование, анализ лабораторных данных; 3) инструментальные: УЗИ

органов малого таза; 4) аналитический – анализ исходов беременности и родов (выкопировка данных из истории болезни/истории родов); 5) методы статистического анализа, программного моделирования/математические методы прогнозирования: бинарная логистическая регрессия (с указанием Adjusted Odds Ratio факторов, входящих в модель), уравнение линейной регрессии.

2-й этап включал молекулярно-генетическое тестирование. Для анализа встречаемости аллелей *C936T* гена *VEGF* (*rs3025039*), *Le22Met* гена *MTRR* (*rs1801394*), *C/T* гена *VDR* (*rs10735810*), *Ala222Val* (*C677T*) гена *MTHFR* (*rs1801133*), *A1298C* гена *MTHFR* (*rs1801131*), *A2756G* (*Asp919Gly*) гена *MTR* (*rs1805087*) геномную ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1» (Синтол, Москва). В качестве основной методики для определения однонуклеотидных полиморфизмов ДНК был выбран метод ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). С этой целью использовали наборы реагентов «SNP-Скрин» НПК «Синтол». Система «SNP-скрин», обеспечивая проведение двухкомпонентного ПЦР-анализа (в данном случае использовали каналы FAM и HEX), позволяла определить индивидуальный генотип (один из трех возможных вариантов), исходя из результатов анализа двух аллелей исследуемого гена.

Известно, что ген *MTHFR* кодирует белок МТНФР (метилентетрагидрофолатредуктазу) – локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1p36.3) и состоит из 11 экзонов. Он определяет баланс производных фолиевой кислоты и гомоцистеина/метионина и является одной из причин репродуктивных потерь в первом триместре гестации. Ген *MTRR* картирован на хромосоме 5 в локусе 5p15.3, кодирует фермент метионин-синтазу-редуктазу и участвует в восстановлении активности метионин-синтазы (МТР) – фермента, непосредственно гомоцистеина. Ген *MTR* кодирует аминокислотную последовательность фермента метионин-синтазы. Может привести к невынашиванию беременности, нарушению развития нервной трубки (расщелина позвоночника), хромосомным аномалии (синдром Дауна), изолированным расщелинам губы и неба у плода. Ген *VEGF* – расположен на 6-й хромосоме. Генное семейство VEGF - VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста PlGF (супергенное семейство PDGF). Индуктор ангиогенеза, он отвечает за плацентацию и инвазию трофобласта. Ген *VDR* картирован на длинном плече 12 хромосомы (12q13.1). Он имеет промоторную и регуляторную области (1a-1f), состоит из 9 экзонов и 8 интронов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Компенсация недостаточности витамина D на этапе прекоцепции является неиспользованным резервом повышения эффективности прегравидарной подготовки и профилактики повторных репродуктивных потерь у женщин с неразвивающейся беременностью в первом триместре гестации. Недостаточность витамина D в этой когорте выявляется ($p < 0,05$) у 93,3% пациенток, с преобладанием в ее структуре дефицита (уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл

– 71,6%). Доля лиц с оптимальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови составляет лишь 6,7%, что отражает общероссийские тенденции.

2. Недостаточность витамина D выступает патогенетически значимым конфаундером дисфункции эндометрия, создающей предпосылки для развития неразвивающейся беременности, роль которого возрастает при наличии тяжелого дефицита в первом триместре (уровень 25(OH)D менее 10 нг/мл), выявляемого у каждой третьей пациентки с повторными потерями. Клиническими маркерами этой дисфункции являются расстройства менструации, которые у женщин с одной неразвивающейся беременностью в первом триместре в сравнении с родившими доношенных здоровых детей, наблюдаются в 5 раз чаще (обильные и частые менструации при регулярном цикле – 19,0%, $p < 0,01$; нерегулярные менструации – 5,2%, $p < 0,05$), а у пациенток с повторными потерями – соответственно в 3,6 раза [обильные и частые менструации при регулярном цикле (14,0%, $p < 0,05$) и дисменорея (13,9%, $p < 0,05$)] и в 9 раз чаще (нерегулярные менструации – 9,3%, $p < 0,01$).

3. Абсолютным фактором риска репродуктивных потерь в первом триместре, связанных с неразвивающейся беременностью, является курение (ОШ = 1,95; 95% ДИ: 1,60–2,38), негативное влияние которого может потенцироваться на уровне рецепторов витамина D, полиморфизм которых *AG* и *GG* встречается у 68,3% пациенток. Помимо курения и недостаточности витамина D, предикторами риска НБ в первом триместре, пригодными для математического прогнозирования, являются возраст старше 33 лет, носительство генотипа *GG* по генному полиморфизму *MTR66* и расстройства менструации.

4. Предложенная модификация рутинного алгоритма ведения пациенток, имеющих в анамнезе неразвивающуюся беременность в первом триместре гестации, с использованием математической модели прогноза позволяет выделить группу риска повторных репродуктивных потерь, обосновать необходимость углубленного обследования женщин и оценить эффективность целенаправленных профилактических мероприятий

Степень достоверности и апробация результатов. Накопление, корректировку и систематизацию исходной информации осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ данных был выполнен с помощью программы StatSoft®Inc, STATISTICA version 10 (США, серийный номер STA999K347156-W). Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, вычисляли среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение (SD). Для данных, отличных от нормального распределения, рассчитывали медиану (Me), нижний и верхний квартили (LQ, UQ). Для сравнения двух групп по качественным переменным использовали непараметрический критерий Mann – Whitney (U- тест). Сравнение трех групп по качественным переменным для выявления взаимосвязи нескольких факторов (методы множественных попарных сравнений) производили на основе

непараметрического критерия Kruskal – Wallis. Для оценки различия по группам по бинарным и номинальным показателям использовали критерий χ^2 Пирсона. Для подтверждения статистической однородности или различий дисперсии признаков в сравниваемых группах использовали однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$ (Реброва О. Ю., 2002).

При сравнении категориальных переменных использовали показатель отношения шансов (ОШ) с границами доверительного интервала 95%, которые при нахождении по одну сторону от единицы свидетельствовали о наличии значимых различий. Корреляционный анализ проводили с помощью расчета коэффициентов ранговой корреляции Спирмена или Пирсона. Значения коэффициентов корреляции интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока: 0–0,3 – слабая, 0,3–0,7 – умеренная, 0,7–1,0 – сильная.

При выполнении однофакторного прогнозирования риска НБ для количественных и бинарных факторов оценку статистической значимости влияния факторов на бинарную целевую переменную осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Все факторы сортировали по убыванию значимости (статистика χ^2), и таким образом отбирали ключевые факторы риска развития НБ. При расчете относительного риска (ОР) его понимали, как отношение риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к контрольной группе. ОР = 1 означало, что нет разницы в риске между двумя группами. ОР < 1 означало, что в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в контрольной. ОР > 1 расценивали как тот факт, что в основной группе событие развивается чаще, чем в контрольной.

Рисковые классы для вероятности развития НБ рассчитаны с помощью дерева решений. Построение дерева начинали с корня, обозначающего всю выборку. Далее выборку делили на две части. При делении по бинарной переменной выборку разделяли на два класса, у одного из которых фактор «Есть», у другого – «Нет». При делении по количественной (числовой) переменной вычисляли точку отсечения, которая делила выборку на две части, выбирая лучшее для прогноза значение на основании статистики χ^2 . Для оценки прогнозного качества построенного дерева решений использовали AuROC, чувствительность и специфичность AuROC меньше 0,75 расценивали как низкий уровень, меньше 0,85 - как средний уровень, а значения выше 0,85 интерпретировали как высокое прогнозное качество модели.

Для получения инструмента прогнозирования НБ была разработана логистическая регрессионная модель. Использовали логистическую множественную регрессию с пошаговым последовательным методом включения факторов в модель. Алгоритм прекращал добавлять новые факторы, когда коэффициент AuROC изменялся незначительно.

Для анализа структуры логистической регрессионной модели применяли коэффициенты регрессии и показатели изменения рисков, а также отношение шансов (ОШ). Коэффициент среднего удельного изменения риска показывал, на сколько процентов в среднем будет изменяться риск целевого события, если соответствующий фактор увеличится на одну единицу своего масштаба. Коэффициент среднего максимального изменения риска показывал, на сколько процентов в среднем будет изменяться риск отклика, если соответствующий фактор увеличится от минимального своего значения до максимального. Таким образом, данные показатели позволяли количественно интерпретировать влияние факторов по отношению к риску отклика. Кроме того, для оценки статистической значимости каждого фактора рассчитывали уровень p на основе критерия Вальда. Статистическая значимость коэффициента регрессии свидетельствовала о надежной интеграции данного фактора в общую логистическую модель.

Также использовали AuROC для оценки качества построенной модели: значения AuROC ниже 0,7 соответствовали низкому прогнозному качеству построенной модели, значения от 0,7 до 0,8 – среднему уровню. При AuROC выше 0,8 модель имела высокий уровень качества.

Результаты исследования и основные положения диссертации представлены, обсуждены и одобрены на: IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018); VII, VIII Общероссийских конгрессах с международным участием «Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ» (Москва, 2019; 2021); V Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2020); XIV Региональном научно-образовательном Форуме «Мать и Дитя» и Пленуме Правления РОАГ (Москва, 2021); Российском научно-практическом конгрессе "Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения" (Москва, 2021); VII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: Весенние контраверсии» (Москва, 2022).

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

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу ГКБ им. В.М. Буянова, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО Медицинского института РУДН.

Апробация диссертации состоялась 29 июня 2021 года на заседании кафедры акушерства и

гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (Протокол № 20).

Участие автора в сборе первичного материала – более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Автор участвовала в курации всех пациенток, включенных в исследование, проводила статистическую обработку данных, подготовку научных статей к публикации. Научные выводы и положения диссертации получены и сформулированы автором лично.

По проблематике диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 3 – в базе данных научной периодики Scopus, в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ – 8, рекомендуемых РУДН - 7.

Диссертация изложена на 101 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка сокращений, списка литературы и приложений. Список литературы включает 181 источников (28 – отечественных и 153 – иностранных авторов). Работа иллюстрирована 6 рисунками и 25 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты и их обсуждение. Согласно дизайну исследования, было обследовано 178 пациенток, средний возраст которых составил $30,29 \pm 4,66$ лет. Пациентки с НБ в целом в обеих группах оказались старше женщин группы контроля. По непараметрическому критерию Манна-Уитни были выявлены достоверные различия, средний возраст в основной группе составил $31,19 \pm 4,63$ года, в контроле - $29,12 \pm 4,46$ лет ($p = 0,0033$, соответственно $p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,05$). Полученные данные в некоторой степени оказались контраверсионны результатам другого проспективного исследования (Magnus M., 2019).

В ходе исследования было выявлено, что курение служит абсолютным предиктором неблагоприятного исхода для НБ. Среди пациенток с НБ курящих оказалось в 8,7 раза больше, чем в группе контроля (34,6% против 3,9%, $p < 0,001$). Данные мировой литературы также признают роль курения как фактора риска репродуктивных потерь (Ghimire P.R. et al., 2020).

Установлено, что у пациенток с НБ значимо чаще, чем в контроле, имеют место обильные менструации при регулярном цикле ($p=0,007$) и нерегулярные менструации ($p=0,046$). Интересен и тот факт, что у женщин с НБ в анамнезе в 2,8 раза чаще отмечалась дисменорея ($p=0,003$). Полученные данные созвучны результатам исследования Андреева М.В. (2019), обозначившего значимые различия для НБ касательно дисменореи и нерегулярных менструаций.

Сопутствующие хронические экстрагенитальные заболевания (ХЭГЗ) были выявлены у 32,6% пациенток с НБ и у 29,9% женщин, благополучно доносивших беременность ($p = 0,7$). При этом у женщин с первой НБ в анамнезе соматическая отягощенность оказалась значимо менее

выраженной, чем у пациенток с повторными НБ (соответственно 20,7% и 48,8%, $p = 0,0029$). В свою очередь, женщины с повторными НБ были значимо больше отягощены в сравнении с группой контроля (29,9%, $p = 0,0394$).

В ходе исследования у каждой одиннадцатой пациентки с НБ (9,9%) был зафиксирован хронический сальпингофорит в анамнезе, которого не было ни в одном наблюдении в контрольной группе ($p = 0,0045$).

Согласно имеющимся данным, истинный уровень витамина D в организме отражает сывороточная концентрация 25(OH)D, а не кальцитриола [1,25(OH)2D] (Nguyen Ngoc N. et al, 2022). В ходе проведенного исследования было выявлено, что у пациенток с НБ в первом триместре гестации в сравнении с группой контроля значимо чаще имела место недостаточность витамина D (93,3% против 76,9%, $p = 0,0183$), в том числе его дефицит - уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл (71,6% против 51,3%, $p = 0,0392$).

Результаты, полученные в настоящем исследовании по уровню сывороточного 25(OH)D расходятся с ретроспективными когортными данными (Thiele D.K. et al., 2019). В то же время в исследовании Ferdous S. et al. (2021) подтвержденный дефицит витамина D в сыворотке крови был значимо связан с ранним самопроизвольным прерыванием беременности. В исследовании Afefy N. et al. (2019) продемонстрировано, что при повторных выкидышах недостаточность и дефицит витамина D наблюдались чаще и имели достоверную взаимосвязь ($p < 0,001$).

В ходе выполненного исследования не установлена связь между встречаемостью генотипов гена сосудисто-эндотелиального фактора роста *VEGF* 936 C-T (rs3025039) и НБ в I триместре. Однако данные мировой литературы весьма противоречивы касательно роли гена *VEGF* в патогенезе НБ. В исследовании, проведенном Zhi Z. et al. (2018), высказана точка зрения, что *VEGF* может оказаться новым биомаркером НБ, так как он участвует в регуляции ангиогенеза ворсинок на ранних сроках беременности, и его экспрессия в группе пациенток с НБ ниже, чем в группе контроля. В крупном метаанализе, проведенном Sun Y. et al. (2017), доказано, что два из пяти генетических полиморфизмов *VEGF* 1154 G-A (rs1570360) и 936 C-T (rs3025039) могут служить факторами, отражающими риск привычного невынашивания.

В ходе исследования не было также выявлено взаимосвязи между генотипом *TT* гена *MTHFR* и НБ, не было выявлено ассоциации генотипов *CC* и *TT* гена *MTHFR* $C > T$ [rs1801133] (ОШ₁₋₃ = 1,88; 95% ДИ: 0,514–6,87; ОШ₂₋₃ = 1,09; 95% ДИ: 0,288–4,127; ОШ₁₋₂ = 0,58; 95% ДИ: 0,129–2,609). Установлено, что наибольшие различия между группами наблюдаются по генотипу *TT*, который статистически незначимо чаще встречается в группе контроля по сравнению с первой НБ (10,5% против 6,9%), и по генотипу *CC*, преимущественно встречающимся при первой НБ, причем незначимо чаще по сравнению с контролем (19,0% против 13,2%). В то же время в недавнем исследовании Zarfeshan Fard Y. et al. (2019) была продемонстрирована роль генотипа *TT*

гена *MTHFR C677T* в патогенезе повторных выкидышей, так же, как и в публикации Ahangari N. et al. (2019), где показано, что мутантные аллели *MTHFR C677T* и *A1298C* значительно чаще встречаются у женщин с повторными выкидышами.

Однако, полученные данные оказались созвучны результатам другого исследования, проведенного Blanco-Muñoz J. et al. (2019), в котором также не было обнаружено значимой связи между полиморфизмом *MTHFR 677 CT* и самопроизвольным абортom.

В настоящем исследовании не удалось подтвердить и взаимосвязь между генотипами *AA* и *CC* гена *MTHFR* [rs1801131] с НБ в первом триместре (ОШ₁₋₃ = 0,58; 95% ДИ: 0,213–1,584; ОШ₂₋₃ = 1,02; 95% ДИ: 0,325–3,193; ОШ₁₋₂ = 1,75; 95% ДИ: 0,553–5,559). Это сопоставимо с данными опубликованного исследования Zhu Y. et al. (2018) и исследования, где сравнивали группы пациенток с привычным невынашиванием и без репродуктивных потерь (Ngoc N.N. et al., 2022). Однако генотип *MTHFR C677T* был статистически значимо ассоциирован с ПНБ.

Согласно полученным в исследовании результатам, в изучаемой когорте не прослеживалась взаимосвязь полиморфизмов генотипов *MTRR* с потерей беременности (ОШ₁₋₃ = 0,65; 95% ДИ: 0,245–1,707; ОШ₂₋₃ = 1,35; 95% ДИ: 0,477–3,806; ОШ₁₋₂ = 2,08; 95% ДИ: 0,696–6,232). При этом генотип *AA* преимущественно встречался у пациенток с повторной НБ. Установлено, что наименьшее различие между группами наблюдается по значению *AG*. Данная точка зрения просматривается в работе Nguyen Ngoc N. et al. (2022). Однако, другим автором (Talwar S. et al., 2022), выявлена ассоциация полиморфизма *MTRR 66A > G* с невынашиванием беременности у женщин в азиатской популяции.

В выполненном исследовании не обнаружено прямой корреляции мутации гена *MTR 66 A > G* [rs1805087] с НБ (p₁₋₃ = 0,2685, p₂₋₃ = 0,3528, p₁₋₂ = 0,9524), что противоречит данным Shi X. et al. (2017), однако сопоставимо с результатами Nguyen N. et al. (2022) и Talwar S. et al. (2022).

В то же время для пациенток с НБ в первом триместре гестации (независимо от паритета потерь) установлена взаимосвязь (p < 0,05) между наличием дефицита витамина D и спектром встречаемости изученных полиморфных вариантов гена *VDR* (Таблица 1) и генотипов гена *MTHFR 677 C > T*.

Таблица 1 – Взаимосвязь генотипа *VDR A> G [rs10735810]* и уровня витамина D

Генотип	Уровень 25 (ОН) D								p
	Тяжёлый дефицит		Дефицит		Недостаток		Оптимальный уровень		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Пациентки с НБ (n=60)									0,03*
<i>AA</i>	9	52,9	4	15,4	5	38,5	1	25,0	
<i>AG</i>	7	41,2	18	69,2	5	38,5	2	50,0	
<i>GG</i>	1	5,9	4	15,4	3	23,1	1	25,0	0,16
Пациентки группы контроля (n=39)									
<i>AA</i>	5	62,5	4	33,3	3	27,3	4	44,4	
<i>AG</i>	3	37,5	4	33,3	3	27,3	3	33,3	0,16
<i>GG</i>	0	0,0	4	33,3	5	45,5	2	22,2	

Для других исследованных генов (*VEGFA*, *MTHFR A-C*, *MTR*, *MTRR*) такая связь отсутствует ($p>0,05$).

В ходе исследования не обнаружено взаимосвязи между частотой встречаемости генотипов гена *MTHFR 1298 A> C* и риском развития НБ ($p_{1-2} = 0,7613$, $p_3 = 0,8522$), но обнаружена (Таблица 2) взаимосвязь встречаемости генотипов гена *MTHFR 677 C>T* и тяжелого дефицита витамина D ($p = 0,0180$).

Таблица 2 – Взаимосвязь генотипа *MTHFR 677 C> T [rs1801133]*, *MTHFR 1298 A> C [rs1801131]* и недостаточности витамина D

Генотип	Уровень 25 (ОН) D								p	
	Тяжёлый дефицит		Дефицит		Недостаток		Норма			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Пациентки с НБ (n=60)									0,01*	
<i>MTHFR C> T</i>	<i>CC</i>	4	23,5	14	53,8	5	38,5	4		100,0
	<i>CT</i>	10	58,8	11	42,3	6	46,2	0		0,0
	<i>TT</i>	3	17,6	1	3,8	2	15,4	0	0,0	
Пациентки группы контроля (n=39)									0,17	
<i>MTHFR C> T</i>	<i>CC</i>	2	25,0	5	41,7	5	45,5	6		66,7
	<i>CT</i>	5	62,5	5	41,7	6	54,5	3		33,3
	<i>TT</i>	1	12,5	2	16,7	0	0,0	0	0,0	
Пациентки с НБ (n=60)									0,76	
<i>MTHFR A> C</i>	<i>AA</i>	7	41,2	11	44,0	7	53,8	1		25,0
	<i>AC</i>	6	35,3	12	48,0	4	30,8	2		50,0
	<i>CC</i>	4	23,5	2	8,0	2	15,4	1	25,0	
Пациентки группы контроля (n=39)									0,85	
<i>MTHFR A> C</i>	<i>AA</i>	4	50,0	6	50,0	3	27,3	3		33,3
	<i>AC</i>	3	37,5	4	33,3	5	45,5	5		55,6
	<i>CC</i>	1	12,5	2	16,7	3	27,3	1	11,1	

Возможность стратифицировать пациентку в группу риска по НБ в современных реалиях может упростить работу практикующего врача акушера-гинеколога с помощью экспресс-диагностики.

На основании достижения дерева решений CHAID (Рисунок 2) были выделены рискованные классы, и определено, что самый высокий риск потери беременности в изучаемой когорте формирует интегральное влияние комбинации трех предикторов: курение, расстройства менструации и уровень сывороточного 25(OH)D менее 30 нг/мл.

Для форкастинга персонального риска НБ в зависимости от анамнестических факторов, лабораторных данных и результатов молекулярно-генетического тестирования с помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана следующая прогностическая модель:

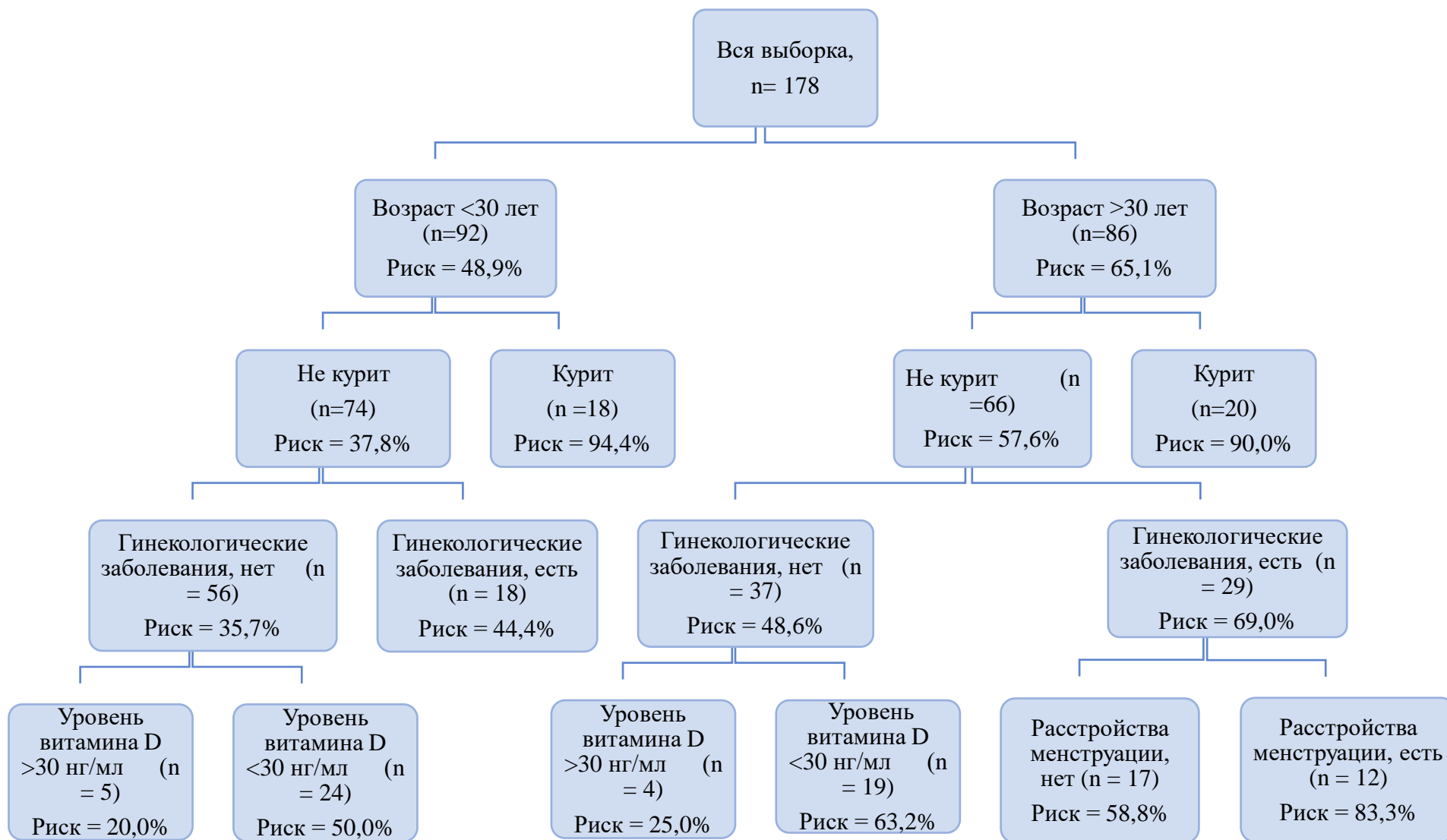


Рисунок 2 – Дерево классификации (CHAID) факторов риска ИБ

$$P = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-1,5 + 2,392 * X_{\text{КУР}} + 1,065 * X_{25 \text{ OH D}} \leq 30 \text{ нг/мл} + 1,095 * X_{\text{ВОЗ}} \geq 33 + 0,933 * X_{\text{GG}} + 1,286 * X_{\text{PM}})))$$

где P – риск НБ (в долях единицы);

Exp – основание натурального логарифма (число Эйлера = 2,71828...);

$X_{\text{КУР}}$ – факт курения: (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{25 \text{ OH D}}$ – витамин D – уровень 25 OH D в сыворотке крови ≤ 30 нг/мл: (0 - выше 30 нг/мл, 1 – равно, или ниже);

$X_{\text{ВОЗ}}$ – возраст ≥ 33 : (полных лет);

X_{GG} – ген *MTR GG*: (0 – отсутствие, 1 – наличие);

X_{PM} – расстройства менструации: N92.0 – обильные и частые менструации при регулярном цикле, N92.6 – нерегулярные менструации неуточненные; N94.4 – первичная дисменорея (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) и имела высокий уровень прогнозного качества. Таким образом, на основе пошагового метода включения факторов риска НБ был получен инструмент прогноза – математическая модель с 5 независимыми предикторами. Наибольший вклад в прогнозирование НБ вносит курение – предиктор, повышающий в среднем риск на 41% при увеличении фактора на одну единицу, а в совокупности может повысить риск более чем на 41% при изменении значений фактора от минимального до максимального своего уровня. Диагностическая точность модели составила 74,5% (чувствительность – 91%, специфичность – 58%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неразвивающаяся беременность остается важной медико-социальной и крайне контрверсионной проблемой репродуктивной медицины. На основании результатов проведенного исследования можно заключить, что недостаточность витамина D является предиктором репродуктивных неудач и биологическим конфаундером риска потери беременности у пациенток изучаемой когорты. Полученные данные позволили обосновать необходимость индивидуального и комплексного предиктивного подхода к ведению пациенток с НБ - репродуктивной потерей в анамнезе. Он должен предусматривать целенаправленную подготовку к беременности, включающую устранение такого управляемого фактора риска, как нутритивный дефицит холекальциферола.

Полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Недостаточность витамина D имеет место у 93,3% пациенток с неразвивающейся беременностью в первом триместре гестации, что в 1,2 раза превышает аналогичный показатель

в группе контроля (76,9%, $p < 0,05$). В ее структуре преобладает лабораторный дефицит - уровень 25(ОН)D менее 20 нг/мл (71,6% против 51,3%, $p < 0,05$). Эта закономерность более выражена в группе женщин с первой неразвивающейся беременностью в анамнезе (80,0% против 51,3%, $p < 0,05$), где у каждой третьей выявляется тяжелый дефицит – уровень 25(ОН)D менее 10 нг/мл (при повторных потерях – 23,3%, в контроле – 20,5%, $p > 0,1$). Независимо от паритета потерь, оптимальный уровень 25(ОН)D наблюдается лишь у 6,7% обследованных (в контроле – 23,1%, $p < 0,05$).

2. Когорту пациенток с неразвивающейся беременностью в первом триместре гестации формируют женщины старше 25 лет (62,3%, в контроле - 45,5%, $p = 0,026$), средний возраст – $31,19 \pm 4,63$ года (в контроле – $29,12 \pm 4,46$ лет, $p < 0,01$). Среди них преобладают ($p < 0,001$) домохозяйки (47,5%) и работницы умственного труда (44,5%). Каждая третья курит (34,6%, в контроле – 3,9%, $p < 0,001$). Хронические экстрагенитальные заболевания имеют 32,6% пациенток изучаемой когорты ($p = 0,7$), при этом женщины с повторными потерями отягощены значимо ($p < 0,05$) больше (48,8%; первая неразвивающаяся беременность – 20,7%, контроль – 29,9%). Независимо от паритета потерь ($p > 0,1$), чаще встречаются болезни системы пищеварения (17,8%) и органов дыхания (8,9%).

3. Пациенток с неразвивающейся беременностью в первом триместре гестации в сравнении с женщинами, родившими доношенных здоровых детей, отличает более высокая частота гинекологических заболеваний в анамнезе (48,5% против 24,7%, $p < 0,01$): обильных менструаций (16,8%, $p < 0,05$), дисменореи (10,9%, $p < 0,01$), нерегулярных менструаций (5,0%, $p < 0,05$) и хронического сальпингофорита (9,9%, (9,9%, $p < 0,01$). Для пациенток с одной неразвивающейся беременностью в анамнезе более характерны ($p < 0,01$) обильные и частые менструации при регулярном цикле (19,0%) и хронический сальпингофорит (10,3%), тогда как для женщин с повторными потерями ($p < 0,05$) – обильные и частые менструации при регулярном цикле (14,0%), дисменорея (13,9%), хронический сальпингофорит (9,3%) и нерегулярные менструации (9,3%, $p < 0,01$).

4. Значимыми для риска неразвивающейся беременности в первом триместре ($p < 0,01$) следует считать такие факторы, как курение (ОШ = 1,95; 95% ДИ: 1,60–2,38); наличие расстройств менструации (ОШ = 1,73; 95% ДИ: 1,39–2,15), возраст старше 33 лет (ОШ = 1,51; 95% ДИ: 1,18–1,93), менархе до 13 лет (ОШ = 1,5; 95% ДИ: 1,17–1,93), социальное положение – домохозяйка (ОШ = 1,5; 95% ДИ: 1,17–1,92), уровень 25(ОН)D < 30 нг/мл (ОШ = 2,09; 95% ДИ: 0,91–4,80; $p = 0,021$).

5. Встречаемость генотипов по исследованным генным полиморфизмам не имеет различий между пациентками с неразвивающейся беременностью и женщинами, родившими доношенных здоровых детей ($p > 0,1$). Из генотипов по полиморфному локусу *VDR rs10735810* среди

пациенток изучаемой когорты наиболее распространены гетерозиготный генотип *AG* (50,5%) и гомозиготный генотип *AA* (31,7%), из генотипов по полиморфизму *MTHFR rs1801131* - гомозиготный генотип *AA* (45,0%) и гетерозиготный генотип *AC* (38,0%). Спектр встречаемости генотипов по локусу *MTHFR rs1801133* у пациенток с неразвивающейся беременностью определяют гомозиготы *CC* (48,5%) и гетерозиготы *CT* (43,6%); по локусу *MTRR rs1801394* - гетерозиготы *AG* (45,5%) и гомозиготы *GG* (31,7%); по полиморфизму *MTR rs1805087* - гомозиготы *AA* (56,4%) и гетерозиготы *AG* (36,6%). По полиморфному локусу *VEGF rs3025039* у пациенток изучаемой когорты преобладает гомозиготный генотип *CC* (79,2%).

6. Не обнаружено взаимосвязи неразвивающейся беременности в первом триместре и встречаемости полиморфных вариантов исследованных генов ($p > 0,1$). Генотип *GG* по гену *VDR* у пациенток с повторными потерями выявляется даже реже, чем в контроле – 14,0% против 23,7% (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 0,738–7,075). Генотип *AA* по гену *MTRR* встречается незначимо чаще у пациенток с повторной неразвивающейся беременностью (27,9%, при первой – 19,0%). Наименьшее различие между группами наблюдается по частоте гетерозиготного генотипа *AG* по гену *MTRR*. Генотип *GG* по гену *MTR* выявляется вдвое чаще у пациенток с первой неразвивающейся беременностью по сравнению с контрольной группой, однако различие не значимо (8,6% против 4,0%). Среди полиморфных вариантов гена *VEGF* генотип *TT* у пациенток с первой неразвивающейся беременностью встречается даже реже, чем в группе контроля (соответственно 3,5% против 7,9%).

7. Для пациенток с неразвивающейся беременностью в первом триместре гестации (независимо от паритета потерь) установлена взаимосвязь ($p < 0,05$) между наличием дефицита витамина D и спектром встречаемости изученных полиморфных вариантов гена *VDR* и генотипов гена *MTHFR 677 C > T*. Для других исследованных генов (*VEGFA*, *MTHFR A-C*, *MTR*, *MTRR*) такая связь отсутствует ($p > 0,05$).

8. Предикторами риска НБ в первом триместре гестации являются курение, расстройства менструации (обильные менструации при регулярном цикле, нерегулярные менструации и дисменорея) и уровень сывороточного 25(ОН)D < 30 нг/мл. Для математического прогнозирования такого риска дополнительно могут быть использованы такие факторы, как как возраст старше 33 лет и наличие полиморфизма *GG* по полиморфному локусу гена *MTR rs1805087*.

Полученные данные позволяют сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. Пациенток, имеющих в анамнезе НБ в первом триместре гестации, следует расценивать как группу риска по наличию недостаточности витамина D, в том числе тяжелого дефицита. Им

следует рекомендовать биохимический скрининг на 25(OH)D для ее верификации на этапе планирования последующей беременности.

2. Дополнительным критерием клинико-анамнестического риска, позволяющим обосновать необходимость скринингового определения сывороточного уровня 25(OH)D у пациенток после НБ в первом триместре, независимо от паритета потерь, следует считать наличие косвенных признаков дисфункции эндометрия (обильные или нерегулярные менструации, дисменорея, хронический сальпингоофорит).

3. При повторных репродуктивных потерях прегравидарная подготовка должна включать отказ от курения, меры по нормализации менструального цикла, результативную коррекцию недостаточности/дефицита витамина D, вплоть до восстановления ее нормативных показателей (целевой уровень 25(OH)D, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями МЗ РФ, не должен быть менее 40 нг/мл).

4. Для объективизации риска ранних репродуктивных потерь и оценки эффективности целенаправленных профилактических мер целесообразно использовать разработанную математическую модель прогноза:

$$P = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-1,5 + 2,392 * X_{\text{Кур}} + 1,065 * X_{25 \text{ OH D} \leq 30 \text{ нг/мл}} + 1,095 * X_{\text{ВОЗ} \geq 33} + 0,933 * X_{\text{GG}} + 1,286 * X_{\text{PM}}))),$$

где P – риск НБ (в долях единицы).

Если оценка риска $\geq 82,65\%$, то с высокой вероятностью ожидаем исход в НБ. Если полученное значение окажется $\leq 82,65\%$, то пациентка не входит в группу риска по НБ. При таком подходе в 91% случаях будет правильно идентифицирован положительный результат и в 58% случаях – верно идентифицирован отрицательный результат.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные выявлению роли нарушений метаболизма витамина D и его генетических детерминант при повторных репродуктивных потерях по триместрам гестации, а также при других акушерских осложнениях и заболеваниях новорожденных.

Отдельное перспективное направление развития науки в этой области - фармакоэкономическое обоснование своевременной обязательной коррекции недостаточности/дефицита витамина D на этапе прекоцепции как критерия «готовности к беременности».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. DNMT1 And DNMT3a gene polymorphisms and early pregnancy loss / A.A. Ahmed, M.M. Azova, F.U. Ramazanova, O.B. Gigani // Russian Journal of Genetics. – 2020. – Т. 56. – С. 379-382. (МЦБ)
2. Dyslipidemia as Predictor of Missed Miscarriage / A.A. Orazmuradov, S.G. Morozov, A.N. Akhmatova [et al.] // International Journal of Biomedicine. 2021;11(4):418-421 (МЦБ)
3. Vitamin D insufficiency as a risk factor for reproductive losses in miscarriage / V. E. Radzinsky, F. U. Ramazanova, M. B. Khamoshina [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2021. – Т. 37. – № sup1. – С. 8-12. (МЦБ)
4. Ассоциация полиморфизма T657C гена SYCP3 с потерей беременности на ранних сроках у женщин русской национальности / А.А. Ахмед, Ф.У. Рамазанова, О.Б. Гигани, М.М. Азова // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18. – № 12. – С. 21-24.
5. Витамин D и его рецепторы в патогенезе акушерских осложнений: современный взгляд на проблему / Ф.У. Рамазанова, М.Б. Хамошина, О.О. Гигани [и соавт.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2020. – Т. 8. – № 3 (29). – С. 75-80. (перечень РУДН)
6. Генетические аспекты патогенеза неразвивающейся беременности: роль витамина D и его рецепторов (обзор литературы) / Ф.У. Рамазанова, М.Б. Хамошина, М.М. Азова [и соавт.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2021. – Т. 9. – № 3 (33). – С. 39-45. (перечень РУДН)
7. Динамика структуры причин госпитализации в нековидный гинекологический стационар до и в период пандемии COVID-19 / М.Б. Хамошина, О.А. Демина, А. Исмаилова [и соавт.] // Оттовские чтения: тезисы III Общеросс. научно-практич. конференции для акушеров-гинекологов. – 2021. – С. 32-33.
8. К вопросу о возможности прогнозирования риска неразвивающейся беременности в I триместре гестации / Ф.У. Рамазанова, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская, Е.Ю. Алейникова // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: тезисы VIII Общеросс. конференц-марафона. – 2022. – С. 47-48.
9. Метаболические особенности пациенток с неразвивающейся беременностью / Х. Халид, А.А. Оразмурадов, С.Г. Морозов, А.Н. Ахматова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2021. – Т. 9. – № Приложение 3 (33). – С. 30-34. (перечень РУДН)
10. Недостаточность витамина D как фактор риска репродуктивных потерь при неразвивающейся беременности / Ф.У. Рамазанова, М.Б. Хамошина, М.С. Тулупова, О.А. Раевская // Тезисы XV Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и VIII Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». – 2021. – С. 115-116.
11. Рамазанова, Ф.У. Недостаточность витамина D как предиктор неудачи при неразвивающейся беременности / Ф.У. Рамазанова, М.Б. Хамошина, А.А. Оразмурадов // Оттовские чтения: тезисы III Общеросс. научно-практич. конференции для акушеров-гинекологов. – 2021. – С. 22-23.

12. Органические кислоты и их метаболиты в прогнозировании перспектив восстановления фертильности после перенесенной неразвивающейся беременности / И.М. Ордянц, О.К. Молчанова, С.С. Барабашева, Ф.У. Рамазанова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2020. – Т. 8. – № Приложение 3 (29). – С. 50-54. (перечень РУДН)

13. Прогестерон: спорные вопросы терапии и профилактики невынашивания и недонашивания беременности / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.С. Тулупова [и соавт.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2019. – Приложение № 3 (25). – С. 74-82. (перечень ВАК)

14. Предусмотреть все сценарии. Что должна включать качественная прегравидарная подготовка? / М.Б. Хамошина, М.С. Тулупова, Т.Н. Бебнева [и соавт.] // Информационный бюллетень. Редакция журнала StatusPraesens. – 2022.

15. Ранние репродуктивные потери и COVID-19: реалии и перспективы / М.Б. Хамошина, И. Аннагул, Ф.У. Рамазанова [и соавт.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2021. – Т. 9. – № Приложение 3 (33). – С. 43-47. (перечень РУДН)

16. Роль полиморфных локусов VDR rs10735810, MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTR rs1805087, MTRR rs1801394, VEGFA rs3025039 в патогенезе неразвивающейся беременности: проспективное когортное исследование / Ф. У. Рамазанова, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.М. Азова [и соавт.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – Т. 29. – № 3. – С. 46-61. (перечень РУДН)

17. Роль колекальциферола в патогенезе синдрома поликистозных яичников / Т. Сафи, М.Р. Оразов, С.Ю. Калинин, Ф.У. Рамазанова // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18. – № 10. – С. 50- 54. (перечень РУДН)

**ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ
ПОСЛЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Рамазанова Фатима Умаровна
(РОССИЯ)

В диссертации выдвинута и подтверждена научная гипотеза о роли недостаточности витамина D в патогенезе ранних репродуктивных потерь при неразвивающейся беременности, в том числе повторной. Показано, что дефицит витамина D является предиктором репродуктивных неудач и биологическим конфаундером потери беременности у пациенток изучаемой когорты. Получены приоритетные сведения о значимости тяжелого дефицита витамина D и гена *MTHFR 677 C> T*, а также дефицита витамина D и гена *VDR* в генезе неразвивающейся беременности. Выявлены предикторы риска неразвивающейся беременности в первом триместре гестации, разработана модель его математического прогноза, которая может быть использована на практике. Научно обоснован комплексный предиктивный подход к обследованию пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе, предусматривающий выявление, коррекцию и профилактику недостаточности витамина D на этапе преконцепции как управляемого фактора акушерского и перинатального риска.

**PREVENTION OF REPEATED REPRODUCTIVE LOSSES
AFTER AN UNDEVELOPED PREGNANCY**

Ramazanova Fatima Umarovna
(RUSSIA)

The thesis put forward and confirmed a scientific hypothesis about the role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of early reproductive losses in missed abortion, including repeated pregnancy. It has been shown that vitamin D deficiency is a predictor of reproductive failures and a biological confounder of pregnancy loss in patients of the studied cohort. Priority information was obtained on the significance of severe vitamin D deficiency and the *MTHFR 677 C> T* gene, as well as vitamin D deficiency and the *VDR* gene in the genesis of missed abortion. Predictors of the risk of missed abortion in the first trimester of gestation have been identified, a model of its mathematical prediction has been developed that can be used in practice. A comprehensive predictive approach to the examination of patients with a history of missed abortion has been scientifically substantiated, providing for the identification, correction and prevention of vitamin D deficiency at the stage of preconception as a controlled factor of obstetric and perinatal risk.