

На правах рукописи

Фролова Наталия Ивановна

**ОСНОВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ И КОНФАУНДЕРЫ  
РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН  
РАННЕГО ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.01 — акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Иркутск – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

заведующая кафедрой акушерства и гинекологии  
педиатрического факультета, ФПК и ППС  
ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России,  
заслуженный врач России,  
доктор медицинских наук, профессор

**Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**

**Официальные оппоненты:**

**Кузнецова Ирина Всеволодовна** – доктор медицинских наук, профессор, Негосударственное образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа», руководитель направления «Гинекологическая эндокринология»

**Соколова Татьяна Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, профессор кафедры

**Крамарский Владимир Александрович** – доктор медицинских наук, доцент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН) 117198, ЮЗАО, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16) и на сайте [www.healthfamily.ru](http://www.healthfamily.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук



**Гребенкина Людмила Анатольевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Проблема сохранения репродуктивного здоровья женщин приобрела особую остроту в России в начале XXI века, что вызвано прогрессирующим снижением демографического резерва и ухудшением показателей здоровья населения страны [Архипова М.П. и др., 2013]. Отчетливая негативная демографическая тенденция зафиксирована с 2017 г.: величина рождаемости стала прогрессивно снижаться при относительно стабильном показателе смертности, составив, 11,5 и 12,4, а в 2018 г. – 10,9 и 12,5 на 1000 человек, что закономерно привело к существенному уменьшению показателя естественного прироста населения страны: 2017 г. – -0,9; 2018 г. – -1,6 на 1000 человек [Росстат, 2019].

По данным государственных статистических отчетов, за период 2009-2018 гг. численность подростков 15-19 лет уменьшилась с 9,65 млн. до 6,82 млн. человек (на 29,5%), что обусловило снижение числа женщин фертильного возраста (по госстатистике 15-49 лет): 2009 г. – 75,33 млн.; 2018 г. – 69,42 млн. человек (на 7,8%). Уменьшение доли женщин репродуктивного возраста в общей структуре населения к 2018 г. во многом можно объяснить изменением характера репродуктивных процессов в России в 90-е годы прошлого столетия. Так, с 1987 г. по 1999 г. общий коэффициент фертильности снизился более чем в два раза: с 68,2 (это был максимальный показатель за предшествующие 40 лет) до 30,9 родившихся на 1000 женщин 15-49 лет [Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012].

За последнее десятилетие в России отмечена существенная деформация модели семьи и общественных приоритетов: прогрессивно снижается количество браков (2010 г. – 8,5; 2018 г. – 6,1 на 1000 человек) при относительно стабильном показателе разводов (2010 г. – 4,3; 2018 г. – 4,0 на 1000 человек), изменяются репродуктивные установки в сторону снижения численности и ценности деторождения, закрепляется стандарт решения проблемы нежелательной беременности путем ее прерывания [Государственный доклад. Министерство труда и социальной защиты РФ, 2016; Росстат, 2019].

В результате перечисленных явлений в 2017 г. произошло наибольшее понижение рождаемости за все годы начала XXI века – на 198422 чел. (-10,5%) [Бабич С.Г., Ярных Э.А., 2018].

В связи со сложившейся в стране неблагоприятной медико-демографической ситуацией, повышение рождаемости и семейных ценностей находится в фокусе особого внимания Президента и Правительства Российской Федерации. В указе Президента от 7 мая 2018 г. №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» национальные проекты «Здравоохранение» и «Демография», запланированные на период с 01.01.2019 г. по 31.12.2024 г., отнесены к приоритетным, имеющим особую социальную и политическую значимость, поскольку призваны, в том числе, решать задачи повышения рождаемости и снижения материнских и плодовых репродуктивных потерь. В условиях прогрессивного снижения численности женщин фертильного возраста, детей и подростков, первоочередной медико-социальной задачей является сбережение репродуктивного здоровья и жизни каждой женщины, сохранение каждой желанной беременности. В концепции демографической политики РФ на период до 2025 г. поставлены глобальные национальные цели: увеличение суммарного показателя рождаемости в 1,5 раза за счет рождения в семьях второго ребенка и последующих детей, снижения материнской и младенческой смертности не менее чем в 2 раза, укрепления репродуктивного здоровья женщин, детей и подростков.

Термин «репродуктивный потенциал» используют в современной научной литературе как основную характеристику воспроизводственных ресурсов населения [Ушакова Г.А., Николаева Л.Б., 2010; Калачикова О.Н., Шабунова А.А., 2015; Низамова Э.И. и др., 2018; Уварова Е.В., 2019], а для оценки его качества изучают в основном соматическое и репродуктивное здоровье, состояние физического и полового развития, репродуктивные установки [Souza J.P. et al., 2012; Сухих Г.Т. и др., 2013; Лещенко Я.А., 2017; Андреева Е.Н. и др., 2019]. В то же время важно исследовать медико-социальные факторы риска репродуктивных нарушений и потерь, учитывать вклад той или иной возрастной группы женщин в показатели рождаемости, проводить анализ репродуктивного потенциала в возрастном аспекте.

По данным официальной статистики, основная демографическая нагрузка в процессах воспроизводства населения России приходится на женщин молодого фертильного возраста 18-35 лет [Росстат, 2018]. Однако с 2006 г. по 2017 г. в стране произошло прогрессивное снижение возрастных коэффициентов рождаемости у женщин до 25 лет (с 112 до 99,6 на 1000 женщин), увеличение в группе 26-29 лет (с 78,4 до 100,1 на 1000 женщин) и значительный рост в возрасте 30-34 лет (с 46,6 до 84,4 на 1000 женщин).

Согласно современным медико-биологическим представлениям, возраст матери оказывает существенное влияние на процессы зачатия и течения процесса гестации [ВОЗ, 2015; Радзинский В.Е., 2016; Chen Y. et al., 2017; Magnus M.C. et al., 2019]. Многочисленными исследованиями убедительно показано, что с увеличением возраста матери повышается риск нарушений фертильности, акушерских и перинатальных осложнений. Данное явление обусловлено тем, что в течение жизни женщины увеличивается распространенность гинекологических и соматических заболеваний, накапливается и суммируется груз отрицательных факторов образа жизни и внешней среды, которые в значительной степени влияют на формирование репродуктивных нарушений, материнских и плодовых потерь [Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012; Oliveira F.C.Jr. et al., 2013; Веропотвелян Н.П., Кодунов Л.А., 2015; Лещенко Я.А., 2017; MacDorman M.F. et al., 2017; Davis N.L. et al., 2017; Ogawa K. et al., 2017; Londero A.P. et al., 2019; Marozio L. et al., 2019]. Эксперты ВОЗ (2016) рекомендуют информировать семейные пары, что после 30 лет снижается вероятность успешных зачатий.

Суммируя мнения современных демографов, медиков и социологов, мы заключаем, что оценка репродуктивного потенциала должна быть всесторонней и многоаспектной, чтобы отражать действие основных факторов, их формирующих, и давать возможность составления прогноза воспроизводства населения. Эта интегративная оценка должна характеризовать медико-демографическую ситуацию с учетом особенностей репродуктивного здоровья, репродуктивных потерь и детерминирующих их факторов. Исходя из этого, рассмотрение её специфики позволит объективно оценить имеющиеся ресурсы возрастной группы 18-35 лет, наиболее активно участвующей в формировании воспроизводственных потенциалов, оптимизировать и разработать систему мер по сохранению репродуктивного здоровья и персонализированной предикции репродуктивных потерь в соответствии с основными требованиями к современной медицине (профилактическая, предсказательная, персонализированная, повышенной степени точности) [Leroy Hood, 2008; Flores M. et al., 2013; Aronson S.J., Rehm H.L., 2015; Milani L. et al., 2015]. Это определяет высокую актуальность темы настоящего исследования.

**Степень разработанности темы.** Несмотря на большое количество исследований в области репродуктивного здоровья, многочисленные источники современной литературы, освещающие возрастной аспект данной проблемы, посвящены, главным образом, изучению репродуктивного здоровья и анализу репродуктивных потерь у матерей юного (до 18 лет) и позднего (старше 35 лет) возраста [Колесникова Л.И. и др., 2013; Oliveira F.C.Jr. et al., 2013, 2014; Баринов С.В. и др., 2016; Бахалова Г.Е., 2016; Ларюшева Т.М., 2017; Ogawa K. et al., 2017; Радзинский В.Е. и др., 2019; Londero A.P. et al., 2019].

По данным Росстата (2018), на современном этапе основная демографическая нагрузка приходится на возрастные группы женщин 20-35-лет, что обосновывает необходимость многоаспектного и глубокого анализа не только количественных, но и качественных характеристик этой доли населения: интегральной оценки состояния репродуктивного здоровья, факторов риска и причин репродуктивных нарушений и потерь.

В настоящее время хорошо изучены и описаны факторы риска развития преэклампсии, ПОНРП, преждевременных родов, выкидышей, как ведущих причин материнских и плодовых репродуктивных потерь [клинические протоколы RCOG, 2010, 2011; ВОЗ, 2011; РОАГ, 2013, 2016; ACOG, 2014, 2015, 2016; 2019; Queensland Clinical Guideline, 2016, 2017; ESHRE, 2017; NICE, 2019]. Однако остаются неясными причины развития этих осложнений у соматически и гинекологически здоровых пациенток молодого фертильного возраста (18-35 лет), не имеющих известных факторов риска этих акушерских и перинатальных осложнений.

Развитие и внедрение в клиническую практику индивидуальной (молекулярной) и предиктивной (предсказательной) медицины, понимание роли эпигенетических факторов в патогенезе заболеваний [Ванюшин Б.Ф., 2013; Cazaly E. et al., 2019] открывают широкие возможности выявления предрасположенности не только к развитию соматической патологии, но и осложнениям беременности [Баранов В.С., 2009; Varua S., Junaid M.A., 2015; Белокриницкая Т.Е. и др., 2019]. Такие индивидуализированные подходы позволят принять определенные организационные и медицинские меры для профилактики развития осложнений, ассоциированных с риском репродуктивных потерь и долгосрочными негативными последствиями для воспроизводственных ресурсов популяции в целом.

Все вышеизложенное определило выбор темы диссертации, ее цель и задачи.

**Цель исследования:** усовершенствовать систему прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у женщин молодого фертильного возраста.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать основные демографические тенденции Забайкальского края с позиций воспроизводства населения, оценить динамику репродуктивного поведения и установок девушек 18-25 лет за 10 лет и выявить определяющие их факторы.

2. Определить структуру гинекологической заболеваемости по результатам профилактических осмотров, первичной обращаемости и причинам госпитализаций в стационар женщин 18-35 лет и выявить факторы риска и конфаундеры демографически значимых гинекологических заболеваний и нарушений.

3. Установить частоту, структуру, основные клинические формы бесплодия у женщин молодого репродуктивного возраста и факторы, их определяющие.

4. Провести сравнительный анализ структуры причин критических акушерских состояний у матерей раннего и позднего детородного возраста.

5. Определить распространенность прекоцепционных факторов риска и генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском репродуктивных потерь (нарушений фолатного обмена *MTHFR-677C>T*, *MTHF-1298A>C*, *MTRR-66A>G*; артериальной гипертензии *AGTR1-1166A>C*, *NO3-894G>C*; тромбофилии *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*), у здоровых женщин молодого фертильного возраста, планирующих беременность.

6. Оценить частоту носительства полиморфных вариантов генов-кандидатов нарушений гемостаза (*FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *PAI-1-6755G>4G*), фолатного обмена (*MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*) и их сочетаний у пациенток с рецидивирующими ранними потерями беременности.

7. Изучить частоту носительства полиморфных вариантов генов, регулирующих сосудистый тонус (*AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *eNO3-786T>C*, *eNOS3-894G>C*, *ADD1-1378G>T*), функцию эндотелия (*CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T*), протромботических генов (*FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*) и их комбинаций у молодых соматически здоровых женщин с тяжелой преэклампсией.

8. Установить наиболее значимые предикторы и определить возможности математического прогнозирования развития ведущих осложнений беременности, связанных с риском материнских репродуктивных потерь в раннем фертильном возрасте.

9. Оптимизировать существующие алгоритмы ведения пациенток с репродуктивно значимыми нарушениями.

**Научная новизна исследования.** Предложена новая научная концепция прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у соматически и гинекологически здоровых женщин молодого фертильного возраста, существенно расширяющая представления об обоснованности персонификации стратегии акушерского и перинатального риска.

Выявлены ключевые конфаундеры осложнений ранних сроков беременности, как одной из ведущих причин госпитализаций в гинекологический стационар пациенток молодого репродуктивного периода: у пациенток 18-25 лет – генитальные инфекции/ИППП при беременности (независимо, проводилось лечение или нет), у женщин 26-35 лет – хирургический аборт в анамнезе.

Впервые при оценке состояния фертильности и распространенности бесплодия в браке среди городских и сельских жительниц Забайкальского края молодого фертильного возраста показано, что показатель бесплодия в регионе больше, чем в РФ, его уровень статистически значимо выше в селах, чем в городах, а частота вторичного бесплодия преобладает во всех субпопуляциях. Получены новые данные о структуре причин и конфаундерах женского бесплодия у женщин 18-35 лет.

Впервые установлено, что к развитию тяжелой преэклампсии у соматически здоровых женщин, не имеющих известных факторов риска осложнения, предрасполагают комбинации двух и более мутантных аллелей генов-кандидатов артериальной гипертензии, наиболее значимыми из которых являются *AGTR1-AGTR1-1166CC AGTR2-1675AA AGT-704CC*; *eNOS3-786CC*; *eNOS3-894TT*, а также их сочетание с мутантным(и) геном(ами) альфа-адудина *ADD1-1378TT*, гуанин-связывающего протеина *GNB3-825TT* или цитохрома P-450 *CYP11B2-304TT* и гетерозиготным носительством генов тромбофилии *FVL-1691GA* (фактор Лейдена) или *FII-20210GA* (протромбина).

Приоритетными являются данные о роли инфекций при беременности, как фактора, детерминирующего реализацию эффектов генов предрасположенности к артериальной гипертензии, у соматически здоровых пациенток с тяжелой преэклампсией без факторов риска её развития.

Получены новые научные данные о предиктивной роли комбинации гетерозиготных вариантов полиморфизма *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* для рецидивирующих ранних потерь беременности у здоровых пациенток, не имеющих известных факторов риска невынашивания в ранние сроки гестации.

Обосновано значение комплексной оценки прекоцепционных факторов риска у соматически и гинекологически здоровых молодых женщин, планирующих беременность, и показано, что наиболее распространенными факторами риска перинатальных и гестационных осложнений являлись алиментарный дефицит фолатов и бессимптомные генитальные инфекции.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** На основании аналитической оценки медико-демографических тенденций в Забайкальском крае за 5 летний период (2014-2018 гг.) установлены ведущие причины значительного снижения рождаемости: уменьшение числа женщин фертильного возраста в группах 20-24 лет и 25-29 лет, имеющих наивысшие возрастные коэффициенты рождаемости; понижение численности и доли сельского населения, характеризующегося более высоким суммарным коэффициентом рождаемости, чем городское; снижение роли семейных ценностей – уменьшение количества заключаемых браков; широким распространением бесплодия.

При проведении комплексной интегральной оценки состояния репродуктивного здоровья женщин молодого фертильного возраста установлены структура и основные конфаундеры репродуктивно-значимых гинекологических заболеваний.

Показана необходимость прекоцепционного обследования женщин молодого фертильного возраста, не имеющих соматической патологии и считающих себя здоровыми. Предложены контрольные листы для информирования пациенток на этапе прегравидарной подготовки.

Разработана анкета для электронного мониторинга бесплодных пар и показана эффективность системы в плане повышения доступности помощи сельскому населению, оптимизации обследования и лечения.

Получены данные фундаментального характера, расширяющие представления о патогенезе тяжелой преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), рецидивирующих ранних потерь беременности, как одних из ведущих причин материнских и плодовых репродуктивных потерь у молодых соматически здоровых пациенток 18-35 лет, которые обосновывают возможность использования выявленных сочетаний полиморфных вариантов генов-кандидатов артериальной гипертензии, нарушений гемостаза, тромбофилии для персонифицированной предикции и оптимизации профилактических и лечебных мероприятий.

Практическому здравоохранению предложены модели прогноза тяжелой преэклампсии и ПОНРП у соматически и гинекологически здоровых пациенток. Показана клиническая эффективность модифицированного алгоритма ведения женщин с бесплодием, который способствует повышению частоты спонтанного наступления беременности и существенно снижает число неудачных попыток ЭКО. Дано обоснование применения новых подходов к первичному цервикальному скринингу пациенток молодого возраста и индивидуального обследования девушек, не участвующих по возрасту в программах скрининга на рак шейки матки, но имеющих факторы риска интраэпителиальных цервикальных поражений. С позиций риск-ориентированного подхода обоснована схема медикаментозного аборта при сроках аменореи до 63 дней с уменьшенной дозой мифепристона в комбинации с сублингвальным приемом мизопростала, которая статистически значимо снижала частоту побочных реакций и не увеличивала количества осложнений.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена в 2011–2018 гг. на базе НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (директор д.м.н., профессор Ю.А. Витковский), клинических баз кафедр акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» (главный врач Е.Н. Агафонова), ГУЗ «Краевая клиническая больница» (главный врач В.А. Шальнёв), НГУЗ ОАО РЖД «Дорожная клиническая больница станции Чита 2» (ныне – ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита», главный врач к.м.н. П.В. Громов); в медицинских организациях г. Читы: ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» (главный врач к.м.н. Л.Ю. Бердицкая), ГУЗ «Краевой диагностический центр» (ныне – ГУЗ «Клинический медицинский центр г. Читы», главный врач Рыкова Н.И.), ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро» (главный врач Е.Н. Киреева), ООО «Реабилитационный центр кинезитерапии» (руководитель – заслуженный врач РФ д.м.н. С.О. Давыдов), ООО «Здоровье Плюс» (директор И.А. Белокриницкая).

Для реализации поставленных задач проведено проспективное и ретроспективное популяционное исследование когорты пациенток молодого фертильного возраста 18-35 лет, проживающих в Забайкальском крае, основные этапы которого включали:

I этап – характеристика репродуктивного потенциала Забайкальского края;

II этап – выявление предикторов и факторов риска репродуктивно значимых гинекологических заболеваний и репродуктивных потерь;

III этап – разработка прогностических моделей ведущих причин критических акушерских состояний;

IV этап – определение путей минимизации риска репродуктивных нарушений.

Клинические методы исследования: опрос, сбор анамнеза, анализ первичной медицинской документации – амбулаторных карт (форма №025/у-04), историй болезни (форма №003/у), индивидуальных карт беременной, родильницы (форма №111/у); обменных карт амбулаторного звена родовспомогательной службы (форма №113/у); историй родов (форма №096/у); историй развития новорожденного (форма №097/у), общий и гинекологический осмотр. Инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование органов малого таза, гистеросальпингография, гистероскопия, лапароскопия, кольпоскопия – по стандартной методике. Лабораторные методы (материалы исследования – венозная кровь, взятая утром натощак из локтевой вены; биотопы влагалища, цервикального канала, эндометрия; образцы клеток и ткани с шейки матки и эндометрия): рутинные клинико-лабораторные методы исследования; иммуноферментный метод исследования гормонов в сыворотке крови, морфологические методы (цитология, гистология); микробиологические (ПЦР, микроскопия), оценка аллельного полиморфизма генов-кандидатов артериальной гипертензии (*ADD1-1378G>T*, *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *eNO3-786T>C*, *eNOS3-894G>C*, *CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T*), нарушений метаболизма фолатов (*MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTRR-66A>G*) и нарушений гемостаза (*FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *PAI-1-675 5G>4G*) с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При обработке первичного материала использовали международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10, 1993).

Для анализа полученных результатов применялись методы математической статистики.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Репродуктивный потенциал Забайкальского края характеризуется низким уровнем репродуктивного здоровья женщин молодого фертильного возраста, несущих основную демографическую нагрузку: 47,7% девушек 18-25 лет имеют гинекологические заболевания, у 46,3% эти заболевания являются репродуктивно значимыми. 68,3% причин госпитализаций в гинекологический стационар пациенток 18-35 лет составляют осложнения ранних сроков беременности, аборт, родов и воспалительные заболевания органов малого таза. Ведущим фактором этих заболеваний у женщин 26-35 лет является хирургический аборт в анамнезе; осложнения ранних сроков беременности у пациенток 18-25 лет ассоциированы с генитальными инфекциями/ИППП при беременности. Указанные факторы формируют высокий показатель частоты бесплодия в браке – 24,9% и преобладание вторичного бесплодия 54,2%, ведущая причина которых – трубно-перитонеальный фактор 44,6%.

2. В популяции женщин молодого фертильного возраста Забайкальского края, считающих себя здоровыми и планирующих беременность, зарегистрирована высокая частота встречаемости мутантного генотипа *MTRR-66GG*. На одну пациентку приходится более двух прекоцепционных факторов риска, ведущими из которых являются алиментарный дефицит фолатов (88,3%); бессимптомные генитальные инфекции (66,0%), что определяет потенциальный риск репродуктивных нарушений, акушерских и перинатальных осложнений.

3. У женщин молодого фертильного возраста выше риск развития акушерских критических состояний «near miss», чем у матерей старше 35 лет. Ведущими причинами «near miss» в порядке ранжирования являются преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром; ПОНРП; кровотечения в родах и послеродовом периоде и септические осложнения; сочетание предлежания и вставания плаценты; аборты, начатые вне лечебного учреждения; материнской летальности – осложнения анестезии и аборты, начатые вне лечебного учреждения. Риск гистерэктомии, определяющей дальнейшее снижение репродуктивного потенциала популяции и долгосрочные демографические потери, значительно выше при критических акушерских состояниях, чем при гинекологических заболеваниях.

4. Рецидивирующие самопроизвольные выкидыши (2 и более) у соматически и гинекологически здоровых пациенток молодого репродуктивного возраста ассоциированы с гетерозиготным генотипом *PAI-1-5G4G*. К повторным выкидышам предрасполагают комбинации гетерозиготных вариантов минорных аллелей *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-675-5G>4G*, наиболее значимые из которых *PAI-1-5G4G/FV-1691GA* и *PAI-1-5G4G/MTHFR-677CT*.

5. Молекулярными предикторами тяжелой преэклампсии у здоровых матерей 18-35 лет без известных факторов риска, являются сочетания двух и более мутантных аллелей генов-кандидатов на артериальную гипертензию (*AGTR1-1166CC*; *AGTR2-1675AA*; *AGT-704CC*; *eNOS3-786CC*; *eNOS3-894TT*), а также их комбинация с мутантным(и) геном(ами) альфа-аддуцина *ADD1-1378TT*, гуанин-связывающего протеина *GNB3-825TT* или цитохрома P-450 *CYP11B2-304TT* и гетерозиготными вариантами генов тромбофилии *FVL-1691GA* (фактор Лейдена) или *FII-20210GA* (протромбина). Клинической реализации эффектов генов-кандидатов способствуют системные и локальные инфекционные процессы во 2-3 триместре беременности.

6. Математическое прогнозирование служит эффективным инструментом выделения контингентов риска тяжелой преэклампсии и ПОНРП у соматически здоровых матерей молодого детородного возраста. Предикторами повышенного риска преэклампсии являются бактериурия, ОРВИ, острый цервиковагинит во 2-3 триместре беременности (специфичность – 76,5%; чувствительность – 89,6%); предикторами ПОНРП – сочетание генотипов *PAI-1-5G4G* с *FV-1691GA* или *MTHFR-677CT*, задержка роста плода, плацентарные нарушения, плод мужского пола, преэклампсия, патология амниона, инфекционные процессы при беременности, табакокурение (специфичность – 82,6%, чувствительность – 77,4%).

7. Разработанные модификации алгоритмов ведения пациенток с бесплодием позволяют повысить доступность медицинской помощи для сельских жительниц в 1,4 раза ( $p=0,001$ ) и улучшить результативность лечения супружеских пар в 1,6 раза ( $p=0,030$ ); в группе пациенток с длительностью бесплодия до 5 лет увеличивают число спонтанных зачатий в 9,8 раза ( $p=0,014$ ), результативность лечения методом ЭКО – в 1,7 раза ( $p=0,040$ ). Усовершенствованный метод медикаментозного прерывания беременности уменьшает частоту побочных реакций в 1,3 раза ( $p=0,001$ ), не повышая числа осложнений и не снижая эффективность.

#### **Степень достоверности и апробации результатов**

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом наблюдений и исследований, выполненных в организациях, имеющих соответствующую лицензию; использованием современных методических приемов, сертифицированного оборудования и реактивов.

Статистический анализ данных выполнен на кафедре высшей математики Забайкальского института железнодорожного транспорта (доцент кафедры к.ф.-м.н. Л.Г. Гомбоев, г. Чита), в Центре БИОСТАТИСТИКА (руководитель к.т.н. В.П. Леонов, г. Томск).

#### **Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих форумах:**

1. Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2012; 2013; 2014; 2015; 2016; 2017; 2018);
2. 15th World Congress of Gynecological Endocrinology (ISGE) (Florence, Italy, 2012);
3. 16-ая Международная научно-практическая конференция «От предположения - к установлению истины» (Кемерово, 2012);
4. III Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2012);
5. Межрегиональная научно-практическая конференция «Факторы, воздействующие на демографическую ситуацию Забайкальского края» (Чита, 2012);
6. XV международная научно-практическая конференция «Молодежь Забайкалья: инновации в технологиях и образовании» (Чита, 2012);
7. World Congress of RCOG (Ливерпуль, Англия, 2013);
8. 15th World Congress on Human Reproduction (Venice, Italy, 2013);
9. 18-th World Congress on Controversies in Gynecology, Infertility (COGI) (Vienna, Austria, 2013);
10. Annual Conference of the Association of Early Pregnancy Units (Leeds, UK, 2013);
11. Международная Молодёжная научно-практическая конференция «Научно-исследовательский и инновационный потенциал молодёжи» (Чита, 2013);
12. Всероссийский научный форум «Мать и дитя» (Москва, 2014; 2016);
13. 15th World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy (London, United Kingdom, 2014);
14. 23<sup>TH</sup> European Congress of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) (Glasgow, Scotland (UK), 2014);
15. 6th Asia Pacific Congress on Controversies in Gynecology, Infertility & Ultrasound (COGI) (Ho Chi Minh City (Saigon), Vietnam, 2014);
16. 20<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Gynecology, Infertility (COGI) (Paris, France, 2014);
17. III Международная конференция Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии» (Иркутск, 2014);
18. 81-ая Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2014);
19. IV международная конференция «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2015);
20. XXI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics (Vancouver, Canada, 2015);
21. 17th Annual Conference of the British Maternal & Fetal Medicine Society (London, UK, 2015);
22. 19-я Международная научно-практическая конференция «Достижения и проблемы репродуктивной медицины» (Кемерово, 2015);
23. Международная молодёжная научно-практическая конференция «Молодёжь Забайкалья: здоровая нация – устойчивое развитие региона» (Чита, 2015);

24. IV-VIII Международная конференция Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии» (Иркутск, Россия, 2015; 2016; 2017; 2018; 2019);
25. 24th European Congress on European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG) (Torino, Italy, 2016);
26. III-й Международный конгресс «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, Россия, 2017);
27. 13th World Congress of Perinatal Medicine (Belgrade, Serbia, 2017);
28. 21-я Международная научно-практическая конференция «Перинатология в Сибири: достижения и проблемы» (Кемерово, 2017);
29. 26th European Congress of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) (Paris, 2018);
30. 26th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI), (London, UK, 2018);
31. 22-я Международная научно-практическая конференция «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2018);
32. 4th World Congress on Recurrent Pregnancy Loss (Jerusalem, Israel, 2019).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС 21 января 2020 г., протокол №7, проблемной комиссии ПК-3 по акушерству и гинекологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ 24 января 2020 г. протокол №2.

#### **Внедрения**

Федеральный уровень внедрения: результаты настоящего исследования включены в клинические рекомендации (протоколы) РОАГ «Медикаментозное прерывание беременности» (утверждены информационным письмом МЗ РФ 15 октября 2015 № 15-4/10/2-6120) и «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» (утверждены информационным письмом МЗ РФ 02 ноября 2017 г № 15-4/10/2-7676).

Региональный уровень внедрения: результаты исследования вошли в клинические рекомендации «Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин», утвержденные Забайкальской Медицинской Палатой и Минздравом Забайкальского края (приказ №833/р от 18 июня 2018 г.); внедрены в практику ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» и отделения оперативной гинекологии НГУЗ ОАО РЖД «Дорожная клиническая больница ст. Чита-2». Теоретические положения исследования включены в программу лекций и практических занятий на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС и кафедре нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

**Личное участие автора.** Личный вклад автора состоит в проведении информационно-патентного поиска, планировании дизайна и этапов исследования, непосредственном участии в получении исходных данных, курации пациенток с преэклампсией, ПОНРП, рецидивирующими ранними потерями беременности, бесплодием, систематизации и научном анализе полученных результатов, подготовке основных публикаций и докладов по выполненной работе, оформлении текста докторской диссертации, формулировке выводов и положений, выносимых на защиту.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 288 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 42 рисунками и 59 таблицами. Библиографический указатель включает 513 источников, из них 215 отечественных и 298 зарубежных авторов.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 70 работ, из них 41 – в научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации; 7 – в журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science; 3 монографии; 10 статей и тезисов на иностранном языке зарубежом. Индекс Хирша автора в РИНЦ равен 8.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Этапы, дизайн и объекты исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Этапы, задачи, дизайн исследования и количество наблюдений

Этап исследования	Задачи	Дизайн, количество наблюдений
<b>I этап</b> <b>Характеристика репродуктивного потенциала Забайкальского края</b>	Анализ динамики основных демографических показателей за 2014-2018 гг.	Ретроспективный анализ
	Оценка динамики показателей, характеризующих гендерное поведение и репродуктивные установки девушек 18-25 лет за 10 лет	Поперечное исследование основных этнических групп Забайкальского края: бурятской (n=209) и русской (n=207)
	Анализ распространенности и структуры гинекологических заболеваний и ведущих конфаундеров их развития	Поперечное исследование По данным профилактического осмотра (n=216)
		Ретроспективное исследование. По причинам госпитализаций (n=1000), по первичной обращаемости в медицинские организации амбулаторного звена (женские консультации, краевой диагностический центр и частные медицинские центры) (n=1000)
	Оценка популяции женщин 18-35 лет по категориям фертильности (ВОЗ, 1997), распространенности и структуры бесплодия	Популяционное исследование методом случайной выборки с использованием генератора случайных чисел (n=2932)
Углубленное комплексное клинко-лабораторное обследование инфертильных пациенток (n=370)		
<b>II этап</b> <b>Факторы риска и предикторы репродуктивно значимых гинекологических заболеваний и репродуктивных потерь</b>	Выявление конфаундинг-факторов папилломавирусной инфекции и цервикальной дисплазии	Одномоментное сравнительное исследование двух групп пациенток: с ВПЧ-ВКР (основная группа, n=141) и ВПЧ-негативных женщин (группа сравнения, n=145)
	Выявление медико-социальных факторов риска, расчет долгосрочных демографических потерь от гистерэктомий	Ретроспективное исследование за 2013-2017 гг. Пациентки 18-35 лет, перенесшие экстренные и плановые гистерэктомии (n=140). Статистический анализ демографических потерь
	Характеристика факторов риска венозных тромботических осложнений	Ретроспективное исследование за 2013-2017 гг. Пациентки 18-35 лет, перенесшие впервые возникшие венозные тромбозы и эмболии (n=106)

	Анализ структуры причин критических акушерских состояний (near miss) и материнской смертности (МС) в возрастном аспекте	Ретроспективное исследование за 2014-2018 гг. случаев «near miss» (n=112) и МС (n=20)
	Преконцепционная оценка факторов риска	Поперечное исследование. Женщины, планирующие беременность в возрасте 19-35 лет (n=403)
	Исследование распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском осложнений беременности и репродуктивных потерь	Поперечное исследование. Женщины, планирующие беременность в возрасте 19-35 лет (n=130)
	Выявление молекулярно-генетических предикторов повторных самопроизвольных выкидышей в ранние сроки гестации	Исследование «случай-контроль». Пациентки с анамнезом 2-5 спонтанных выкидышей с исключенными известными причинами повторных выкидышей (протокол выкидыш) (n=50) и контрольная группа женщин, не имевших в прошлом спонтанных выкидышей, преждевременных родов, потерь плода, преэклампсии/эклампсии и других акушерских осложнений (n=50)
	Выявление молекулярно-генетических предикторов тяжелой преэклампсии	Исследование «случай-контроль». Молодые первородящие соматически здоровые женщины без отягощенного акушерского анамнеза и вредных привычек в возрасте 20-35 лет с тяжелой преэклампсией (n=100) и неосложненной беременностью (n=100)
	Оценка факторов риска развития тяжелой преэклампсии	Исследование «случай-контроль». Женщины-носители генетических полиморфизмов <i>AGTR1-1166CC</i> , <i>NOS3-894TT</i> или их сочетаний, идентифицированные на предыдущем этапе, сопоставимые по медико-биологическим параметрам: с тяжелой преэклампсией (n=50) и неосложненной беременностью (n=50)
<b>III этап</b> <b>Прогностические модели ведущих причин критических акушерских состояний</b>	Разработка модели прогнозирования тяжелой преэклампсии	Логистический регрессионный анализ с оценкой диагностической значимости построенной модели по ROC-кривой (n=100)
	Разработка модели прогнозирования ПОНРП	Логистический регрессионный анализ с оценкой диагностической значимости построенной модели по ROC-кривой (n=112)

<b>IV этап. Определение путей минимизации риска репродуктивных нарушений</b>	Повышение безопасности медикаментозного прерывания беременности	Проспективное исследование (2012-2013 гг.). Женщины 18-35 лет (n=1728)
	Усовершенствование методов выявления ВПЧ-ВКР и лечения предраковых заболеваний шейки матки, как факторов риска репродуктивных нарушений	Проспективное когортное исследование (январь 2014 – март 2016 гг.). Сексуально активные женщины 18-35 лет с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с ВПЧ-ВКР (n=94)
	Минимизация осложнений и рисков репродуктивных потерь, связанных с гормональной контрацепцией	Проспективное исследование (2013-2014 гг.). Женщины молодого репродуктивного возраста, нуждающиеся в контрацепции (n=85)
	Повышение эффективности мониторинга и лечения пациенток с бесплодием	Ретроспективный анализ электронного анкетирования бесплодных пар (n=1616) и верифицированных причин бесплодия у пациенток, вошедших в регистр «ПредЭКО» (n=455) за период с 01.07.2017 г. по 01.09.2018 г.
		Проспективное сравнительное исследование эффективности физиотерапевтических факторов в лечении женского бесплодия (n=118)
	Преодоление риска гистерэктомии при миоме матки	Проспективное долгосрочное исследование (5 лет) эффективности ЭМА и восстановления репродуктивной функции у пациенток 26-35 лет с миомой матки (n=18)
Снижение риска осложнений беременности для матери и плода, связанных с нарушениями фолатного обмена	Ретроспективный анализ по типу «случай-контроль» пациенток получавших (n=75) и не получавших (n=75) нутриционную поддержку в периконцепционном и гестационном периоде	

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ основных демографических показателей, влияющих на воспроизводство населения Забайкальского края, выявил устойчивые тенденции, определяющие снижение рождаемости: 1) уменьшение числа женщин фертильного возраста в возрастных группах, которые дают наибольшее количество рождений (20-24 лет; 25-29 лет); 2) основную демографическую нагрузку выполняют женщины в возрасте 20-29 лет; 3) увеличение возраста рождения женщиной первого ребенка; 4) снижение численности и доли сельского населения, у которого в настоящее время суммарный коэффициент рождаемости выше, чем городского; 5) снижение показателя количества браков на 1000 человек населения. Указанные тенденции характерны и в целом для Российской Федерации [Росстат, 2019], что позволило приступить к реализации основной цели нашего исследования на примере Забайкальского края.

На первом этапе исследования мы изучили состояние репродуктивного здоровья у девушек 18-25 лет, характерной чертой которых, как в Забайкальском крае, так в России и в

других экономически развитых странах мира, стало откладывание деторождения на более поздний возрастной период [Лещенко Я.А., 2017; Behboudi-Gandevani S. et al., 2018; Калинина Е.А. и др., 2019;], поскольку известно, чем длительнее период течения гинекологических заболеваний, тем выраженнее морфо-функциональные изменения и неблагоприятнее репродуктивный прогноз [GBD 2017 Population and Fertility Collaborators, 2017; von Wolff M. et al., 2019].

По данным профилактического осмотра установлено, что гинекологические заболевания и нарушения имели 47,7% (95% ДИ: 43,8-50,9) девушек 18-25 лет, на одну из них пришлось  $0,6 \pm 0,1$ , сочетание двух нозологий было у 7,4% (95% ДИ: 7,1-7,7).

Анализ причин первичной обращаемости к врачу акушеру-гинекологу первичной медико-санитарной помощи выявил, что у 46,3% (95% ДИ: 44,8-47,4) девушек 18-25 лет были гинекологические заболевания, которые в настоящем или в будущем могут быть потенциальной причиной репродуктивных нарушений (Таблица 2).

Таблица 2 – Репродуктивно-значимые гинекологические заболевания и нарушения (n=1000)

№	Код по МКБ-10	Нозология	Абс.	%	Уровень значимости (z-критерий)
1	N88	Заболевания шейки матки	178	17,8	$p_{1-2-10}=0,00001^*$
2	N70-70.9	Острое воспаление придатков матки	65	6,5	$p_{2-3-4}=0,699$
3	N91-94.9	Нарушения менструального цикла	61	6,1	$p_{2-5-10}=0,00001^*$
4	O04.9.	Прерывание нежеланной беременности	57	5,7	$p_{3-4}=0,691$
5	N97	Женское бесплодие	28	2,8	$p_{3-5-10}=0,0001^*$
6	E28.2	СПКЯ	21	2,1	$p_{4-10}=0,00001^*$
7	N80	Наружный эндометриоз	19	1,9	$p_{5-6}=0,303$
8	E22.1	Гиперпролактинемия	18	1,8	$p_{5-7}=0,270$
9	N83.2	Кисты яичников	14	1,4	$p_{5-8}=0,172$
10	D25	Миома матки	2	0,2	$p_{5-9}=0,040$
					$p_{5-10}=0,0001^*$
					$p_{6-7}=0,872$
					$p_{6-8}=0,743$
					$p_{6-9}=0,300$
					$p_{6-10}=0,0001^*$
					$p_{7-8}=0,867$
					$p_{7-9}=0,467$
					$p_{7-10}=0,0001^*$
					$p_{8-9}=0,589$
					$p_{8-10}=0,0001^*$
					$p_{9-10}=0,006^*$
		Итого	463	46,3	$p=0,0001$

Примечания (здесь и далее): \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Риск госпитализации в связи с возникновением гинекологического заболевания выше у пациенток в возрасте 18-25 лет, чем у женщин 26-35 лет (57,6% и 42,4% соответственно;  $\chi^2=46,2$ ,  $p < 0,001$ ; ОШ=1,85; 95% ДИ: 1,55-2,20).

Наиболее распространенные причины госпитализаций в гинекологический стационар были связаны с беременностями и их осложнениями: первое место заняло прерывание беременности в I-II триместрах гестации (МКБ-10 O03 самопроизвольный выкидыш; МКБ-10 O02.0 неразвивающаяся беременность) – 23,2%; второе – угрожающий/начавшийся выкидыш до

22 недель гестации (МКБ-10 O20.0) – 19,2%; третье – обострение хронического воспалительного заболевания органов малого таза (МКБ-10 N70-N77) – 9,7%; четвертое – осложнения аборт – 8,9%; пятое – осложнения послеродового периода (эндометрит; гематометра; осложнения со стороны ран промежности и передней брюшной стенки) (МКБ-10 N85-N92) – 8,2%.

Осложнения ранних сроков беременности в целом составили в структуре – 50,3% и продемонстрировали максимальный уровень значимости ( $p=0,00001$ ). Их основными конфаундерами у пациенток 18-25 лет были генитальные инфекции/ИППП при беременности (независимо, проводилось лечение или нет) (69,2%; ОШ=2,88; 95% ДИ: 1,87–4,43;  $p\chi^2<0,001$ ); в группе 26-35 лет подобная взаимосвязь отсутствовала (13,0%; ОШ=0,02; 95% ДИ: 0,02–0,03).

Ведущие причины госпитализаций в стационар пациенток 26-35 лет – осложнения ранних сроков беременности, абортов, родов и воспалительные заболевания органов малого таза, конфаундинг-факторами которых были 2 и более хирургических аборта в анамнезе (52,7%;  $p\chi^2<0,001$ ; ОШ=16,75; 95% ДИ: 8,87-31,63), в группе 18-25 лет такой ассоциации не выявлено (6,2%; ОШ=0,06; ДИ 0,03–0,11).

**Конфаундеры репродуктивно-значимых гинекологических заболеваний.** Неблагоприятной тенденцией современности является прогрессивное увеличение распространенности заболеваний шейки матки, в том числе неоплазий, у женщин раннего фертильного возраста [Каприн А.Д. и др., 2018; HPV Information Centre, 2019]. Хронический цервицит (МКБ-10 N72) был наиболее распространенным заболеванием, выявленным нами при профосмотре молодых женщин (Таблица 2). Известно, что при хроническом цервиците поражается и эндометрий с возникновением хронического эндометрита, который является причиной нарушений менструального цикла, бесплодия, невынашивания беременности [Унанян А.Л. и др., 2013; Kroon S.J. et al., 2018]. С помощью корреляционного анализа Спирмена мы выявили высокую значимость в развитии хронических цервицитов следующих факторов (представлены в порядке ранжирования): возраст начала половой жизни ( $Z=0,714$ ;  $p<0,001$ ), длительность периода сексуальной активности 5 лет и более ( $Z=0,697$ ;  $p<0,001$ ), количество половых партнеров более 2-х ( $Z=0,523$ ;  $p<0,001$ ), генитальные инфекции ( $Z=0,483$ ;  $p<0,001$ ), хирургический аборт в анамнезе ( $Z=0,453$ ;  $p<0,001$ ), отказ от использования презерватива ( $Z=0,380$ ;  $p<0,001$ ), воспалительные заболевания придатков матки ( $Z=0,329$ ;  $p<0,001$ ).

Доказано, что основным триггером канцерогенеза шейки матки является ВПЧ [Bosch F.X. et al., 2013]. Помимо онкологического аспекта проблемы особо отметим, что у женщин с ВПЧ-инфекцией повышен риск невынашивания в разные сроки беременности, т.е. увеличивается вероятность и эмбриофетальных репродуктивных потерь [Xiong Y.Q. et al., 2018; Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б., 2019; Aldhous M.C. et al., 2019].

Конфаундинг-факторы ПВИ и SIL шейки матки изучены в поперечном исследовании двух групп сексуально активных женщин раннего репродуктивного возраста: 141 пациентка, инфицированная ВПЧ-ВКР, и 145 ВПЧ-негативных женщин. Обнаружено повышение риска преждевременных родов при наличии у матери ВПЧ-ВКР – 8,5% vs 1,3% (ОШ=6,65; 95% ДИ: 1,47-30,28;  $p\chi^2=0,006$ ).

Установлена статистически значимая ассоциативная связь между ВПЧ-ВКР и использованием КОК в течение 5 лет и более, хроническим тонзиллитом; частыми острыми респираторными инфекциями; курением; хроническим пиелонефритом; молодым возрастом (особенно 20–26 лет); отказом от использования презерватива (Таблица 3). Более одного фактора риска выявлено у 44,7% (95% ДИ: 39,5-50,9%) ВПЧ-ВКР-инфицированных.

Таблица 3 – Факторы риска ВПЧ-ВКР-инфицирования пациенток 18-35 лет, n (%)

Факторы риска	ВПЧ-ВКР(+) (n=141)	ВПЧ-ВКР(-) (n=145)	$\chi^2$ , p	ОШ (95% ДИ)
Хронический тонзиллит	18 (12,8)	4 (2,8)	10,1; 0,002*	6,93 (1,99–24,08)*
Хроническая железодефицитная анемия	3 (2,1)	1 (0,7)	1,1; 0,301	3,13 (0,32–30,46)
Хронический пиелонефрит	21 (14,9)	7 (4,8)	8,2; 0,004*	3,45 (1,42–8,40)*
Частые острые респираторные инфекции	39 (27,7)	11 (7,6)	20,0; 0,001*	4,65 (2,27–9,54)*
Курение	60 (42,6)	21 (14,5)	27,8; 0,001*	4,37 (2,47–7,74)*
Возраст 20–26 лет	53 (37,6)	35 (24,1)	6,1; 0,014*	1,89 (1,14–3,15)*
Использование КОК в течение 5 лет и более	15 (10,6)	1 (0,7)	13,4; 0,001*	17,28 (2,25–132,68)*
Отказ от использования презерватива	75 (53,2)	53 (36,6)	8,0; 0,005*	1,97 (1,23–3,17)*
Нерегулярное использование презерватива	66 (46,8)	92 (63,5)	8,0; 0,005*	0,51 (0,32–0,81)
Начало половой жизни до 18 лет	28 (19,9)	27 (18,6)	0,1; 0,791	1,08 (0,60–1,95)
3 и более половых партнеров	43 (30,5)	46 (31,7)	0,1; 0,823	0,94 (0,57–1,56)

Примечание (здесь и далее):

ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

Колонизация генитального тракта условно-патогенными (титр  $>10^4$ ) и патогенными микроорганизмами ассоциирована с повышенным риском ПВИ (ОШ=7,10; 95% ДИ: 3,67–13,74) (Таблица 4). Ко-инфицирование 16, 18, 33 типами ВПЧ-ВКР, *S. Trachomatis*, CMV, HSV-2 выявлено только у пациенток с HSIL и может претендовать на роль предиктора интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени.

Установлены ведущие факторы риска воспалительных заболеваний органов малого таза, которые заняли второе место в структуре показаний к госпитализации после осложнений ранних сроков беременности: аборты в анамнезе ( $Z=3,891$ ;  $p<0,001$ ), внутриматочная контрацепция ( $Z=3,001$ ;  $p=0,003$ ), ранний возраст сексуального дебюта ( $Z=2,535$ ;  $p=0,011$ ), отказ от использования презерватива ( $Z=2,225$ ;  $p=0,027$ ), более двух половых партнеров ( $Z=2,11$ ;  $p=0,035$ ), генитальные инфекции в анамнезе ( $Z=2,067$ ;  $p=0,039$ ).

В структуре расстройств менструального цикла в заявленной группе женщин преобладала дисменорея (38,8%) (МКБ-10 N94), на втором месте была олигоменорея (26,3%) (МКБ-10 N91.5), на третьем – АМК (22,3%) (МКБ-10 N93.9), с одинаковой частотой зарегистрированы полименорея (МКБ-10 (N92.0, N92.1) и аменорея (МКБ-10 N91.1) (по 5,8%).

Таблица 4 – Частота встречаемости условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и интраэпителиальных поражений шейки матки у обследованных пациенток, n (%)

Выявленные агенты/патологии	ВПЧ-ВКР(+) (n=141)	ВПЧ-ВКР(-) (n=145)	$\chi^2$ , p	ОШ (95% ДИ)
<b>Условно-патогенные микроорганизмы (&gt; 10<sup>4</sup>):</b>	<b>58 (41,1)</b>	<b>13 (9,0)</b>	<b>13,8; 0,001*</b>	<b>7,10 (3,67–13,74)*</b>
Candida albicans	33 (23,4)	3 (2,1)	29,6; ,001*	14,46 (4,32–48,41)*
Gardnerella vaginalis	20 (14,2)	4 (2,8)	12,1; 0,001*	5,83 (1,94–17,52)*
Ureaplasma urealyticum	21 (14,9)	6 (4,1)	9, 7; 0,002*	3,60 (1,09–5,87)*
<b>Патогенные микроорганизмы:</b>	<b>21 (14,9)</b>	<b>9 (6,2)</b>	<b>5,8; 0,017*</b>	<b>2,64 (1,17–6,00)*</b>
Chlamydia trachomatis	9 (6,4)	3 (2,1)	3,3; 0,069	3,23 (0,86–12,18)*
Cytomegalovirus (CMV)	6 (4,3)	2 (1,4)	2,2; 0,140	3,18 (0,63–16,02)*
Herpes Simplex Virus (HSV) 2	6 (4,3)	1 (0,7)	3,8; 0,051	6,40 (0,76–53,76)*
Trichomonas vaginalis	–	3 (2,1)	–	–
<b>Squamous intraepithelial lesion (SIL):</b>	<b>7 (5,0)</b>	<b>1 (0,7)</b>	<b>4,8; 0,029*</b>	<b>7,52 (0,91–61,95)*</b>
High-grade SIL	2 (1,4)	–	–	–
Low-grade SIL	5 (3,6)	1 (0,7)	2,8; 0,092	5,29 (0,61–45,90)*

Мы установили факторы риска репродуктивно-значимых НМЦ. Для олигоменореи это были: ожирение ( $\chi^2=11,57$ ;  $p=0,001$ ); дисфункция щитовидной железы ( $\chi^2=8,43$ ;  $p=0,005$ ); частые простудные заболевания ( $\chi^2=7,94$ ;  $p=0,005$ ); хронические заболевания лор-органов с частыми обострениями (гаймориты, отиты, тонзиллиты) ( $\chi^2=7,02$ ;  $p=0,018$ ); масса тела при рождении > 4000 г ( $\chi^2=5,23$ ;  $p=0,012$ ). Сходные факторы риска обнаружены для аменореи: заболевания щитовидной железы с нарушением функции ( $\chi^2=26,70$ ;  $p=0,001$ ), ожирение ( $\chi^2=14,11$ ;  $p=0,001$ ), дефицит массы тела ( $\chi^2=9,12$ ;  $p=0,003$ ), хронические лор-заболевания с частыми обострениями ( $\chi^2=8,91$ ;  $p=0,003$ ), частые простудные заболевания ( $\chi^2=5,10$ ;  $p=0,002$ ). Факторами риска развития АМК явились: ожирение ( $\chi^2=13,80$ ;  $p=0,001$ ), хронические заболевания лор-органов с частыми обострениями ( $\chi^2=4,48$ ;  $p=0,034$ ), частые простудные заболевания ( $\chi^2=4,06$ ;  $p=0,044$ ), вегетососудистая дистония ( $\chi^2=3,93$ ;  $p=0,048$ ).

Повторяющейся переменной, взаимосвязанной с наиболее распространенными репродуктивно-значимыми гинекологическими заболеваниями у женщин молодого детородного возраста, был «хирургический аборт в анамнезе», который продемонстрировал наиболее сильную прямую связь с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Далее в порядке ранжирования следовали прямые связи с незавершенным медикаментозным абортом, спонтанными выкидышами при последующих беременностях, вторичным бесплодием и осложнениями послеродового периода (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Взаимосвязи хирургического аборта в анамнезе и гинекологических заболеваний

Таким образом, структуру гинекологической заболеваемости женщин 18-35 лет определяют их сексуальное поведение риска, низкий уровень репродуктивного образования и отсутствие ответственного отношения к своему здоровью. Наиболее распространенные заболевания (воспалительные заболевания шейки матки и органов малого таза, осложнения беременности) являются репродуктивно-значимыми, что создает реальную угрозу, как индивидуальному женскому здоровью с долгосрочными последствиями, так и демографическому потенциалу популяции в целом.

**Эпидемиология и структура бесплодия у женщин молодого репродуктивного возраста.** Для оценки качества воспроизводственных ресурсов большое значение отводится изучению эпидемиологии бесплодия в отдельных регионах и странах [Руководство ВОЗ, 1997; Филиппов О.С., 1999; Кузьменко Е.Т., 2008; Устинова Т.А. и др., 2010; Bushnik T. et al., 2012; Chandra A. et al., 2013; Zhang H. et al., 2014; Даржаев З.Ю., 2017; Elhussein O.G. et al., 2019].

Объектом популяционного исследования для определения частоты бесплодия в Забайкальском крае при активном выявлении явились 2932 женщины 18-35 лет (975 жительниц города и 1857 села). В ходе исследования все респондентки были разделены на пять категорий в соответствии с классификационным алгоритмом ВОЗ [Филиппов О.С., 1999]: 1) фертильные – женщины, имевшие беременность в течение текущего года или продолжающие сохранять беременность в данное время; 2) предполагаемо фертильные – женщины, имевшие в анамнезе беременность более 1 года назад; 3) первично бесплодные – женщины, в анамнезе которых не было беременности, несмотря на регулярные половые контакты в течение года при условии отсутствия использования методов контрацепции; 4) вторично бесплодные – бесплодные женщины с наличием беременности в анамнезе; 5) с неизвестной фертильностью – женщины с отсутствием беременности в анамнезе вследствие использования методов контрацепции, и/или при условии нерегулярных половых контактов.

Установлено, что частота бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае, существенно превышает критический уровень 15%, установленный ВОЗ [Руководство ВОЗ, 1997], и составляет 24,9% (95% ДИ: 23,9-25,8) (в городе – 22,3%; 95% ДИ: 21,3-23,3; в сельской местности – 25,8%; 95% ДИ: 23,9-27,7;  $\chi^2=4,3$ ;  $p=0,038$ ).

Подобное по дизайну исследование, проведенное в популяции женщин 18-45 лет в географически смежной и социально-экономически сходной Республике Бурятия, выявило аналогичные показатели распространенности бесплодия – 21-24,7% [Даржаев З.Ю., 2017], а зарубежные авторы приводят несколько большие величины – 31,1% [Polis C.B. et al., 2017].

Частота вторичного бесплодия у женщин заявленной нами группы была существенно выше, чем первичного: 54,2% (95% ДИ: 49,8-58,5) vs 45,8% (95% ДИ: 43,9-47,6%),  $p\chi^2=0,002$ . Современные популяционные отечественные и зарубежные исследования также заключают о преобладании вторичной инфертильности [Даржаев З.Ю., 2017; Polis С.В. et al., 2017].

В соответствии с классификацией ВОЗ к группе «фертильные» отнесены 22,2% (95% ДИ: 18,6-25,6%) опрошенных женщин; «предполагаемо фертильные» – 32,2% (95% ДИ: 19,6-34,8%); «первично бесплодные» – 11,4% (95% ДИ: 5,4-16,4%); «вторично бесплодные» – 13,5% (95% ДИ: 8,9-18,1%); «с неизвестной фертильностью» – 20,6% (95% ДИ: 17,1-24,2%).

В субпопуляциях женщин, проживающих в городе и сельской местности, не выявлено статистически значимых различий в удельном весе фертильных ( $p\chi^2=0,258$ ); предполагаемо фертильных ( $p\chi^2=0,219$ ) и первично бесплодных ( $p\chi^2=0,899$ ). Среди жительниц села было больше пациенток с вторичным бесплодием 14,4% (95% ДИ: 13,6-15,2) vs 11,2% (95% ДИ: 9,3-13,0),  $p\chi^2=0,026$ , что может быть объяснено их меньшими возможностями в обследовании и своевременном лечении. Городские женщины чаще имели неустановленную фертильность 23,5% (95% ДИ: 17,8-29,2) vs 19,3% (95% ДИ: 14,6-24,0),  $p\chi^2=0,001$ , обусловленную, на наш взгляд, их большей комплаентностью к надежным методам контрацепции (Рисунок 2).

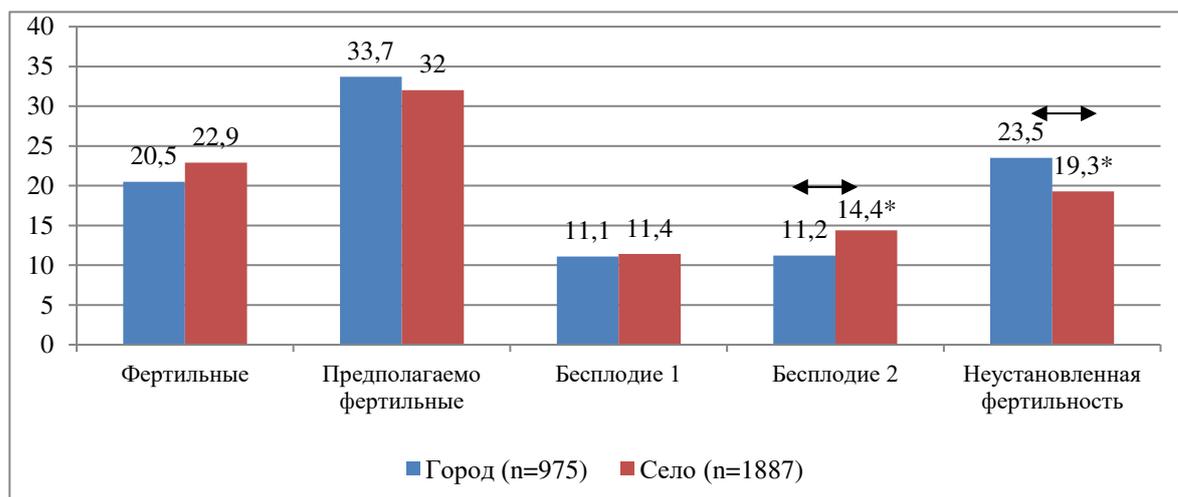


Рисунок 2 – Распределение жительниц города и села по группам фертильности (%)

Выявлен важный медико-демографический аспект проблемы бесплодия в Забайкальском крае: 44,0% (95% ДИ: 42,3-45,7) женщин, отнесенных к категории ВОЗ «первично бесплодные» и «вторично бесплодные», не планируют беременность, а потому не обследуются и не лечатся. «Добровольно бесплодных» пациенток зарегистрировано меньше в Иркутской области (40,3%) и в Кузбассе (32,9%) [Кузьменко Е.Т., 2008; Устинова Т.А., 2010]. Более высокий показатель, установленный нами, закономерен и обусловлен более молодым возрастом обследованных женщин и их откладыванием деторождения в связи со стремлением получить образование, сделать карьеру и пр. [Фролова Н.И. и др., 2014; Гурко А.М., 2016; Лещенко Я.А., 2017]. Такая модель репродуктивного поведения характерна для современных женщин многих стран мира [Bushnik T. et al., 2012; Behboudi-Gandevani S. et al., 2018], при этом показано, чем длительнее период инфертильности, тем неблагоприятнее прогноз [Swift В.Е., Liu К.Е., 2014; Malacova E. et al., 2015]. Данные факты следует учитывать при реализации программ репродуктивного образования и полноценно информировать женщин о необходимости своевременного обращения по поводу бесплодия.

Структура причин бесплодия изучена на основании комплексного клинико-лабораторного обследования 370 пациенток 21-35 лет, состоящих в бесплодном браке и желающих иметь детей, из них 200 (54,1%) были жительницами города, 170 (45,9%) – села ( $\chi^2=4,87$ ;  $p=0,028$ ).

Первое место по частоте занял трубно-перитонеальный фактор 44,6% (95% ДИ: 39,0-50,4%, уровень значимости  $p=0,001$ ), встречающийся чаще при вторичной стерильности (65,3% vs 34,6%,  $p<0,001$ ) и имеющий ассоциативную связь с наличием в анамнезе искусственного аборта (ОШ=3,61; 95% ДИ 2,01-6,46) (Таблица 5). Выявленный факт согласуется с мнениями J. Männistö (2017), В.Е. Радзинского (2018), что аборт является одной из ведущих причин вторичного бесплодия.

Таблица 5 – Структура ведущих причин бесплодия в браке у женщин у молодого фертильного возраста (n=370)

Шифр по МКБ	Факторы бесплодия	Всего факторов		Город	Село	$\chi^2$ , p*
		Абс.	%	n=200 n (%)	n=170 n (%)	
<b>N97.1</b>	<b>ТПБ</b>	<b>165</b>	<b>44,6</b>	<b>86 (43,0%)</b>	<b>79 (46,5%)</b>	0,448, p=0,504
<b>N97.0</b>	<b>Ановуляция, в т.ч.:</b>	<b>141</b>	<b>38,1</b>	<b>81 (40,5%)</b>	<b>60 (35,3%)</b>	1,056, p=0,305
E28.2	СПКЯ	72	19,5	38 (19%)	34 (20%)	0,059, p=0,809
E22.1	Гиперпролактинемия	68	18,4	39 (19,5%)	29 (17,1%)	0,365, p=0,546
E05	Гипертиреоз	1	0,3	1 (0,5%)	0	0,852, p=0,356
<b>N97.4</b>	<b>Мужской фактор</b>	<b>46</b>	<b>12,4</b>	<b>25 (12,5%)</b>	<b>21 (12,4%)</b>	0,002, p=0,996
<b>N97.2</b>	<b>Маточная форма</b>	<b>76</b>	<b>20,6</b>	<b>39 (18,5%)</b>	<b>37 (21,8%)</b>	0,289, p=0,592
N71.1	Хронический эндометрит	<b>54</b>	<b>14,6</b>	28 (14,5%)	26 (15,3%)	0,123, p=0,726
D25.	Миома матки	<b>19</b>	<b>5,1</b>	9 (4,5%)	10 (5,9%)	0,360, p= 0,549
N85.6	Внутриматочные синехии	<b>2</b>	<b>0,6</b>	1 (0,5%)	1 (0,6%)	0,013, p=0,909
O34.0	Аномалии развития матки	<b>1</b>	<b>0,3</b>	1 (0,5%)	0	0,852, p=0,356
<b>N97.8</b>	<b>Другие формы</b>	<b>55</b>	<b>14,8</b>	<b>31 (15,5%)</b>	<b>24 (14,1%)</b>	0,139, p=0,710
N80.0	НГЭ	43	11,6	24 (12,0%)	19 (11,2%)	0,061, p=0,806
D27	Опухоли яичников	12	3,2	7 (3,5%)	5 (2,9%)	0,091, p=0,763

Примечание: \* – значимость отличий для показателей жительниц города и села

На втором месте стояло нарушение овуляции 38,1% (95% ДИ: 31,6-44,6%), которое было ассоциировано с первичным бесплодием (ОШ=2,66; 95% ДИ: 1,50-4,71), а при вторичном выявлялось статистически значимо реже (61,7% vs 38,3%,  $p=0,001$ ). Более высокую частоту ановуляции, как причины первичной инфертильности, можно объяснить возрастным составом обследованных нами женщин (21-35 лет), поскольку нарушения овуляции проявляются бесплодием рано, с началом репродуктивных планов [Balen A.H. et al., 2016; Радзинский В.Е., 2018].

Среди уточненных причин ановуляции с равной частотой зарегистрированы СПКЯ (19,5%) и синдром гиперпролактинемии (18,4%). Относительный риск развития первичного бесплодия при СПКЯ (ОШ=12,25; 95% ДИ: 5,58-26,88) и синдроме гиперпролактинемии (ОШ=2,96; 95% ДИ: 1,47-5,94) был статистически значимо выше, чем вторичного.

Маточный фактор бесплодия находился на третьем месте 20,6% (95% ДИ: 18,4-22,8%). Установлена ассоциация этой формы бесплодия с хроническим эндометритом (ОШ=7,36; 95% ДИ: 3,59-15,10), для других нозологий (миома матки, аномалии развития матки, внутриматочные синехии) аналогичных закономерностей не выявлено, вероятно, из-за небольшого количества таких пациенток.

Четвертое ранговое место заняли «другие формы женского бесплодия» (МКБ-10 N97.8 – 14,8%), которые были представлены наружным генитальным эндометриозом и опухолями яичников (дермоидные кисты, серозные цистаденомы); пятое место – мужской фактор (12,4%, изолированное мужское бесплодие диагностировано в 3,2% случаях). Сходные результаты получены З.Ю. Даржаевым (2017) в Республике Бурятия, где мужской и женский фактор бесплодия сочетались в 13,8%. O.G. Elhussein et al. (2019) выявили несколько больший показатель 18,4% в Судане, что, вероятно, обусловлено более старшим возрастом включенных в этот анализ женщин (32,4±7,4 года), а также медицинскими и социально-экономическими отличиями стран.

Нами установлено, что каждая четвертая бесплодная женщина молодого репродуктивного возраста (26,7%) имеет более одного фактора infertility. В структуре поликаузальных форм бесплодия основными ко-факторами были трубно-перитонеальный (70,7%) и хронический эндометрит (49,5%), а их сочетание выявлено у четверти женщин (25,3%) (Таблица 6).

Таблица 6 – Сочетание факторов бесплодия у пациенток (n=99)

Факторы бесплодия	Число пациенток		$\chi^2, p$	$\chi^2_{2,3,4}, p$
	n	%		
<b>2 фактора</b>	<b>78</b>	<b>69,2</b>	$\chi^2_{2-3}=88,73, p<0,001$	$\chi^2_{2,3,4}=8,54, p=0,014$
ТПБ + хронический эндометрит	18	23,1		
ТПБ + ановуляция	16	20,5		
ТПБ + мужской фактор	15	19,2		
Миома матки + НГЭ	8	10,3		
Миома матки + опухоли яичников	6	7,7		
Ановуляция + миома матки	5	6,4		
Хронический эндометрит + НГЭ	4	5,1		
Хронический эндометрит + ановуляция	2	2,6		
Хронический эндометрит + внутриматочные синехии	2	2,6		
Хронический эндометрит + опухоли яичников	2	2,6		
<b>3 фактора</b>	<b>12</b>	<b>22,6</b>		
ТПБ + хронический эндометрит + мужской фактор	10	83,3	$\chi^2=8,167\#^*, p=0,005$	
Хронический эндометрит + ановуляция + мужской фактор	2	16,7		
<b>4 фактора</b>	<b>9</b>	<b>7,2</b>	$\chi^2_{2-4}=97,62, p<0,001$	
ТПБ + хронический эндометрит + ановуляция + мужской фактор	7	77,8		$\chi^2=3,556\#, p=0,060$
Хронический эндометрит + ановуляция + НГЭ + мужской фактор	2	22,2		

Примечание:

$\chi^2_{2-3}$  – сравнение групп пациенток с 2-мя и 3-мя факторами бесплодия

$\chi^2_{2-4}$  – сравнение групп пациенток с 2-мя и 4-мя факторами бесплодия

$\chi^2_{3-4}$  – сравнение групп пациенток с 3-мя и 4-мя факторами бесплодия

\* различия статистически значимы

# критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса

Мужской фактор присутствовал у всех пациенток с сочетанием трех и четырех причин бесплодия, а также у 19,2% пациенток с двумя факторами. Наши сведения в целом совпадают с результатами других современных авторов [Elhussein O.G. et al., 2019] и позволяют заключить, что мужское и женское репродуктивное здоровье в паре взаимообусловлены, мужской фактор чаще выступает в ассоциации с женским.

Поликаузальные формы infertility затрудняют диагностику, снижают эффективность лечения [Радзинский В.Е., 2018; Elhussein O.G. et al., 2019; Tamrakar S.R., Bastakoti R., 2019], что требует оптимизации действующих алгоритмов ведения пациентов и активизации образовательной работы по профилактике репродуктивно-значимых инфекций, как среди мужчин, так и среди женщин.

Приведенные показатели отражают низкое качество воспроизводственных ресурсов у жителей Забайкалья, что, безусловно, имеет долгосрочные медико-демографические последствия. Социальная и демографическая значимость региональных проблем вытекает в конечном итоге в вопросы экономической мощи и национальной безопасности страны и поэтому требует принятия комплексных мер по предупреждению и минимизации рисков для женского репродуктивного здоровья.

**Гистерэктомия – как фактор снижения репродуктивного потенциала.** Фактором абсолютной женской стерильности является отсутствие матки. Гистерэктомия – одна из наиболее частых операций, выполняемых в мире, и один из критериев ВОЗ для включения пациенток с критическими акушерскими состояниями (КАС) в категорию «near miss» [Say L. et al., 2009; The WHO near-miss approach for maternal health, 2011]. В доступных базах данных мы не встретили информации о частоте и структуре причин гистерэктомий у женщин молодого репродуктивного возраста. При этом в глобальном масштабе гистерэктомия у женщин до 35 лет, несущих основную воспроизводственную нагрузку, – это фактор риска снижения репродуктивного потенциала нации и кумулятивного коэффициента рождаемости, это предстоящие демографические потери.

На основании анализа медико-социальных факторов 140 жительниц Забайкальского края, перенесших гистерэктомию в возрасте 18-35 лет и отобранных сплошным методом, мы установили: преобладали домохозяйки 51,4%; не состоявшие в официальном браке 52,9%; с вредными привычками (табакокурение, систематическое употребление алкоголя) 55,7% (все  $p < 0,05$ ) и с превышающей популяционные показатели частотой встречаемости ВИЧ-инфекции 3,6% и активных форм туберкулеза 1,5% ( $p = 0,001$ ). Большая часть операций 89,3% выполнена экстренно по витальным показаниям, 10,7% – в плановом порядке ( $p\chi^2 < 0,001$ ; ОШ=69,4; 95% ДИ: 32,6-148,1). Критерий  $V$  Крамера 0,787 свидетельствует о наличии сильной связи между критическим состоянием и необходимостью удаления матки. Осложнения беременности и родов сопряжены с большим риском гистерэктомии, чем гинекологические заболевания: 86,4% и 13,6% (ОШ=81,0; 95% ДИ: 33,6-195,5;  $p < 0,001$ ).

Смертность составила 4,3% и зарегистрирована только при экстренных операциях. В группе пациенток с гистерэктомиями, выполненными в экстренном порядке, колоссальный перевес имели осложнения беременности и родов – 92,0%, доля гинекологических заболеваний составила 8,0% (ОШ=132,3; 95% ДИ: 53,0-329,8;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 3). Во всех случаях летальный исход не являлся следствием собственно оперативного вмешательства, а был обусловлен тяжестью возникших осложнений, критическим состоянием пациенток, а также оказанием медицинской помощи в учреждениях первого (66,7%) и второго (33,3%) уровня.

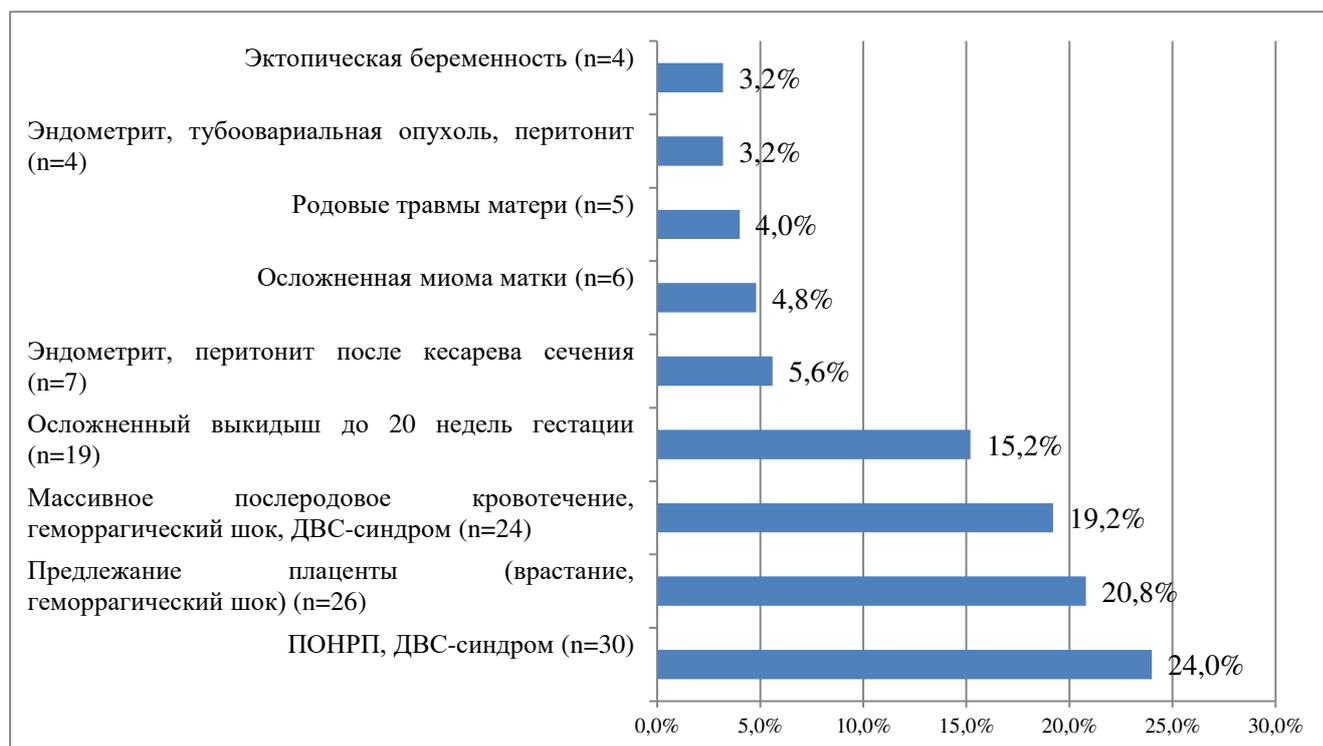


Рисунок 3 – Структура показаний к экстренной гистерэктомии (n=125)

При углубленном анализе факторов риска гистерэктомии у женщин молодого фертильного возраста сделан вывод о низком уровне ответственности за свое здоровье: у 93,3% пациенток плановая операция была предотвратима при условии регулярного участия в профилактических осмотрах и своевременного лечения выявленных заболеваний (миома матки, рак шейки матки). В группе экстренных операций особое внимание заслуживают пациентки с выкидышами: в 94,7% случаев беременности были незапланированными, удельный вес летальных исходов среди них был наивысший – 50%.

Долгосрочные демографические потери в результате гистерэктомий у 140 женщин 18-35 лет, по расчетам специалиста-демографа, составили 7100 детей в течение 25 лет.

На основании изложенного, мы заключаем, что резервами сохранения репродуктивного потенциала женщин раннего фертильного возраста и предупреждения демографических потерь, обусловленных гистерэктомиями, являются: 1) тщательная динамическая оценка факторов акушерского риска на всех этапах оказания медицинской помощи и своевременное направление на консультацию/госпитализацию в учреждения третьего уровня; 2) повышение персональной ответственности девушек и женщин за свое здоровье; 3) воспитание самоохранительной концепции сексуального поведения на основании межведомственного и междисциплинарного подхода (с участием общественных и образовательных организаций, медицинских и социальных работников, представителей конфессий).

**Критические акушерские состояния как фактор риска репродуктивных потерь.** Предупреждение репродуктивных потерь является глобальной стратегией современного здравоохранения [WHO\_RHR: Targets and strategies for ending preventable maternal mortality, 2014; Strategies toward ending preventable maternal mortality, 2015]. Эксперты ООН (2000, 2015), ВОЗ (2014, 2015), Минздрава России (2018) обращают особое внимание на ликвидацию предотвратимой материнской смертности и призывают уделять большое внимание анализу организационных, медико-биологических и социальных причин случаев «near miss».

Анализ структуры КАС в Забайкальском крае за 2014-2018 годы в зависимости от возраста установил, что у матерей 18-35 лет относительный шанс возникновения «near miss» значимо выше, чем у 35-45 летних (ОШ=11,56; 95% ДИ: 6,50-20,56), а риск летального исхода, напротив, выше у матерей старше 35 лет (ОШ=2,7; 95% ДИ: 1,10-7,48).

В структуре причин «near miss» в группе пациенток раннего фертильного возраста первое место заняли преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром; второе – ПОНРП; третье – кровотечения в родах/послеродовом периоде и септические осложнения; четвертое – сочетание предлежания и вращающейся плаценты; пятое – аборт, начатый вне лечебного учреждения; шестое – предлежание плаценты и экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ); седьмое – внематочная беременность; реже других встречались акушерская эмболия, анафилактический шок, осложнения медицинского аборта, разрыв матки (Таблица 7).

Таблица 7 – Структура «near miss» в сравниваемых возрастных группах пациенток (n=112)

Причины КАС	18-35 лет	Старше 35 лет	$\chi^2$ ; p	ОШ (95% ДИ)
	(n=90)	лет (n=22)		
	n (%)	n (%)		
Внематочная беременность	2 (2,2)	2 (9,1)	2,42; 0,120	0,22 (0,03-1,63)
Медицинский аборт	1 (1,1)	2 (9,1)	4,32; 0,038	0,11 (0,01-1,24)
Аборт, начатый вне лечебного учреждения	9 (10,0)	3 (13,6)	0,62; 0,244	0,67 (0,16-2,71)
Преэклампсия, эклампсия	15 (16,7)	4 (18,3)	0,03; 0,866	1,1 (0,33-3,75)
ПОНРП	14 (15,6)	1 (4,5)	2,12; 0,146	4,2 (0,52-33,7)
ПП	4 (4,4)	1 (4,5)	0,00; 0,984	0,98 (0,10-9,2)
ПП + вращающаяся плацента	10 (11,1)	1 (4,5)	0,86; 0,354	2,6 (0,32-21,7)
Кровотечения в родах и послеродовом периоде	13 (14,5)	-	3,60; 0,058	-
Осложнения анестезии	2 (2,2)	-	0,50; 0,481	-
Сепсис во время родов и в послеродовом периоде	13 (14,5)	5 (22,8)	0,90; 0,344	0,54 (1,17-1,73)
Акушерская эмболия	1 (1,1)	-	0,25; 0,620	-
Разрыв матки	1 (1,1)	-	0,25; 0,620	-
ЭГЗ	4 (4,4)	3 (13,6)	2,6; 0,111	0,3 (0,06-1,36)
Анафилактический шок	1 (1,1)	-	0,25; 0,620	-
Итого	90 (100%)	22 (100%)	82,57*; <0,001	16,7* (8,66-32,36)

В структуре причин МС у пациенток молодого возраста на первом месте были осложнения анестезии и аборт, начатый вне лечебного учреждения (по 25,0%; уровень значимости  $p=0,002$ ), второе место поделили акушерская эмболия, внематочная беременность, преэклампсия, сепсис, ЭГЗ, кровотечения на фоне артериовенозной мальформации сосудов матки или сочетания предлежания и вращающейся плаценты (по 8,34%; уровень значимости  $p>0,05$ ).

В группе женщин позднего фертильного возраста ведущей причиной МС были ЭГЗ (75,0%; ОШ=22,0; 95% ДИ: 10,35-46,77;  $p<0,001$ ), зарегистрированные в 6,0 раз чаще двух других причин – аборта, начатого вне лечебного учреждения, и акушерской эмболии (по 12,5%;  $p<0,001$ ).

В целом у пациенток 18-35 лет в сравнении с женщинами старше 35 лет выявлен повышенный риск развития «near miss» в связи с акушерскими кровотечениями (45,6% vs 13,6%; ОШ=5,3; 95% ДИ: 1,46-19,18;  $p<0,001$ ), а в общей структуре «near miss» и МС была больше доля кровотечений в родах и послеродовом периоде ( $\chi^2=4,24$ ;  $p=0,040$ ).

Тромбоэмболия явилась причиной КАС в 8,34% случаях у пациенток 18-35 лет и в 12,5% ( $p>0,05$ ) у матерей старше 35 лет, при этом все пациентки молодого возраста были в категории «near miss», а старшего возраста – в группе материнской летальности.

Исходя из задач исследования, мы дали характеристику факторам риска первичных ВТЭО у 106 женщин молодого детородного возраста, связанных с их репродуктивным поведением, и выявили сопутствующие факторы риска тромбозов у всех беременных и родильниц: курение и ожирение – по 44,4%; варикозная болезнь вен нижних конечностей, анемия средней степени тяжести, малоподвижный образ жизни, тромбозы у близких родственников – по 33,3%; наследственные тромбофилии – 22,2%. Особо отметим, что у 61,5% из этих пациенток дополнительно обнаружены по 1-3 акушерских фактора (преэклампсия, родоразрешение операцией кесарева сечения, анемия) [Сухих Г.Т. и др. (РОАГ), 2014]. На одну женщину в среднем пришлось  $3,9\pm 0,2$  фактора риска ( $3,7\pm 0,2$  – у беременной,  $4,5\pm 0,1$  – у родильницы). Важно, что 42,1% ко-факторов риска ВТЭО являлись управляемыми: курение, ожирение, малоподвижный образ жизни. Таким образом, работу с пациенткой по их устранению следует начинать с этапа прекоцепционной подготовки и продолжать в гестационном и послеродовом периодах [Сухих Г.Т. и др. (РОАГ), 2014; Mason E. et al., 2014; Barua S., Junaid M.A., 2015; Радзинский В.Е. и др., 2016; Dutton H. et al., 2018].

**Распространенность прекоцепционных факторов риска у молодых здоровых женщин.** В последние годы большое внимание в профилактике осложнений беременности и репродуктивных потерь отводится прегравидарной подготовке, которая призвана решить две основные задачи: выявить риски для матери и плода и принять меры к уменьшению их реализации [WHO. Pre-conception care, 2013; Радзинский В.Е. и др., 2016; WHO. Congenital anomalies, 2016].

Мы оценили распространенность прекоцепционных факторов риска у 403 женщин в возрасте 19-35 лет, обратившихся в кабинеты прегравидарной подготовки. Основным критерием включения в исследование было отсутствие в анамнезе или настоящем соматических, гинекологических, венерических заболеваний и факторов отягощенного акушерского анамнеза.

На одну женщину в среднем пришлось  $2,3\pm 0,1$  прекоцепционных фактора риска, более одного фактора имели 92,3% (95% ДИ: 88,7-95,9%) будущих матерей.

Наиболее распространенным фактором риска был алиментарный дефицит фолатов 88,3% (Таблица 8). Эпидемиологические исследования О.А. Лимановой и др. (2014) так же показали, что фолатами обеспечены лишь 15% женщин РФ в возрасте 20-45 лет.

Второе место заняли бессимптомные генитальные инфекции – 66,0%. Отметим, что у 44,7% из этих пациенток идентифицирована микст инфекция – два и более агента. Современные исследователи также отмечают большую распространенность скрытого течения лабораторно подтвержденных генитальных инфекций у молодых женщин – 77,8% [Kaida A. et al., 2018]. Известно, что даже асимптомная генитальная инфекция у матери повышает риск осложнений беременности, послеродового и перинатального периода [ВОЗ, 2012; Malhotra M. et al., 2013; Радзинский В.Е. и др., 2016; ACOG, 2017].

Таблица 8 – Преконцепционные факторы риска у молодых здоровых женщин (n=403)

№	Фактор риска	Показатель		Уровень значимости (z-критерий)
		Абс.	% (95% ДИ)	
1	Алиментарный дефицит фолатов	356	88,3 (86,7-89,8)	p 1-2 = 0,00002 p 1-3 = 0,00001 p 1-4 = 0,00001 p 1-5 = 0,00001 p 1-6 = 0,00001
2	Бессимптомные генитальные инфекции	266	66,0 (62,4-69,5)	p 2-3 = 0,00002
3	Гипокинезия	116	28,8 (21,8-36,5)	p 2-4 = 0,00002
4	Табакокурение	107	26,6 (22,5-30,5)	p 2-5 = 0,00002
5	Дефицит массы тела (ИМТ < 18 кг/м <sup>2</sup> )	68	16,9 (12,4-21,4)	p 2-6 = 0,00001
6	Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м <sup>2</sup> )	5	1,2 (0,8-1,6)	p 3-4 = 0,47924 p 3-5 = 0,00010 p 3-6 = 0,00001 p 4-5 = 0,00002 p 4-6 = 0,00010 p 5-6 = 0,00010
	Всего выявлено факторов риска	918		

На Рисунке 4 представлена структура выявленных инфекционных агентов в порядке ранжирования: чаще других обнаруживали *U. urealyticum* (титр  $\geq 10^4$  КОЕ/мл), CMV, *S. trachomatis*. *M. genitalium* в титре  $\geq 10^4$  КОЕ/мл встречалась чаще, чем *M. hominis*; а HSV 2 типа – чаще, чем 1 типа. HPV и *N. gonorrhoeae* во всех случаях сочетались с *S. trachomatis*.

На третьем месте среди преконцепционных факторов риска была гипокинезия (28,8%), которая является конфаундером тромбозов у матери [Козлова Т.В., Бокарев И.Н., 2010], а в экспериментах на животных вызывала у потомства развитие гипоплазии миокарда, легких, надпочечников, снижение адаптивных способностей в постнатальном периоде, повышенный риск преждевременной смертности [Агаева Э.Н., 2014; Махмудова Н.Ш., Гаджиева Г.Ш., 2019].

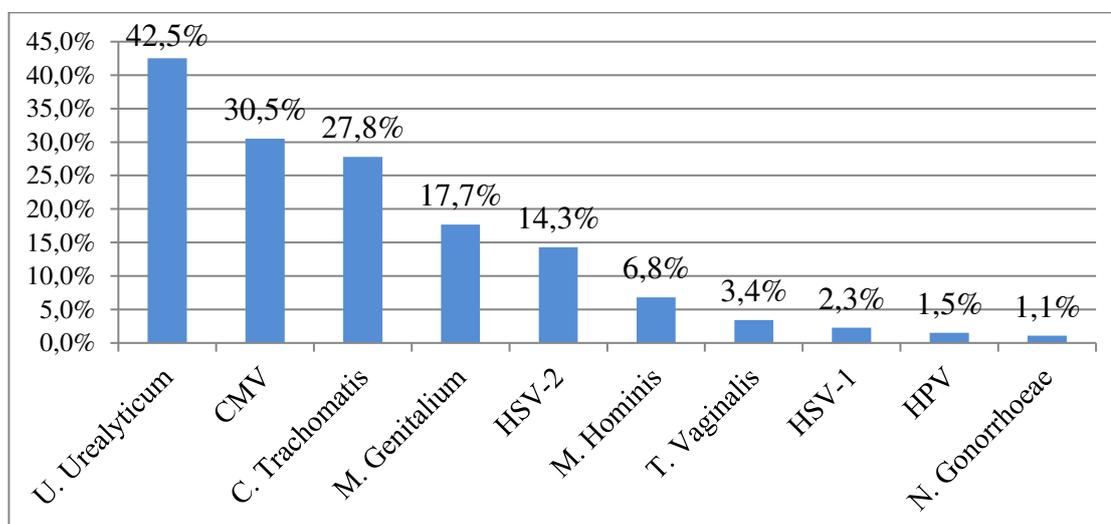


Рисунок 4 – Структура выявленных инфекционных агентов у женщин, планирующих беременность (n=266)

Четвертое место занял фактор риска «табакокурение» (26,6%), который, по сведениям доказательной медицины, ассоциирован с низкой массой тела при рождении, предлежанием плаценты, ПОНРП, гипертензивными расстройствами у матери, смертью плода [Кокрановское руководство, Сухих Г.Т., ред., 2010; Karoshi M. et al., 2012; Pre-conception care, World Health Organization; 2013; ACOG, 2017].

Факторы риска «дефицит массы тела» (16,9%) и «ожирение» (1,2%) встречались реже других (все  $p < 0,001$ ) и были впервые диагностированы в период прегравидарной подготовки. S. Langley (2014) показана ассоциация низкой массы тела и ожирения со снижением фертильности. По данным М.Н. Суриной, Е.А. Чвановой (2018), при дефиците массы тела у матери значимо чаще наблюдалась низкая плацентация и железодефицитная анемия. Таким образом, с целью профилактики репродуктивных и перинатальных осложнений при планировании беременности всем женщинам следует оценивать ИМТ и при необходимости проводить коррекцию массы тела [Pre-conception care, World Health Organization; 2013; ACOG, 2017; Dutton H. et al., 2018].

**Исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском осложнений беременности и репродуктивных потерь.** Исходя из того, что в структуре «near miss» и репродуктивных потерь ведущие места заняли преэклампсия/эклампсия; ПОНРП; выкидыши, начавшиеся вне стационара, при этом более половины матерей 18-35 лет не имели известных факторов риска развития этих акушерских осложнений, с целью поиска их возможных предикторов мы провели исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, тромбофилией, нарушениями обмена гомоцистеина, у 130 женщин 19-35 лет, не имеющих соматической патологии.

Установлено, что у здоровых молодых жительниц Забайкальского края частота встречаемости мутантных генотипов полиморфизма генов *MTHFR* соответствует общепопуляционной (*MTHFR-677TT* – 5,4%; *MTHFR-1298CC* – 11,5%), а показатели распространенности *MTRR-66GG* в 2,1 раза превышали таковые в популяции (31,5% vs 15%,  $\chi^2=0,012$ ). Крайне редко (0,8%) встречались сочетания мутантных генотипов *MTHFR-677TT* и *MTHFR-1298CC*, *MTHFR-677TT* и *MTRR-66GG*, которые, по данным литературы, повышают риск преэклампсии, ПОНРП, невынашивания беременности, развития дефектов нервной трубки плода. На основании полученных сведений мы сделали вывод о нецелесообразности и экономической необоснованности рутинного прегравидарного скрининга здоровых женщин на полиморфизм заявленных генов фолатного обмена.

У соматически здоровых пациенток, планирующих беременность, выявлены меньшие, чем в популяции, показатели встречаемости гетерозиготных генотипов *FVL-1691GA* (0,8%), *FII-20210GA* (1,5%) и мутантных генотипов *AGTRI-1166CC* (7,7%), *NO3-894CC* (10,0%) и не обнаружено мутантных гомозиготных генотипов *FVL-1691AA*, *FII-20210AA*, ассоциированных с тромбофилиями и повышенным риском указанных выше осложнений беременности. Данные результаты позволили нам заключить, что прекоцепционное обследование пациенток на молекулярно-генетические предикторы тромбофилии и артериальной гипертензии должно проводиться избирательно – при наличии индивидуального и/или семейного анамнеза артериальной гипертензии, преэклампсии, эклампсии, ВТЭО.

Мы оценили ассоциации между полиморфизмами генов-предикторов нарушений гемостаза (*FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *PAI-1-6755G>4G*), фолатного обмена (*MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*) и их сочетаниями с риском рецидивирующих ранних потерь беременности у 50 женщин, имевших в анамнезе от 2 до 5 спонтанных выкидышей в ранние сроки гестации с исключенными известными причинами невынашивания [Клинический протокол РОАГ, 2016; ESHRE, 2017].

Из всех заявленных полиморфизмов статистически значимое увеличение риска рецидивирующих выкидышей установлено только для гетерозиготного генотипа *PAI-1-5G4G* (ОШ=5,5; 95% ДИ: 2,32–12,87;  $p < 0,001$ ).

Исходя из представления, что сочетание нескольких генетических полиморфизмов, являющихся потенциальными предикторами заболевания, увеличивают риск его развития, мы провели анализ межгенных взаимодействий. Комбинации изучаемых полиморфизмов у женщин с невынашиванием беременности (НБ) регистрировались в 2,4 раза чаще и были ассоциированы с увеличением риска развития заболевания (ОШ=3,69; 95% ДИ: 1,52-8,97;  $p < 0,001$ ; сильная связь ВКрамера) (Таблица 9). Максимальный риск НБ выявлен для сочетания двух гетерозиготных вариантов минорных аллелей полиморфизма *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT* или *MTHFR-1298AC* или *FV-1691GA* (ОШ=4,64; 95% ДИ: 1,55-13,84;  $p = 0,004$ ). Наибольшая величина показателя относительного риска обнаружена при сочетании генотипов *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT* (ОШ=5,27; 95% ДИ: 1,1-25,7). Важной находкой явилось, что комбинация генотипов *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* была обнаружена только у пациенток с рецидивирующими ранними выкидышами.

Таблица 9 – Комбинации генетических полиморфизмов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *PAI-1-5G4G*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C* у пациенток сравниваемых групп, n (%)

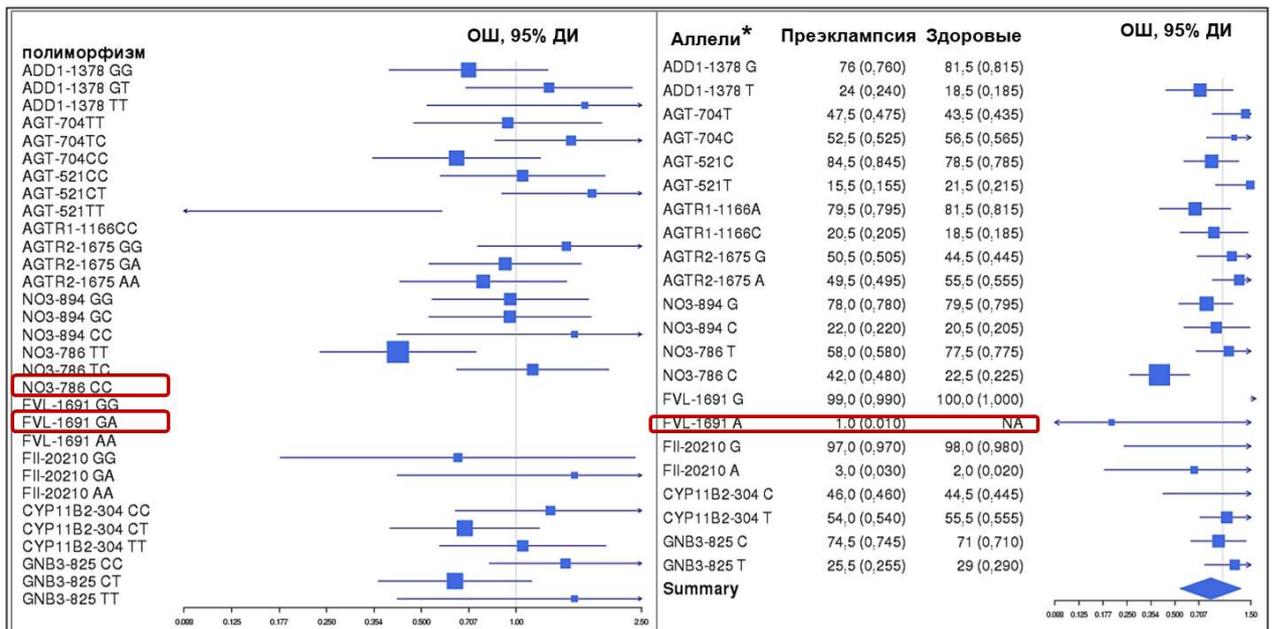
Частота и виды комбинации полиморфизмов	Группа невынашивания (n=50)	Группа сравнения (n=50)	$\chi^2$ ; p	Критерий ВКрамера, сила связи	ОШ (95% ДИ)
<b>Всего комбинаций</b>	<b>24 (48%)</b>	<b>10 (20%)</b>	29,20*; 0,001	0,560, сильная	3,69* (1,52-8,97)
<b>2 гетерозиготных варианта минорных аллелей</b>	<b>17 (34%)</b>	<b>5 (10%)</b>	8,73*; 0,004	0,296, средняя	4,64* (1,55-13,84)
<i>PAI-1-5G4G</i> + <i>MTHFR-677CT</i>	9 (18%)	2 (4%)	3,68; 0,055	0,224, средняя	5,27* (1,1-25,7)
<i>PAI-1-5G4G</i> + <i>MTHFR-1298AC</i>	7 (14%)	3 (6%)	3,07; 0,081	0,200, средняя	2,55 (0,62-10,49)
<i>PAI-1-5G4G</i> + <i>FV-1691GA</i>	1 (2%)	0	1,01; 0,315	0,101, слабая	
<b>3 гетерозиготных варианта минорных аллелей</b>	<b>7 (14%)</b>	<b>5 (10%)</b>	0,09; 0,758	0,062, несущественная	1,47 (0,43-4,97)
<i>PAI-1-5G4G</i> + <i>MTHFR-677CT</i> + <i>MTHFR-1298AC</i>	7 (14%)	5 (10%)	0,09; 0,758	0,062, несущественная	1,47 (0,43-4,97)

На основании полученных нами результатов и сведений литературы о биологических эффектах, реализуемых полиморфизмами генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-675-5G>4G*, можно заключить, что при сочетании в геноме потенциальных предикторов гипергомоцистеинемии, гиперкоагуляции и снижения активности фибринолиза нарушается инвазия цитотрофобласта, образуются микротромбы и возникают расстройства микроциркуляции в сосудах матки, что приводит к нарушениям плацентации, маточно-плацентарного кровообращения и может являться одной из причин невынашивания

беременности [Момот А.П., 2015; Meкаj Y. et al., 2015; Галайко М.В. и др., 2017; Мирон А.И. и др., 2017; Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В., 2018].

**Факторы риска и предикторы тяжелой преэклампсии.** В структуре причин КАС в интересующей нас группе женщин молодого детородного возраста первое место занимали преэклампсия/эклампсия. По заключениям экспертов разных стран мира, при надлежащем междисциплинарном менеджменте большинство случаев неблагоприятных исходов являются предотвратимыми [RCOG, 2010; Gillon T.E. et al., 2014; SOGC, 2014; Адамян Л.А. и др. (РОАГ), 2016; Uкаh U.V. et al., 2018]. В настоящее время хорошо изучены, ранжированы и представлены в клинических рекомендациях медико-анамнестические факторы риска развития этого осложнения [RCOG, 2010; ВОЗ, 2011; SOGC, 2014; РОАГ, 2016; АСОГ, 2019], однако специфических молекулярно-генетических маркеров преэклампсии (ПЭ) ещё не установлено [Цахилова С.Г. и др., 2017], что и стало следующей задачей нашего исследования.

Мы сравнили частоту носительства полиморфных вариантов генов регуляции сосудистого тонуса, функции эндотелия и гемостаза в группах соматически здоровых женщин раннего фертильного возраста с неосложненной беременностью и с тяжелой ПЭ и не обнаружили разницы у большинства исследуемых полиморфизмов. Однако мутантный гомозиготный вариант генотипа *NO3-786CC* и гетерозиготный генотип *FVL-1691GA* были идентифицированы только у пациенток с ПЭ (Рисунок 5).



\* распределение соответствует закону Харди-Вайнберга

Рисунок 5 – Распределение шансов влияния генотипов и аллелей на развитие преэклампсии

Предположив, что совокупное носительство аллелей (кумулятивная полимерия) полиморфизма выбранных генов дает определенный клинический эффект, мы оценили сочетания минорных аллелей заявленных генов-кандидатов ПЭ (Таблица 10). Установлено, что на роль молекулярно-генетических предикторов тяжелой ПЭ у молодых соматически здоровых пациенток может претендовать комбинация не менее двух мутантных аллелей генов-кандидатов на артериальную гипертензию, а также их сочетание с мутантным(и) геном(ами) альфа-аддуцина *ADD1-1378TT*, *GNB3-825TT* или цитохрома Р-450 (*CYP11B2-304TT*) и гетерозиготным носительством генов тромбофилии *FVL-1691GA* (фактор Лейдена) или *FII-20210GA* (протромбина).

Таблица 10 – Комбинации полиморфизмов в исследуемых группах беременных и относительный шанс развития преэклампсии, n (%)

Частота и виды комбинации полиморфизмов	Группа тяжелой ПЭ (n=100)	Группа контроля (n=100)	$\chi^2$ ; p	Критерий ВКрамера, сила связи	ОШ (95% ДИ)
<b>Всего комбинаций</b>	26 (26%)	3 (3%)	21,34*; <0,001	0,327*, средняя	11,36* (3,31- 38,98)
<b>2 гомозиготных варианта минорных аллелей</b>	20 (20%)	3 (3%)	14,198*; <0,001	0,266*, средняя	8,08* (2,32-28,19)
<i>ADD1-1378TT + AGT-704CC</i>	1 (1,0%)	0			
<i>AGT-704CC + eNOS3-786CC</i>	2 (2,0%)	0			
<i>AGT-704CC + AGTR1-1166CC</i>	1 (1,0%)	0			
<i>AGT-704CC + AGTR2-1675AA</i>	8 (8,0%)	3 (3,0%)	2,405; 0,121	0,110, слабая	2,81 (0,72-10,92)
<i>AGTR2-1675AA + eNOS3-786CC</i>	8 (8,0%)	0	8,333*; 0,004	0,204, средняя	
<b>2 гомозиготных по минорному аллелю и 1 гетерозиготный вариант</b>	2 (2%)	0			
<i>AGT-704CC + CYP11B2-304TT + FVL-1691GA</i>	1 (1,0%)	0			
<i>AGT-704CC + AGTR1-1166CC + FII-20210GA</i>	1 (1,0%)	0			
<b>3 гомозиготных варианта минорных аллелей</b>	3 (3%)	0	3,046; 0,081	0,123, слабая	
<i>ADD1-1378TT + AGT-704CC + AGT-521TT</i>	1 (1,0%)	0			
<i>AGT-704CC + eNOS3-786CC + GNB3-825TT</i>	1 (1,0%)	0			
<i>AGTR1-1166CC + eNOS3-786CC + eNOS3-894CC</i>	1 (1,0%)	0			
<b>4 гомозиготных варианта минорных аллелей</b>	1 (1%)	0			
<i>AGTR1-1166CC + eNOS3-786CC + CYP11B2-304TT + FVL-1691GA</i>	1 (1,0%)	0			

**Системные и локальные инфекции при беременности как конфаундинг-факторы развития тяжелой преэклампсии.** Учитывая взаимообусловленность внешних, генетических и эпигенетических влияний при развитии многофакторных заболеваний [Баранов В.С., Баранова Е.В., 2012; Ванюшин Б.Ф., 2013; Cazaly E. et al., 2019] и современные предположения о возможной роли инфекционных факторов в патогенезе ПЭ [Kell D.V. et al., 2016], мы проанализировали ассоциацию острых инфекционных процессов, возникших при беременности, с риском тяжелой ПЭ у матерей-носителей полиморфизмов *AGTR1-1166CC* и *NOS3-894TT*.

Установлено, что системные инфекционные процессы при беременности повышают риск развития тяжелой ПЭ в большей степени (ОШ=49,6; 95% ДИ: 13,05-188,64), чем локальные инфекции нижнего отдела генитального тракта (ОШ=4,5; 95% ДИ: 1,49-6,71). Наибольший риск развития ПЭ обнаружен при бессимптомной бактериурии (ОШ=17,0; 95% ДИ: 4,66-61,81). Ассоциативные связи меньшей силы выявлены для острого неспецифического бактериального вагинита (ОШ=6,7; 95% ДИ: 1,90-11,02); гестационного пиелонефрита (ОШ=5,4; 95% ДИ: 1,69-10,54); острого кандидозного вульвовагинита (ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,45-9,99). Только в группе женщин с тяжелой ПЭ в период гестации зарегистрированы ЦМВИ, токсоплазмоз, цервицит, вызванный *S. trachomatis*, острый трихомонадный цервиковагинит и бактериальный вагиноз.

**Прогнозирование развития тяжелой преэклампсии и ПОНРП.** С помощью бинарного логистического регрессионного анализа мы построили модели прогнозирования тяжелой ПЭ и ПОНРП, т.к. эти осложнения были ведущими причинами «near miss» в группе матерей раннего фертильного возраста, более половины из которой не имели известных факторов риска.

При анализе предсказательной ценности отобранных предикторов тяжелой ПЭ наибольшие значения модулей стандартизованных коэффициентов имели следующие факторы: сочетание полиморфизмов *AGTR2-1675AA* и *eNOS3-786CC*, курение, аборт в анамнезе, бактериурия, ОРВИ во 2-3 триместре беременности, острый вульвовагинит во 2-3 триместре беременности. Из множества моделей наибольшей предсказательной ценностью обладает логистическая модель с предикторами бактериурия, ОРВИ или острый вульвовагинит во 2-3 триместре беременности. Итоговое уравнение вероятности развития тяжелой ПЭ приняло вид:

$$p=1/(1+\exp(-z)), \text{ где:}$$

$\exp$  – математическая константа: численное значение  $e = 2,7$ ;

$z = -2,0548 + 3,7907 * x + 2,8658 * y + 4,0044 * a$ , где  $p$  – вероятность развития тяжелой ПЭ;  $x$  – наличие/отсутствие бактериурии (1/0),  $y$  – острый вульвовагинит во 2-3 триместре гестации (1/0),  $a$  – ОРВИ во 2-3 триместре гестации (1/0). Все коэффициенты значимы на уровне  $p < 0,000611$ . При значении  $p > 0,5$  прогнозируют высокую вероятность тяжелой ПЭ, при значении  $p < 0,5$  – низкий риск её развития.

Данная модель в 89,58% случаев правильно предсказывает тяжелую ПЭ, в 76,47% – отсутствие риска её развития. По данным ROC-анализа, значение AUC (Area Under Curve) равно 0,885, что, согласно экспертной шкале оценки, характеризует качество логистического уравнения как «очень хорошее» (Рисунок 6).

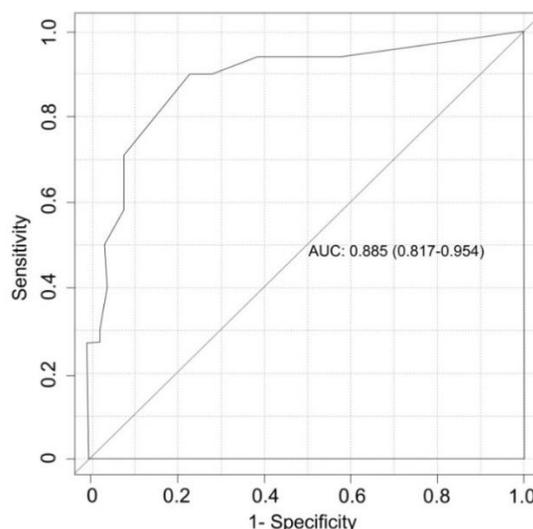


Рисунок 6 – ROC-анализ для оценки вероятности прогнозирования тяжелой преэклампсии по разработанной логистической модели

Методом логистической регрессии мы построили модель прогнозирования ПОНРП в 24-39 недель беременности у соматически здоровых пациенток молодого фертильного возраста. В результате поэтапного отбора переменных в итоговую статистически-значимую модель вошли 9 независимых предикторов, взаимосвязанных с зависимой переменной «ПОНРП», которые в порядке ранжирования по критерию  $\chi^2$  Вальда распределились следующим образом: задержка роста плода (13,143;  $p < 0,001$ ), плацентарные нарушения (9,629;  $p = 0,002$ ), плод мужского пола (6,965;  $p = 0,008$ ), преэклампсия (6,779;  $p = 0,009$ ), сочетание генотипов *PAI-1-5G4G/FV-1691GA* (6,613;  $p = 0,010$ ) или *PAI-1-5G4G/MTHFR-677CT* (6,158;  $p = 0,013$ ), патология амниона (4,497;  $p = 0,034$ ), инфекционные процессы при беременности (4,277;  $p = 0,039$ ), табакокурение (3,963;  $p = 0,047$ ).

Итоговая математическая модель прогнозирования вероятности развития ПОНРП:

$$p = 1 / (1 + \exp(-\beta)), \text{ где } \beta = \beta_0 + \beta_1 * x_1 + \beta_2 * x_2 + \dots + \beta_9 * x_9,$$

в которой  $\beta_i$  – коэффициент регрессии для соответствующих предикторов ( $x$ ).

Прогностическая ценность модели определена методом ROC-анализа (Рисунок 7).

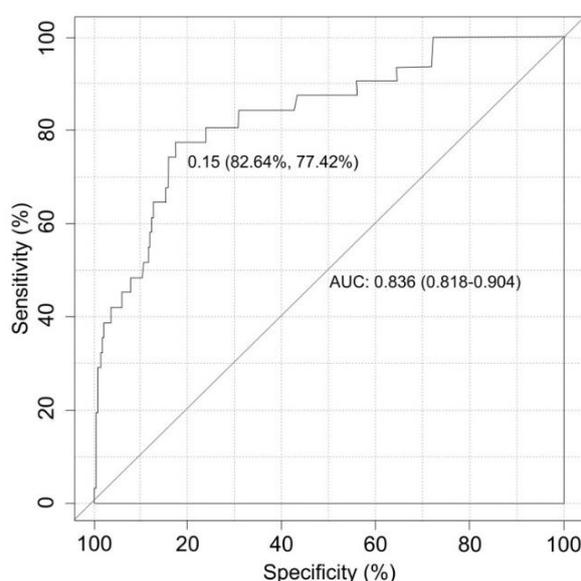


Рисунок 7 – ROC-анализ для оценки вероятности прогнозирования ПОНРП по разработанной логистической модели

Данная модель в 82,64% случаев правильно предсказывает ПОНРП, в 77,42% – отсутствие риска её развития. Показатель AUC 0,836 характеризует по экспертной шкале качество модели как «очень хорошее».

**Усовершенствование системы мониторинга и лечения пациенток с бесплодием.** Приоритетная государственная задача повышения доступности медицинской помощи для жителей сельской местности и отдаленных районов, поставленная в «Концепции демографического развития ... до 2025 г.» (2007, ред. 2014), а также полученные нами сведения о более высокой распространенности бесплодия у жительниц села (25,8% vs 22,3% у горожанок,  $p = 0,038$ ) и сделанный вывод о недостаточной доступности для них специализированной помощи, послужили основанием для разработки программы дистанционного мониторинга бесплодных супружеских пар. С 1 июля 2017 года в Забайкальском крае внедрено анкетирование инфертильных пациентов по специально разработанной анкете-опроснику, размещенной на сайте ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр». По результатам заполнения электронной анкеты супружеские пары активно приглашаются на обследование с применением

тарифа ОМС «ПредЭКО» и лечение в зависимости от формы бесплодия. Электронная система анкетирования пациенток позволила активно включиться в программу преодоления бесплодия в браке жительницам сельской местности – их доля среди состоящих на учете пациенток возросла в 1,4 раза: с 41,9% (до внедрения) до 58,7% (через 12 месяцев после внедрения) ( $\Delta_{2017-2018}=16,8\%$ ;  $\chi^2=0,017$ ). Благодаря возможности супружеских пар своевременно приступить к решению репродуктивных проблем и дистанционному контролю за последовательностью и качеством подготовки, в крае существенно повысилась результативность программы ЭКО, составив в 2018 г. – 34,0%; в 2019 г. – 38,4% (в 2016 г. – 22,42%,  $p=0,030$ ).

Помимо организационных мероприятий по повышению доступности и качества медицинской помощи при бесплодии, современные клинические исследования направлены на повышение эффективности его лечения. В проспективном исследовании 118 пациенток в возрасте 18-35 лет с длительностью периода стерильности до 5 лет установлено, что интравагинальная пелоидотерапия в сравнении с искусственными физиотерапевтическими факторами (ультразвук, лекарственный фонофорез) статистически значимо повышала относительный шанс восстановления гистологической структуры эндометрия при НЛФ и хроническом эндометрите (ОШ=19,30; 95% ДИ: 5,19–71,73), восстанавливала овуляцию (ОШ=8,70; 95% ДИ: 1,02–73,94), нормализовала уровень эстрогенов и прогестерона (ОШ=5,90; 95% ДИ: 1,81–10,83). Достигнутые эффекты, в конечном итоге, способствовали увеличению частоты и шанса наступления спонтанной беременности (20,5% vs 2,1%;  $\chi^2=0,014$ ; ОШ=11,83; 95% ДИ: 1,43–97,79), повышению результативности ЭКО (18,1% vs 8,5%;  $p=0,036$ ; ОШ=2,54; 95% ДИ: 1,04–6,11), снижению удельного веса неудачных попыток ЭКО (с 85,2% до 27,3%;  $p=0,001$ ).

По современным представлениям, одной из основных причин неудач ЭКО является нарушение рецепторного аппарата эндометрия [Hromadová L. et al., 2019] и снижение кровотока в базальных артериях матки [Коо Н.С. et al., 2018]. Следовательно, полученные нами эффекты восстановления структуры эндометрия, овуляции, уровней стероидных гормонов объясняются способностью пелоидов восстанавливать и улучшать рецепцию тканей, кровотоков, нормализовать функциональные и метаболические процессы, оказывать адгезиолитическое и противовоспалительное действие [Бадалов Н.Г., Крикорова С.А., 2012; Каменев Л.И., 2019].

Таким образом, разработка и внедрение системы электронного анкетирования супружеских пар с бесплодием и программа «ПредЭКО» повышают охват населения, заинтересованного в деторождении, включая сельскую местность и отдаленные районы края. Соблюдение алгоритма обследования и перманентный мониторинг его результатов, применение пациент-ориентированного лечения, позволяют своевременно и успешно решать репродуктивные проблемы, в том числе, с применением ЭКО.

**Прекоцепционная подготовка при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки.** Исходя из сведений о негативном влиянии ПВИ на течение и исходы беременности [Роговская С.И., Липова Е.В., 2014; Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б., 2019; Aldhous M.C. et al., 2019], мы предприняли попытку усовершенствования метода лечения пациенток молодого репродуктивного возраста. В проспективное исследование вошли 94 женщины 18-35 лет, потенциально планирующих беременность и имеющих CIN, ассоциированные с ВПЧ-ВКР. К 6-му и 12-му месяцам лечения у получивших инозин пранобекс по 1000 мг три раза в день курсом 28 дней, статистически значимо чаще, чем при 14-дневном курсе терапии и при отсутствии лечения, снизилась частота выявления CIN 1 (с 47,1% до 17,7% и 5,9%, все  $p<0,001$ ) и CIN 2 (с 44,1% до 8,8%;  $p<0,001$ ), произошел полный регресс ASCUS и нормализовались кольпоскопические картины ( $p<0,001$ ).

Оценка вторичных исходов показала, что при использовании инозина пранобекса курсом 28 дней не снижалось число зачатий, не увеличивался риск выкидышей и преждевременных родов. У пациенток, не получавших противовирусное лечение, относительный шанс возникновения внематочной беременности был статистически значимо выше, чем у пролеченных инозином пранобексом (ОШ=3,7; 95% ДИ: 1,7-11,3). Отметим, что даже 14-дневный курс терапии снижал вероятность эктопической беременности: скорректированный шанс наступления этого осложнения был выше у не получавших лечение (ОШ=1,9; 95% ДИ: 1,6–9,4). Эксперты объясняют данные факты тем, что при применении инозина пранобекса повышается частота элиминации ВПЧ-ВКР и полного излечения цервикальной патологии, как доказанных причин эктопической беременности и невынашивания [Bosch F.X. et al., 2013; Роговская С.И., Липова Е.В., 2014; Kalliala I. et al., 2014; Xiong Y.Q. et al., 2018; Aldhous M.C. et al., 2019].

**Повышение безопасности медикаментозного прерывания беременности.** Проблема нежеланной беременности актуальна для женщин 18-35 лет: нами показано, что 5,7% пациенток этого возраста впервые обращаются к акушеру-гинекологу первичной медико-санитарной помощи по поводу прерывания беременности, а в структуре причин их госпитализаций в гинекологический стационар 8,9% составляют осложнения абортов. Более того, «хирургический аборт в анамнезе» явился наиболее значимым предиктором репродуктивно-значимых гинекологических заболеваний у женщин молодого детородного возраста (Рисунок 1). Для минимизации негативных последствий аборта для репродуктивного здоровья эксперты рекомендуют широко внедрять методы бережного прерывания нежеланной беременности, ведущим из которых является медикаментозный [Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. World Health Organization, 2012]. Мы провели масштабное исследование по изучению эффективности доз мифепристона 600 мг (n=908) и 200 мг мифепристона (n=820) в комбинации с сублингвальным приемом 400 мкг мизопростала и показали, что уменьшение дозы антигестагена статистически значимо уменьшает частоту и риск побочных реакций препарата (85,79% vs 69,39%;  $p\chi^2 < 0,001$ ; ОШ=2,66 [95% ДИ: 2,10–3,38] vs ОШ=0,375 [95% ДИ: 0,122–0,296];  $p < 0,001$ ), не снижая эффективность медикаментозного аборта при сроках аменореи до 63 дней (99,34% vs 99,88%;  $p\chi^2 > 0,05$ ) и не увеличивая количество его осложнений (2,31% vs 2,07%;  $p\chi^2 > 0,05$ ; ОШ=1,12; 95% ДИ: 0,59–2,14). Установлено, что частоту осложнений фармаборта (прогрессирование беременности, задержка продуктов зачатия) повышает наличие в анамнезе хирургических абортов/кюретажа и неразвивающейся беременности, независимо от дозы вводимого мифепристона, что обусловлено нарушением рецепции эндометрия [Kotaro K. et al., 2014; Радзинский В.Е., 2016].

Таким образом, проведенная интегральная оценка состояния репродуктивного потенциала женщин молодого фертильного возраста, наиболее активно участвующих в процессах воспроизводства населения, и выявленные основные детерминанты и конфаундеры его снижения служат обоснованием стратегии по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья и предупреждению репродуктивных потерь, в основе которой лежит персонализированный риск-ориентированный подход, прогнозирование и профилактика.

## ВЫВОДЫ

1. Репродуктивный потенциал молодежи (18-25 лет) Забайкальского края характеризуется высокой частотой гинекологических заболеваний 47,7%, сочетание двух нозологий имеет место в 7,4% случаев. Интегральный показатель распространенности гинекологических заболеваний, которые в настоящем или в будущем могут быть потенциальной причиной репродуктивных нарушений составил 46,3%.

2. Наиболее частая причина госпитализации в гинекологический стационар женщин 18-35 лет – осложнения ранних сроков беременности (самопроизвольные выкидыши (МКБ-10 O03) и неразвивающиеся беременности (МКБ-10 O02.0) 23,2%; угрожающие выкидыши до 22 недель гестации (МКБ-10 O20.0) – 19,2%; осложнения аборт(ов) – 8,9%) – 50,3%; основным конфаундерами которых у пациенток 18-25 лет явились генитальные инфекции/ИППП при беременности (ОШ=2,88; 95% ДИ 1,87-4,43), а в группе 26-35 лет – два и более хирургических аборт(а) в анамнезе (ОШ=16,75; 95% ДИ 8,87-31,63).

3. Значимыми факторами риска основных нарушений репродуктивной системы у женщин молодого детородного возраста являются: ранний возраст сексуального дебюта ( $p=0,000-0,011$ ), отказ от использования презерватива ( $p=0,000-0,026$ ), количество половых партнеров более двух ( $p=0,001-0,035$ ), хирургический(ие) аборт(ы) в анамнезе ( $p=0,000$ ), внутриматочная контрацепция ( $p=0,003$ ), генитальные инфекции в анамнезе ( $p=0,000-0,039$ ) – для воспалительных заболеваний органов малого таза и шейки матки; ожирение ( $p=0,001$ ) или дефицит массы тела ( $p=0,003$ ), хронические заболевания лор-органов с частыми обострениями ( $p=0,003-0,034$ ), частые простудные заболевания ( $p=0,002-0,044$ ), дисфункция щитовидной железы ( $p=0,001-0,005$ ) – для репродуктивно значимых нарушений менструального цикла (олигоменореи, аменореи, АМК).

4. Инфицированность ВПЧ-ВКР женщин в возрасте 18-35 лет существенно выше, чем в группе старше 35 лет, – 69,1% против 30,9% (ОШ=4,98, 95% ДИ 2,59-9,57) и сопряжена с увеличением риска преждевременных родов – 8,5% против 1,3% (ОШ=6,65; 95% ДИ 1,47-30,28). Конфаундинг-факторами инфицирования ВПЧ-ВКР являются: использование КОК в течение 5 лет и более ( $p=0,000$ ), хронический тонзиллит ( $p=0,002$ ); частые острые респираторные инфекции ( $p=0,000$ ); табакокурение ( $p=0,000$ ); хронический пиелонефрит ( $p=0,004$ ); отказ от использования презерватива ( $p=0,005$ ).

5. Согласно классификационным критериям фертильности ВОЗ, среди обследованных женщин 18-35 лет Забайкальского края фертильными являются 22,2%, предполагаемо фертильными – 32,2%, первично бесплодными – 11,4%, вторично бесплодными – 13,5%, с неизвестной фертильностью – 20,6%. Частота бесплодия в браке при активном выявлении составляет 24,9%, с более высокими показателями вторичного бесплодия 54,2%, чем первичного 45,8% ( $p=0,002$ ). В сельской популяции уровень бесплодия выше, чем в городской 25,8% vs 22,3% ( $p=0,038$ ), и преобладает вторичное бесплодие 14,4% vs 11,2% ( $p=0,026$ ). Не планируют беременность 44,0% бесплодных женщин.

6. В структуре причин бесплодия у женщин молодого детородного возраста на первом месте находится трубно-перитонеальный фактор – 44,6%, на втором – нарушения овуляции – 38,1% (наиболее значимые причины: СПКЯ – 19,5% и синдром гиперпролактинемии 18,4%), на третьем – маточный фактор бесплодия – 20,6%, среди причин которого лидирует хронический эндометрит (ОШ=7,36; 95% ДИ 3,59-15,10;  $p=0,030$ ). Риск первичного бесплодия ассоциирован с СПКЯ (ОШ=12,25; 95% ДИ 5,58-26,88); синдромом гиперпролактинемии (ОШ=2,96; 95% ДИ 1,47-5,94); нарушением овуляции на фоне гипертиреоза (ОШ=2,66; 95% ДИ 1,50-4,71); вторичного – с хирургическим аборт(ом) в анамнезе (ОШ=3,61; 95% ДИ 2,01-6,46). У 26,7% имеется более одного фактора infertility. Мужской фактор бесплодия присутствует у всех пациенток с сочетанием трех и четырех причин и у каждой пятой (19,2%), имеющей два фактора стерильности, т.е. мужское и женское репродуктивное здоровье в паре взаимообусловлены.

7. Гистерэктомия у женщин молодого фертильного возраста преимущественно выполняется в экстренном порядке по поводу угрожающих жизни состояний 89,3% против 10,7% в плановом порядке (ОШ=69,4; 95% ДИ 32,6-148,1). Риск гистерэктомии при критических

акушерских состоянияхкратно выше, чем при гинекологических заболеваниях: 86,4% против 13,6% (ОШ=81,0; 95% ДИ 33,6-195,5). Плановая операция была предотвратима в 93,3% случаях при условии ответственного отношения к своему здоровью.

8. В группе женщин 18-35 лет статистически значимо выше шанс развития акушерских критических состояний (ОШ=11,56; 95% ДИ 6,50-20,56;  $p<0,001$ ), чем у матерей старше 35 лет. В структуре «near miss» лидируют управляемые причины: преэклампсия/эклампсия; акушерские кровотечения и септические осложнения. Наиболее распространенные причины МС – аборты, начатые вне лечебного учреждения, и осложнения анестезии ( $p<0,001$ ).

9. У здоровых женщин молодого фертильного возраста, планирующих беременность, имеется в среднем по  $2,3\pm 0,1$  прекоцепционных фактора риска; у 92,3% – более одного фактора. С наибольшей частотой регистрируется алиментарный дефицит фолатов (88,3%; уровень значимости  $p<0,001$ ); бессимптомные генитальные инфекции (66,0%;  $p<0,001$ ), реже – гипокинезия (28,8%), табакокурение (26,6%;  $p=0,479$ ), дефицит массы тела (16,9%,  $p<0,001$ ), ожирение 1 степени (1,2%;  $p<0,001$ ). Фактором риска является высокая распространенность мутантного генотипа *MTRR-66GG* (31,5%), ассоциированного с повышенным риском развития дефектов нервной трубки плода и венозных тромбозов при беременности и после родов.

10. У соматически здоровых пациенток молодого фертильного возраста с рецидивирующими самопроизвольными выкидышами и исключенными известными факторами риска невынашивания повышена частота встречаемости гетерозиготного генотипа *PAI-1-5G4G* (ОШ=5,5; 95% ДИ 2,3-12,8;  $p<0,001$ ). Существует синергическое взаимодействие между полиморфными локусами генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-675-5G>4G*: комбинации гетерозиготных вариантов минорных аллелей повышают риск повторных ранних выкидышей (ОШ=3,69; 95% ДИ: 1,52-8,97). Наибольший шанс развития осложнения установлен для комбинации генотипов *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT* (ОШ=5,27; 95% ДИ 1,1-25,7). Сочетание генотипов *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора.

11. Предикторами тяжелой преэклампсии у соматически здоровых пациенток 18-35 лет, не имеющих известных факторов риска осложнения, являются комбинация двух и более мутантных аллелей генов-кандидатов на артериальную гипертензию (*AGTR1-1166CC AGTR2-1675AA AGT-704CC*; *eNOS3-786CC*; *eNOS3-894TT*) или их сочетание с мутантным(и) геном(ами) альфа-аддуцина *ADD1-1378TT*, гуанин-связывающего протеина *GNB3-825TT* или цитохрома P-450 *CYP11B2-304TT* и гетерозиготным носительством генов тромбофилии *FVL-1691GA* (фактор Лейдена) или *FII-20210GA* (протромбина). Клинической реализации эффектов генов-кандидатов способствуют системные (ОШ=49,6; 95% ДИ 13,05-188,64;  $p<0,001$ ) и локальные (ОШ=4,5; 95% ДИ 1,49-6,71;  $p<0,003$ ) инфекционные процессы во 2-3 триместре беременности.

12. Разработанные на основе логистического регрессионного анализа модели прогноза ведущих причин критических акушерских состояний у женщин молодого фертильного возраста (тяжелой преэклампсии и ПОНРП в сроки недоношенной беременности) характеризуются высокой специфичностью (76,47% и 82,6%) и чувствительностью (89,58% и 77,4%, соответственно) и позволяют выделить среди соматически здоровых беременных группы риска по развитию этих осложнений.

13. Разработанная и ведренная система электронного анкетирования супружеских пар с бесплодием и программа «ПредЭКО» повысила охват населения с репродуктивными проблемами и доступность медицинской помощи сельским жителям в 1,4 раза ( $p=0,001$ ) и улучшила результативность лечения в 1,6 раза ( $p=0,030$ ). При длительности бесплодия до 5 лет динамичное обследование и перманентный мониторинг результатов со своевременной

коррекцией лечения в рамках внедренной программы, применение пелоидотерапии на этапе прекоцепции повышают шанс и частоту спонтанного наступления беременности (ОШ=5,29; 95% ДИ 1,75–16,02;  $p=0,004$ ) и снижают удельный вес неудачных попыток ЭКО (с 85,2% до 27,3%;  $p=0,001$ ).

14. Использование на этапе прекоцепционной подготовки инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки курсом 28 дней повышает частоту элиминации ВПЧ-ВКР в сравнении с курсом 14 дней (94,1% vs 55,3%,  $p=0,001$ ), не снижая в последующем число зачатий, не увеличивая риск выкидышей и преждевременных родов.

15. Применение схемы медикаментозного аборта с уменьшенной дозой мифепристона (200 мг) в комбинации с сублингвальным приемом мизопростола (400 мкг) при сроках аменореи до 63 дней обосновано с позиций пациент-ориентированного подхода: статистически значимо снижается относительный риск и частота побочных реакций (с ОШ=2,66; 95% ДИ 2,10–3,38 до ОШ=0,375; 95% ДИ 0,122–0,296;  $p<0,001$ ); не увеличивается количество осложнений, не меняется эффективность метода.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью объективизации показателей распространенности частоты бесплодия и его форм следует проводить в разных регионах страны одномоментные многоцентровые эпидемиологические исследования по единому стандартизованному протоколу. При принятии управленческих решений по организации акушерско-гинекологической помощи женщинам молодого фертильного возраста и оказании лечебно-диагностической помощи пациенткам с бесплодием рекомендуется принимать во внимание выявленные региональные особенности.

2. Для оптимизации диагностики и лечения бесплодия, а также повышения доступности данного вида помощи жительницам сельской местности и отдаленных территорий, рекомендуется широкое внедрение системы дистанционного электронного анкетирования супружеских пар с репродуктивными проблемами и информационное обеспечение населения о необходимости своевременного решения проблем infertility в связи с прогрессивным снижением результативности лечения по мере увеличения длительности течения заболевания.

3. Прекоцепционный скрининг на генитальные инфекции показан всем женщинам молодого репродуктивного возраста ввиду высокой распространенности бессимптомных репродуктивно значимых инфекционных агентов (66,0%).

4. Высокая частота встречаемости в популяции здоровых женщин 18-35 лет Забайкальского края генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями обмена гомоцистеина и осложнениями беременности (аномалии развития плода, невынашивание) и низкое потребление фолат-содержащих продуктов служат дополнительным обоснованием дотации фолатов (включая активные формы), начиная с прекоцепционного этапа и в течение первого триместра беременности.

5. Прекоцепционное обследование на полиморфизмы *FVL-1691G>A*, *FII-20210 G>A*, *AGTRI-1166 A>C*, *NO3-894 G>C* рекомендуется проводить избирательно – только при наличии индивидуального и/или семейного анамнеза ранней артериальной гипертензии, преэклампсии/эклампсии, рецидивирующих ранних потерь беременности, венозных тромбозов/тромбоэмболий.

6. У пациенток с двумя последовательными выкидышами в анамнезе и отсутствием известных факторов риска (клинический протокол «Выкидыш»), рекомендуется исследование генетических полиморфизмов *PAI-1-5G>4G* и *FV-1691G>A*. Комбинация гетерозиготных

генотипов *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* может быть использована в качестве молекулярно-генетического предиктора рецидивирующих ранних потерь беременности.

7. Использование прогностических математических моделей, включающие медико-биологические факторы, позволяет оценить риск развития тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у здоровых пациенток молодого репродуктивного возраста с исходно низкой степенью акушерского риска.

8. У пациенток раннего детородного возраста хирургический аборт должен быть полностью исключен из клинической практики, поскольку является значимым фактором риска осложнений ранних сроков беременности, родов, последующих искусственных прерываний беременности и воспалительных заболеваний органов малого таза.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Работы, опубликованные в журналах из перечня рецензируемых научных изданий (ВАК Минобрнауки РФ)**

1. Репродуктивные проблемы женщин молодого фертильного возраста разных социальных групп при первичной обращаемости в женскую консультацию / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – №4. – С.55-59.

2. Белокриницкая, Т.Е. Генетический полиморфизм, ассоциированный с риском развития нарушений обмена гомоцистеина, у здоровых коренных жительниц Забайкальского края: этнические и репродуктивные аспекты / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Н.Н. Страмбовская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №5 (93). – С.13-17.

3. Гинекологическая заболеваемость молодых женщин с позиций воспроизводственных потенциалов Забайкальского края: медико-демографические параллели / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Т.М. Баркан, И.Б. Плоткин // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. – №4(55). – С.19-24.

4. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста Забайкальского края / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН (Acta Biomedica Scientifica). – 2014. – №4. – С.22-27.

5. Сравнительная оценка клинического течения медикаментозного аборта с 200 мг и 600 мг мифепристона: проспективное когортное исследование / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, И.А. Белокриницкая, В.В. Сухина // Акушерство и гинекология. – 2014. – №3. – С.81-86.

6. Фролова, Н.И. Преконцепционный молекулярно-генетический скрининг молодых здоровых женщин на предикцию осложнений беременности / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Страмбовская // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – №4. – С. 76-81.

7. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии гязями Мертвого моря у женщин с бесплодием / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Е.Ю. Глотова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 7. – С.68-73.

8. Фролова, Н.И. Эпидемиология и структура заболеваний шейки матки у студенток вуза / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Н.Г. Геворгян // Доктор Ру. – 2014. – №1(89). – С.18-22.

9. Оценка фертильности женщин молодого репродуктивного возраста Забайкальского края: эпидемиологическое исследование / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2014. – №4. – С.33-38.

10. Пролонгированная контрацепция медроксипрогестероном у женщин разных социальных групп: комплаентность и побочные реакции / Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова, Н.И. Фролова [и др.] // Фарматека. –2014. –№12 (285). – С.28-32.
11. Фролова, Н.И. Преконцепционный скрининг молодых здоровых женщин на генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития гипергомоцистеинемии / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Страмбовская // Доктор.Ру. – 2014. –№ 8(96). – С. 45-49.
12. Бесплодие у женщин молодого фертильного возраста Забайкальского края / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – № 4. –2014. – С.18-21.
13. Гинекологическая заболеваемость молодежи как медико-социальная и демографическая проблема / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева, Д.В. Лопатина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – №1. – С.17-23.
14. Ассоциации генитальных инфекций и вируса папилломы человека как конфаундинг-факторы цервикальной интраэпителиальной неоплазии / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Д.А. Тарбаева [и др.] // Доктор Ру. – 2015.– №2(12). – С.14-17.
15. Распространенность бессимптомных генитальных инфекций – предикторов репродуктивных нарушений у девушек / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Е.Ю. Глотова, Е.А. Шипулина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – №2. – С.78-83.
16. Эпидемиология и причины бесплодия у девушек в возрасте 18–25 лет как характеристика демографического потенциала популяции / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова, Т.В. Богомазова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – №3. – С. 63-69.
17. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии гязями Мертвого моря у женщин с бесплодием / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Е.Ю. Глотова [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – №3-1 (88). – С. 90-95.
18. Этнорелигиозные аспекты гендерного поведения и репродуктивных установок девушек Забайкальского края: динамика за 10-лет / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Т.В. Богомазова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН (Acta Biomedica Scientifica). – 2015. – №3(103). – С. 28-32.
19. Фролова, Н.И. Потребление фолатов и полиморфизм генов фолатного цикла у здоровых студенток с позиций прогноза репродуктивных нарушений / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – №5. – С. 92-98.
20. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии пациенток с бесплодием, планирующих экстракорпоральное оплодотворение / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Е.Ю. Глотова, Н.Б. Герасимович // Фарматека. – 2015. – № 12. – С. 36-40.
21. Эпидемиология и структура бесплодия у девушек 18-25 лет Забайкальского края / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова, Т.В. Богомазова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – №2. – С. 94-97.
22. Полиморфизм генов-кандидатов нарушений гемостаза у пациенток с преждевременными родами / Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова, Н.Н. Страмбовская, Д.А. Тарбаева, Н.И. Фролова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2015. – № 3 (62). – С. 14-18.
23. Фролова, Н.И. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Страмбовская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №3. – С. 29-30.
24. Исследование 10-летней динамики гендерного поведения и репродуктивных установок девушек основных этнических групп Забайкальского края / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Т.В. Богомазова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – №4(63). –С. 22-25.

25. Гормональная контрацепция и беременность как специфические «репродуктивные» факторы риска венозных тромботических осложнений / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Е.В. Галыгин [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – №3. – С. 98-102. (**Scopus**)

26. Перспективная оценка эффективности лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Т.Е. Белокриницкая, И.А. Белокриницкая, А.А. Золотарева, О.Ю. Котельникова, Т.В. Мальцева, Н.И. Фролова // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 4. – С. 86-93. (**Scopus**)

27. Конфаундинг-факторы первичных венозных тромбозов и эмболий, ассоциированных с репродуктивным поведением женщин / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Е.В. Галыгин [и др.] // *Гинекология*. – 2016. – Том 18, №2(108). – С. 67-70.

28. Результаты тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе материала / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, О.В. Туранова [и др.] // *Гинекология*. – 2017. – №1. – С. 56-62.

29. Клинические и молекулярно-генетические предикторы преэклампсии / Л.И. Анохова, Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Ю.Н. Смоляков // *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*. – 2017. – №3. – С. 7-14. Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>

30. Результативность и приемлемость обследования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе вагинального отделяемого / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, О.В. Туранова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – №2. – С. 97-105. (**Scopus**)

31. Нутриционная поддержка, течение беременности и врожденные пороки сердца у новорожденных / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, О.В. Туранова [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2017. – № 9(138). – С. 58–63.

32. Самостоятельный vs врачебный забор материала для ВПЧ-теста: результативность и приемлемость у пациенток разных возрастных групп / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, О.В. Туранова [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2017. – №7(136). – С. 8–14.

33. Полиморфизм генов, ассоциированных с нарушениями гемостаза и фолатного обмена, у пациенток с рецидивирующими потерями беременности в ранние сроки / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Страмбовская, Е.П. Белозерцева // *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*. – 2018. – №1. – С. 37-44. Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>

34. Медико-социальная характеристика женщин молодого фертильного возраста, перенесших гистерэктомию / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Т.М. Баркан [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2018. – Т.3, №4. – С.15-20.

35. Инфекционные заболевания при беременности как фактор риска развития тяжелой преэклампсии / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, К.А. Колмакова, В.А. Плетнева // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2018. – №2. – С. 45-51.

36. Фролова, Н.И. Молекулярные маркеры и эпигенетические факторы риска преэклампсии в эпоху предиктивной медицины / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, К.А. Колмакова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2019. – Т.18, №4. – С.95–103. (**Scopus**)

37. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, дисфункцией эндотелия, нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при тяжелой преэклампсии / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Страмбовская, К.А. Колмакова // *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*. – 2019. – №1. – С.1-13. Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2019/1/1.pdf>

38. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Н.Н. Страмбовская, К.А. Колмакова // *Гинекология*. – 2019. – №21(1). – С. 10–13.

39. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при повторных ранних самопроизвольных выкидышах / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Страмбовская, Е.П. Белозерцева // Гинекология. – 2019. – №21(2). – С. 18–22.

40. Структура критических акушерских состояний и материнской смертности у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, С.А. Иозефсон, К.А. Колмакова // Практическая медицина. – 2019. – Том 17, №4. – С. 32-36.

41. Фролова, Н.И. Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая // Гинекология. – 2019. – №03. – С.9-16.

#### Публикации в иных изданиях

42. Фетоплацентарная недостаточность / Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Чарторижская, Е.В. Казанцева, Н.И. Фролова // Чита: «Областная типография», 2009. – 126 с.

43. Фролова, Н.И. Репродуктивное здоровье и гендерное поведение девушек-студенток / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая // Забайкалья. – Чита: «Экспресс-типография», 2011. – 116 с.

44. Гинекологические проблемы пациенток молодого возраста, обратившихся в частные медицинские центры / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева [и др.] // Материалы XIII Всеросс.науч. форума «Мать и дитя». – М., 2012. – С. 379-380.

45. Структура причин первичной обращаемости в женскую консультацию молодых женщин / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева [и др.] // Материалы XIII Всеросс.науч. форума «Мать и дитя». – М., 2012. – С. 380-381.

46. Belokrinitskaya, T.E. Preconception screening for sexually transmitted infections in young healthy women: cross-sectional study / T.E. Belokrinitskaya, N.I. Frolova, E.A. Shipunova //Giornale di Obstetrica e Ginecologia. – 2013. – № XXXV. – P. 142-144. (**Scopus**)

47. Frolova, N.I. A cross-sectional survey of sexual behavior, contraceptive use and fertility of female students in Transbaikal Region of Russia / N.I. Frolova, T.Ye. Belokrinitskaya // Giornale di Obstetrica e Ginecologia. – 2013. – № XXXV. – P. 208-210. (**Scopus**)

48. Preconception risk factors in young healthy women: cross-sectional study / N.I. Frolova, T.E. Belokrinitskaya, E.A Shipunova [et al.] //British J Obst&Gynec. – June 2013. – Vol.120, Issue Supplement s1. – P. 219. (**Web of Science**)

49. Фертильность и исходы беременности после эмболизации маточных артерий у женщин раннего репродуктивного возраста / Т.Е. Белокриницкая, П.А. Иванов, Т.М. Баркан, И.Б. Плоткин, Н.И. Фролова [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. – 2013. – Том 11, выпуск 1. – С.152-155.

50. Thrombophilic Mutations and Folate Gene Polymorphisms and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Russian Women with Unexplained Recurrent Early Spontaneous Abortion / T.Ye. Belokrinitskaya, N.I. Frolova, N.N. Strambovskaia, A.A. Petrov // British J of Medicine and Medical Research. – 2014. – Vol.5(5). – P. 626-632.

51. Побочные реакции и клиническая эффективность медикаментозного аборта с 200 мг и 600 мг мифепристона / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Д.А. Ананьина [и др.] // Современные направления развития медицины 2014: сборник статей Международной научно-практической конференции (5-7 мая 2014 г., г. Брянск) / Под общей редакцией В.П. Трошина. – Брянск: НДМ, 2014. – С.213-215.

52. Belokrinitskaya, T. Gene Polymorphisms of the Angiotensinogen (AGT) and Angiotensin II Receptor (AGTR1, AGTR2) in Women with Preeclampsia / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, N. Strambovskaia // British J Obst Gyn. – 2015. – Vol.122, Suppl 2.- P.33.

53. Эпидемиология бессимптомных генитальных инфекций у молодых женщин, планирующих беременность / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Е.Ю. Глотова [и др.] // В сборнике трудов «Новые технологии в акушерстве и гинекологии» /отв. ред. Пестрикова Т.Ю. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2015. – С. 170-173.
54. Belokrinitskaya, T. Preconception Screening for Gene Polymorphisms Associated with Thrombophilia and Arterial Hypertension Risk in Healthy Young Women / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, N. Strambovskaya // *British J Obst Gyn.*- 2015. – Vol.122, Suppl 2.- P.40.
55. Epidemiology of Infertility in Young Women Aged 18-25 Years Living in Transbaikal Region of Russia / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, T. Bogomazova [et al.] // *Inter J Gyn. Obst.* – 2015. – Vol.131, Suppl 5. – P. 401.
56. Efficacy and Safety of Intravaginal Dead Sea Pelotherapy in Infertility Women Planning IVF / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, E. Glotova [et al.] // *Inter J Gyn. Obst.* – 2015. – Vol.131, Suppl 5. – P. 515.
57. Intake of folate and genes polymorphisms associated with folate cycle disorder among young healthy women / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, T. Bogomazova, O. Turanova // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* – 2016. – Vol. 206. – e135 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.345>
58. Пациент-ориентированный подход к пролонгированной контрацепции медроксипрогестероном / Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова, Н.И. Фролова [и др.] // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: сборник научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции с международным участием /отв. ред. Пестрикова Т.Ю. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2016. – С.91-99.
59. Belokrinitskaya, T. Genetic predictors of severe preeclampsia / T. Belokrinitskaya, N. Frolova // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* – 2016. – Vol. 206, e14 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.066> (**Scopus**)
60. Frolova, N. Intake of folate and genes polymorphisms associated with folate cycle disorder among healthy female students / N. Frolova, T. Belokrinitskaya // *BJOG – An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2016. – Volume 123. – P.112-112. (**Web of Science**)
61. Maternal Folic Acid, Metafoline and Docosahexaenoic Acid Supplementation, Pregnancy Outcomes and Congenital Heart Defects in Offspring / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, O. Turanova [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2017. – No 45. – P. 347.
62. Роль индекса массы тела в прогнозе течения беременности и родов / Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева, Л.И. Анохова, Н.И. Фролова, Т.И. Папкина // *Забайкальский медицинский журнал.* – 2017. – № 1. – С. 55-56.
63. Acute maternal infection and risk of pre-eclampsia in women with genetic predisposition to high blood pressure / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, V. Pletnyova, K. Kolmakova // *J. Perinat. Med.* – 2017. – No 45. – P. 523.
64. Effect of folic acid, metafolin and docosahexaenoic acid supplementation on singleton pregnancy outcomes and congenital heart defects in offspring / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, O. Turanova [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2019. – Vol. 234. – P. e73 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.316> (**Scopus**)
65. Efficiency and acceptability of human papillomavirus detection on self-collected versus clinician-collected samples in vaginal discharge / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, O. Turanova [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2019. –Vol. 234. – P. e161 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.512> (**Scopus**)

66. Репродуктивная медицина в свете демографических тенденций в современной России / Т.Е. Белокриницкая, В.Ф. Лига, Р.Н. Каргина, Н.И. Фролова // Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины: сборник трудов конференции Забайкальского общества акушеров-гинекологов, Чита, 20-21 марта 2018 г. / отв. ред. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. – Чита, 2018. – С.6-8.

67. Результаты исследования эндометрия при трубно-перитонеальном бесплодии / Э.Д. Загородняя, Т.М. Баркан, О.В. Вершинин, Н.И. Фролова [и др.] // Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины: сборник трудов конференции Забайкальского общества акушеров-гинекологов, Чита, 20-21 марта 2018 г. / отв. ред. Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова. – Чита, 2018. – С. 58-60.

68. Severe preeclampsia: genetic predisposition or maternal infections are triggers / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, K. Kolmakova, V. Pletnyova // Abstract Book of the 2nd World Congress on Maternal Fetal Neonatal Medicine, London, UK, April 4-6, 2019. – Abstract ID 41. P. 478-479.

69. Connective tissue dysplasia, pelvic varicose and obstetrical syndromes / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, P. Ivanov // Abstract Book of the 2nd World Congress on Maternal Fetal Neonatal Medicine, London, UK, April 4-6, 2019. – Abstract ID 56. – P. 481-483.

70. Белокриницкая, Т.Е. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Л.И. Анохова // Новосибирск: Наука, 2019. – 188 с.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ-ВКР	– вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска
ВТЭО	– венозные тромбоэмболические осложнения
ДИ	– доверительный интервал
ИМТ	– индекс массы тела
ИППП	– инфекции, передаваемые половым путем
КАС	– критические акушерские состояния
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
НЛФ	– недостаточность лютеиновой фазы
ОШ	– отношение шансов
ПВИ	– папилломавирусная инфекция
ПОНРП	– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭ	– преэклампсия
РОАГ	– Российское общество акушеров-гинекологов
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ACOG	– American College of Obstetricians and Gynecologists
ASCUS	– атипичные клетки плоского эпителия неясного значения
ESHRE	– European Society of Human Reproduction and Embryology
FIGO	– Federation International of Obstetricians and Gynecologists
HELLP	– haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet
HSIL	– интраэпителиальные изменения плоского эпителия высокой степени
LSIL	– интраэпителиальные изменения плоского эпителия низкой степени
ROC	– график, показывающий зависимость количества выявленных истинно положительных и ложноотрицательных результатов
SIL	– плоскоклеточное интраэпителиальное поражение