

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

*На правах рукописи*

**Фролова Наталия Ивановна**

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

**14.01.01 – акушерство и гинекология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени**

**доктора медицинских наук**

**Научный консультант:  
заслуженный врач РФ  
доктор медицинских наук,  
профессор Т.Е. Белокриницкая**

**ЧИТА – 2020**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1.    Современные демографические тенденции в Российской Федерации и характеристика репродуктивного потенциала.....	18
1.2.    Возраст матери как демографически и репродуктивно значимый фактор...	23
1.3.    Репродуктивные потери: стратификация риска и возможности управления.....	26
1.4.    Внутриутробное программирование болезней, как фактор риска ближайших и долгосрочных репродуктивных потерь.....	29
1.5.    Преконцепционная подготовка как стратегия минимизации риска акушерских осложнений и репродуктивных потерь.....	30
1.6.    Молекулярные маркеры и факторы и риска ранних потерь беременности.....	36
1.7.    Генетические предикторы и молекулярные маркеры преэклампсии.....	46
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1.    Объекты и этапы исследования.....	52
2.2.    Методы исследования.....	56
2.3.    Методы статистического анализа.....	60
ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ И ХАРАКТЕРИСТИКА РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ.....	63
3.1.    Динамика основных демографических показателей.....	63
3.2.    Репродуктивное поведение и установки молодежи как основы демографического потенциала популяции: оценка динамики за 10 лет.....	72
3.3.    Качественная характеристика репродуктивного потенциала.....	77
3.3.1.    Распространенность и структура гинекологических заболеваний у девушек 18-25 лет по данным профилактического осмотра.....	78
3.3.2.    Структура гинекологических заболеваний по данным первичной обращаемости.....	79
3.3.3.    Структура гинекологической заболеваемости молодых женщин по причинам госпитализаций в стационар.....	82

3.3.4. Эпидемиология и структура бесплодия у женщин молодого репродуктивного возраста.....	87
<b>ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ РЕПРОДУКТИВНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....</b>	<b>98</b>
4.1. Факторы риска репродуктивных нарушений и потерь у молодежи как основы демографического потенциала популяции.....	98
4.2. Гистерэктомия – как фактор снижения репродуктивного потенциала.....	109
4.3. Критические акушерские состояния как фактор риска репродуктивных потерь.....	115
4.4. Преконцепционная оценка факторов риска у молодых женщин.....	122
4.5. Исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском осложнений беременности и репродуктивных потерь.....	127
4.6. Молекулярно-генетические предикторы рецидивирующих потерь в ранние сроки беременности.....	134
4.7. Факторы риска и предикторы тяжелой преэклампсии.....	139
4.8. Характеристика факторов риска первичных венозных тромботических осложнений.....	153
<b>ГЛАВА 5. ПУТИ МИНИМИЗАЦИИ РИСКА РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....</b>	<b>158</b>
5.1. Модели прогноза тяжелой преэклампсии и ПОНРП как ведущих причин критических акушерских состояний у пациенток молодого фертильного возраста.....	158
5.2. Пути повышения безопасности медикаментозного прерывания беременности.....	166
5.3. Усовершенствование методов выявления ВПЧ и лечения предраковых заболеваний шейки матки, как факторов риска репродуктивных нарушений.....	172
5.4. Пути повышения эффективности мониторинга и лечения пациенток с бесплодием.....	185
5.5. Эмболизация маточных артерий у пациенток с миомой матки – как способ преодоления риска гистерэктомии и сохранения репродуктивной функции.....	194

5.6.	Минимизация рисков осложнений и репродуктивных потерь, связанных с гормональной контрацепцией.....	196
5.7.	Пути преодоления риска осложнений беременности для матери и плода, связанного с нарушениями фолатного обмена.....	202
	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	208
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	238
	ВЫВОДЫ.....	240
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	243
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	245
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	246

## ВВЕДЕНИЕ

### 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; Баринин 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; POAG, 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; Barua 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 преконцепционных 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*) 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, eNOS3-786T>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 преконцепционных 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 преконцепционного 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, 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 РШМ, 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 мизопростола, 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 базах кафедры 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. Белокрыницкая).

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, лапроскопия, 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 конфаундером 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; аборт, начатый вне лечебного учреждения; материнской летальности – осложнения анестезии и аборт, начатый 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 «Молодёжь 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные демографические тенденции в Российской Федерации и характеристика репродуктивного потенциала

Современная демографическая ситуация в Российской Федерации в значительной степени обусловлена социально-экономическими процессами, происходившими в XX веке. Во второй половине прошлого века в России ежегодно рождались 2-2,5 млн. детей, умирали 1-1,5 млн. человек. Согласно сведениям, изложенным в «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» (утв. Указом Президента РФ от 9 октября 2007 г. №1351), с 1992 года началось стабильное сокращение численности населения из-за превышения уровня смертности над уровнем рождаемости (естественная убыль населения), и в течение последующих 15 лет ежегодно в России умирали более 2 млн. человек, что в расчете на 1000 человек в 2 раза больше, чем в европейских странах и США, в 1,5 раза больше, чем в среднем в мире, а рождались ежегодно в этот период 1,2-1,5 млн. человек.

В течение 2009-2017 гг. в РФ зарегистрировано увеличение числа родившихся, при этом наибольший рост данного показателя отмечен в 2014 г. и 2015 г. – на 10,3% и 10,2% соответственно. За 2017 год число деторождений снизилось по сравнению с 2009 г. на 71380 чел. (- 4,1%). Динамика показателя численности родившихся в течение этого периода времени была нестабильной: в отдельные годы также отмечалось сокращение числа родившихся по сравнению с предыдущими годами, однако наиболее существенное понижение произошло в 2017 г. – на 198422 чел. (- 10,5%) [Бабич С.Г., Ярных Э.А., 2018].

Соответственно происходящим демографическим процессам в России реагировал и показатель суммарного коэффициента рождаемости: в 1989 г. составил 1,895, в 1990 г. – 1,892; затем он существенно снизился, причем, особенно сильно – в период с 1990 по 2000 г. (с 1,892 до 1,195), т.е. общее уменьшение величины данного показателя с 1987 по 2000 г. составило 63,2%. В течение последующих 16 лет суммарный коэффициент рождаемости увеличивался, однако так и не достиг уровня 1989-1990 гг.: 2001 г. – 1,223; 2016 г. – 1,762, затем вновь стал снижаться, составив в 2017 г. 1,621, в 2018 г. – 1,300 [Росстат, 2018].

В результате вышеперечисленных тенденций, действующих в течение последних 20 лет, в популяции россиян произошло уменьшение численности населения детородного и трудоспособного возраста, непосредственно влияющих на формирование репродуктивного, трудового и оборонного потенциалов страны (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение численности населения Российской Федерации по полу и возрастным группам на 1.01.2003\* и 1.01.2018\*\* гг. (тыс.человек)\*

Возраст (лет)	Все население					
	Мужчины и женщины		Мужчины		Женщины	
	2002	2017	2002	2017	2002	2017
Все население	145167	146880	67605	68120	77562	78760
в том числе в возрасте, лет:						
0-4	6401	9347	3278	4803	3123	4544
5-9	6941	8873	3548	4553	3393	4320
10-14	10406	7598	5313	3890	5094	3708
15-19	12801	6816	6504	3484	6296	3332
20-24	11466	7336	5783	3744	5683	3592
25-29	10613	11120	5314	5657	5299	5463
30-34	9836	12766	4915	6401	4922	6365
35-39	10216	11425	5025	5636	5192	5789
40-44	12546	10453	6084	5041	6462	5412
45-49	11606	9499	5495	4546	6112	4953
50-54	10071	9372	4642	4344	5429	5028
55-59	5347	11049	2366	4913	2982	6136
60-64	7983	9783	3251	4055	4732	5728
65-69	6345	7937	2444	3054	3901	4883
70 и более	12589	13506	3617	3999	8972	9507
Из общей численности население в возрасте:						
моложе трудоспособного*)	26327	27254	13452	13981	12875	13273
трудоспособном **)	88942	82264	44812	43031	44130	39233
старше трудоспособного ***)	29778	37362	9281	11108	20498	26254
*) Мужчины и женщины в возрасте 0-15 лет.						
**) Мужчины в возрасте 16-59 лет, женщины - 16-54 года.						

\* Демографический ежегодник России 2005. Москва, Федеральная служба государственной статистики. \*\* Росстат, 2018.

Анализ половозрастного состава населения России начала XXI века (2002-2017 гг.) выявил увеличение удельного веса численности детей (0-14 лет) на 1,1% (2002 г. 16,4%; 2017 г.

17,5% или с 23748/145 167 до 25 818/146 880 тыс. человек) за счет возрастной группы 0-9 лет, что обусловлено некоторым ростом уровня рождаемости, который наблюдался в стране с 2007 г. При этом доля детей 10-14 лет с 2002 г. сохраняла тенденцию понижения, составив в 2017 г. – 2,0% (7,2% vs 5,2%; 10406 /145167 vs 7598/146880 тыс. человек), что обусловлено резким снижением показателя рождаемости с 1992 г. Таким образом, согласно прогнозным оценкам в течение последующих 10 лет (до 2027 г.) в РФ продолжится снижение доли подростков (15-17 лет) и молодежи (18-25 лет) [Росстат, 2018].

Оценка динамики типа возрастной структуры населения России свидетельствует, что в 2002 г. тип возрастной структуры населения соответствовал стационарному (доля лиц в возрасте 15-49 лет составляла 54,5%), а в 2018 г. стал характеризоваться как регрессивный (доля населения в возрасте 15-49 лет – 47,3%, т.е. менее 50%) [Росстат, 2018].

Описанные демографические тенденции наглядно демонстрируют неблагоприятные изменения: снижение репродуктивного потенциала и старение населения страны.

Понятие «репродуктивный потенциал» включает не только социально-демографическую составляющую (совокупность жителей обоих полов, в возрасте от 15 до 49 лет), а также оценку детородных функций населения с точки зрения медико-биологических возможностей участия в процессах воспроизводства населения. С демографической точки зрения, именно эта часть популяции определяет особенности процессов воспроизводства населения конкретного региона, качества и количества новых поколений [Лещенко Я.А., 2017]. В современной научной литературе термин «репродуктивный потенциал» используют и как основную качественную характеристику воспроизводственных ресурсов населения [Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., 2011; Калачикова О.Н., Шабунова А.А., 2015; Уварова Е.В., 2019], а для оценки его состояния в основном изучаются соматическое здоровье и нарушения со стороны репродуктивной системы, состояние физического и полового развития, репродуктивные установки и наличие медико-социальных факторов риска формирования патологии репродуктивной системы [Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., 2011; Лещенко Я.А., 2017; Уварова Е.В., 2019].

Установлен широкий возрастной диапазон репродуктивного периода (15-49 лет), однако в настоящее время решающее значение принадлежит когорте женщин активного молодого возраста (20–35 лет), непосредственно формирующей режим воспроизводства населения [Росстат, 2018; 2019]. Численность и здоровье именно этой прослойки популяции являются достаточно чувствительными индикаторными показателями социально-демографической обстановки на территории в настоящем и будущем, позволяют спрогнозировать тенденции её развития [Булаев В.М., К.М. Горина, 2013; Гладкая В.С. и др., 2017; Лещенко Я.А., 2017].

Среди причин сниженного уровня пополнения населения важную роль играют репродуктивные установки и репродуктивное поведение, которые также лежат в основе сокращения рождаемости. Репродуктивное поведение (РП) (син. прокреативное поведение, генеративное поведение) – система действий, отношений и психических состояний личности, связанных с рождением или отказом от рождения детей любой очередности в браке или вне брака [Ушакова Г.А., Николаева Л.Б., 2010; Гладкая В.С. и др., 2017]. РП не является изолированным видом поведения личности и должно рассматриваться в общем контексте ее ценностных ориентаций, установок, потребностей, а также с учетом социально нормативной среды, в которой существует индивид. Многочисленными авторами показано, что РП – это, по сути, отражение соотношения социального и биологического, что именно социальному контролю принадлежит ведущая роль в формировании основного результата РП – деторождения [Ушакова Г.А., Николаева Л.Б., 2010; Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., 2011; Булаев В.М., Горина К.М., 2013; Калачикова О.Н., Шабунова А.А., 2015; Гладкая В.С. и др., 2017; Лещенко Я.А., 2017; Уварова Е.В., 2019].

Убедительно обосновано влияние изменений общих социальных ценностей, в том числе роли семьи и потребности иметь детей; возникновения и роста числа социально-экономических барьеров, которые не позволяют людям реализовать их репродуктивные планы.

В итоге выделяют следующие варианты РП: 1) собственно репродуктивное поведение – совокупность поведенческих актов и решений, непосредственно направленных на рождение ребенка; 2) контрацептивное поведение – действия, направленные на предотвращение зачатия; 3) абортное поведение – действия, имеющие целью предотвратить нежелательное рождение [Ушакова Г.А., Николаева Л.Б., 2010; Гурко Т.А., 2016].

На формирование репродуктивного поведения и установок граждан особое влияние оказывает их отношение к браку и семейной жизни как социальным ценностям. Уровень, структура, тенденции брачности и разводимости в значительной мере определяют уровень рождаемости и, соответственно, динамику численности и возрастной структуры населения. В последние десятилетия в России, как и во многих странах мира, устойчиво растет число разводов, которые почти повсеместно становятся важным компонентом моделей брачности [Гурко Т.А., 2016; Лещенко Я.А., 2017]. По данным Росстата, с 2001 г. начался рост числа браков, относительно показателей 1996-2000 гг.; максимальный показатель зарегистрирован в 2011 г. (Таблица 2). Показатель разводов с 1996 г. приобрел характер роста, а с 2003 г. стал прогрессивно снижаться, достигнув относительной стабилизации в 2015-2018гг.

Показатели брачности и разводимости оказывают существенное влияние на воспроизводство населения, а брачный статус во многом детерминирует репродуктивное

поведение женщины. В современной России доминирует одно-двух-детная модель семей (только 6% семей имеют трех и более детей), что обуславливает низкую рождаемость и не обеспечивает простого воспроизводства населения, для которого необходимо, чтобы 50 % семей имели 3-4 детей. Низкой рождаемости способствует общемировое снижение популярности брака и повышение возраста вступления в брак женщины в связи с ее стремлением к экономической самостоятельности [Гурко Т.А., 2016; Лещенко Я.А., 2017].

Таблица 2 – Динамика показателей брачности и разводимости в Российской Федерации за период 1996-2018 гг. (на 1000 тыс. населения)\*

Год	1996	2000	2001	2003	2005	2007	2009	2011	2013	2015	2017	2018	Средние значения
Число браков	5,9	6,2	6,9	7,6	7,5	8,9	8,5	9,2	8,5	7,9	7,1	6,1	7,5
Число разводов	3,8	4,3	5,3	5,5	4,2	4,8	4,9	4,7	4,7	4,2	4,2	4,0	4,3

\*Демографический ежегодник России, Москва, Госкомстат РФ, 2002.

\*Демографические ежегодники России 2005, 2008, 2010, 2012, 2014, 2015. Москва, Федеральная служба государственной статистики.

\* Российский статистический ежегодник 2018 год. Москва, 2019.

Термин «репродуктивные нормы» можно определить, как детерминированные общественным мнением принципы и образцы подходящего поведения, а именно: рождение определенного числа детей в соответствии с принятыми установками тех социальных групп, к которым принадлежит индивид. Превращаясь во внутреннюю потребность личности, именно репродуктивные нормы определяют потребность в детях и формируют показатели рождаемости [Ушакова Г.А., Николаева Л.Б., 2010; Гурко Т.А., 2016]. Неоспоримо, что основу воспроизводства населения, численность и состав популяций будущих поколений определяет рождаемость [Гурко Т.А., 2016; Лещенко Я.А., 2017]. В свою очередь, на ее абсолютные и относительные уровни влияют как индивидуальная готовность и способность родить потомство, так и доля в структуре населения контингентов, обеспечивающих этот процесс.

Таким образом, репродуктивный потенциал популяции отражает воспроизводственные ресурсы населения. Рождаемость является интегральной характеристикой, отражающей взаимообусловленное влияние состояния репродуктивного здоровья (возможностей деторождения) населения и его репродуктивного поведения (действия, направленного на воспроизводство). Медико-демографическая ситуация современной России характеризуется низким уровнем репродуктивного здоровья и одновременным повсеместным стремлением к

малодетности (один-два ребенка), следствием которой неизбежно является низкая рождаемость и катастрофическая прогрессирующая убыль населения [Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, 2017; Гурко Т.А., 2016; Лещенко Я.А., 2017]. В соответствии с изложенным, усовершенствование системы прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у женщин молодого фертильного возраста, несущих основную воспроизводственную нагрузку, является важной медико-демографической задачей.

### **1.2. Возраст матери как демографически и репродуктивно значимый фактор**

С 1970-х годов во многих странах мира стал увеличиваться возраст матери при рождении первого ребенка, в России данное явление зарегистрировано несколько позже и динамика его была несколько иной. Так, в начале 80-х годов в нашей стране наметилась тенденция увеличения возраста матерей, но этот процесс прервался из-за предпринятых государственных мер по стимулированию раннего деторождения [Ушакова Г.А., Николаева Л.Б., 2010; Гурко Т.А., 2016; Лещенко Я.А., 2017]. С 1994 г. процесс увеличения возраста матерей вновь возобновился, и в 2008 году возрастной коэффициент рождаемости среди женщин 25-29 лет превысил аналогичный показатель в группе 20-24 лет (92,4 и 91,2 на 1000 женщин соответственно) и в последующие годы продолжал увеличиваться (2009 г. – 95,9; 2010 г. – 99,2; 2011 г. – 99,8; 2012 г. – 106,6; 2013 г. – 107,6; 2014 г. – 110,2), достигнув максимальной отметки в 2015 г. – 112,6.

С 2007 г. по 2016 г. отмечен прогрессивный рост возрастных коэффициентов рождаемости среди женщин 30-34 лет: 2006 г. – 46,6; 2007 г. – 54,1; 2016 г. – 84,4 (+37,8) на 1000 женщин. В течение последующего 2017 г. произошло снижение показателей возрастных коэффициентов рождаемости у женщин всех возрастов, за исключением групп 40-44 и 45-49 лет, доля которых в процессах воспроизводства достаточно мала (8,7 и 0,5 соответственно), что привело к наибольшему понижению рождаемости за все годы начала XXI века (на 10,5%) [Бабич С.Г., Ярных Э.А., 2018].

Суммируя динамику возрастных коэффициентов рождаемости, следует заключить, что в настоящее время в России наибольший удельный вес рождаемости приходится на возрастные группы женщин 25-29 лет и 30-34 лет, при этом во всех группах отмечается значительная доля первых родов [Артюхов И.П. и др., 2017]. Данная демографическая тенденция свидетельствует о распространении среди россиян явления отсроченного деторождения, обусловленного различными причинами, как социального, так и экономического характера [Гурко Т.А., 2016; Артюхов И.П. и др., 2017; Лещенко Я.А., 2017].

В фокусе современных медико-биологических представлений возраст матери оказывает существенное влияние на процессы концепции (зачатия) и гестации [ВОЗ, 2015; Радзинский В.Е. и др., 2016; Chen Y. et al., 2017; Калинина Е.А., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., 2019; Magnus M.C. et al., 2019].

Согласно ключевым рекомендациям ВОЗ (2015), при планировании беременности семейная пара должна быть информирована, что после 30 лет снижается вероятность успешных зачатий. Данный факт эксперты Американской коллегии акушеров-гинекологов объясняют истощением овариального резерва и снижением качества ооцитов по мере увеличения возраста [ACOG, 2014]. В результате в течение жизни фертильность женщин постепенно снижается, значительный спад происходит, начиная примерно с 32 лет, а после 37 лет темпы утраты способности к зачатию прогрессируют быстрее. В этом аспекте повышение осведомленности о влиянии возраста на фертильность имеет важное значение при консультировании пациенток, планирующих беременность. Учитывая ожидаемое возрастное снижение фертильности, увеличение числа репродуктивно значимых нарушений и более высокий риск потери беременности, женщины старше 35 лет должны получить ускоренное обследование и пройти лечение после 6 месяцев неудачных попыток забеременеть или раньше, если это показано клинически. Женщинам старше 40 лет необходимо провести обследование и лечение в более короткие сроки [ACOG, 2014].

Исследованиями von Wolff M. et al. (2019) показано, что возраст женщины следует учитывать перед ЭКО при консультировании пациенток с бесплодием с целью составления прогноза эффективности лечения и полноценного информирования об этом супругов. В ретроспективном обсервационном исследовании исходов ЭКО (201 супружеская пара в возрасте  $34,7 \pm 4,1$  года, 311 процедур ЭКО с 201 переносом) выявлено, что показатели частоты наступления беременности/живорождения напрямую зависели от возраста женщин: < 34 лет 26,3/22,4%, 34-37 лет 25,7/18,9% и 38-42 лет 15,7/3,9%. Линейный регрессионный анализ продемонстрировал, что по мере увеличения возраста женщины снижался уровень живорождения. Число наступивших беременностей и уровень живорождений при этом отрицательно коррелировали с продолжительностью бесплодия. Таким образом, авторами определены простые объективные прогностические критерии, которые всегда известны на момент консультирования, и сделано заключение, что женщины молодого репродуктивного возраста с короткой продолжительностью бесплодия являются лучшими кандидатами для ЭКО.

Многочисленными исследованиями показано, что с увеличением возраста матери повышается риск нарушений фертильности, акушерских и перинатальных осложнений. Данные закономерности авторы объясняют тем, что в течение жизни женщин увеличивается



распространенность гинекологических и соматических заболеваний, отрицательных факторов образа жизни, которые в значительной степени влияют на формирование репродуктивных нарушений, материнских и плодовых потерь [Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012; Веропотвелян Н.П., Кодунов Л.А., 2015; Лещенко Я.А., 2017; Davis N.L. et al., 2017; MacDorman M.F. et al., 2017; Ogawa K. et al., 2017; Londero A.P. et al., 2019; Marozio L. et al., 2019].

По данным С.Ф. Торубарова (2013), возраст женщины в наибольшей степени, чем другие сходные медико-биологические показатели, связан со значением интегрального показателя репродуктивного здоровья и имеет с ним обратную сильную корреляционную связь ( $r=-0,67$ ; 3-е ранговое место). Согласно рассчитанным коэффициентам парной корреляции были установлены следующие статистические взаимосвязи других возрастных характеристик женщин и состояния их репродуктивного здоровья: возраст начала половой жизни ( $r=-0,46$ ; 6-е место), возраст выявления гинекологического заболевания в женской консультации ( $r=-0,25$ ; 7-е место), возраст выявления гинекологического заболевания (8-е место). Кроме того, сделан вывод, что наибольшее значение интегрального показателя репродуктивного здоровья женщин характерно для лиц в возрасте 25-29 лет.

Согласно заключению М.С. Magnus et al. (2019) на основании крупномасштабного современного исследования 421 201 беременностей, самый низкий риск самопроизвольного выкидыша отмечен у женщин в возрасте 25-29 лет (10%), после 30 лет он быстро икратно повышался, достигнув 53% у женщин в возрасте 45 лет и старше. Риск повторных выкидышей также увеличивался с возрастом матери и числом ранних потерь беременности в анамнезе: коэффициенты шансов составили 1,54 [ДИ 1,48-1,60] после одного выкидыша, 2,21 [ДИ 2,03-2,41] после двух и 3,97 [ДИ 3,29-4,78] после трех последовательных выкидышей.

Влияние возраста матери на перинатальные исходы исследовано Y. Chen et al. (2017) в больших группах пациенток, родивших в Пекинском госпитале акушерства и гинекологии в 2016 году (6 098 пациенток в возрасте < 35 лет; 2 683 женщины 35-39 лет; 366 матерей  $\geq 40$  лет). Анализ перинатальных исходов выявил взаимосвязь старшего возраста матери (35-39 лет;  $\geq 40$  лет) со следующими осложнениями: хромосомные аномалии плода (1,23%, 3,01% vs 0,36% в группе моложе 35 лет,  $p<0,01$ ); пороки развития плода (1,94%, 4,37% vs 0,48%,  $p<0,01$ ); преждевременные роды (8,35%, 11,20% vs 5,51%,  $p<0,05$ ); перевод новорожденных в отделения интенсивной терапии (9,63%, 11,48% vs 5,21%,  $p<0,05$ ). Авторами сделаны выводы, что женщины старше 35 лет имеют повышенный риск неблагоприятных перинатальных исходов и нуждаются в мероприятиях по планированию семьи и прекоцепционной подготовки.

В этом же масштабном исследовании Y. Chen et al. (2017) дана оценка частоты развития акушерских осложнений в зависимости от возраста матери. Статистически значимые различия

между сравниваемыми группами пациенток 35-39 лет,  $\geq 40$  лет и контрольной группой женщин моложе 35 лет установлены для: гипертонических расстройств (9,84%, 13,11% vs 9,23%), гестационного сахарного диабета (22,70%, 28,42% vs 14,87%), преждевременного разрыва плодных оболочек (25,57%, 19,40% vs 31,42%), предлежания плаценты (2,05%, 2,46% vs 0,92%) ( $p < 0,05$ ). Частота кесарева сечения также была статистически значимо выше у матерей старших возрастных групп и составила у первородящих 45,42%, 75,74% (соответственно 35-39 лет,  $\geq 40$  лет) vs 21,33% ( $< 35$  лет,  $p < 0,05$ ) и повторнородящих 51,46%, 61,54% vs 30,95% (соответственно,  $p < 0,05$ ).

Изучение распространенности случаев критических акушерских состояний (КАС), едва не закончившихся летальным исходом («maternal near miss», ВОЗ, 2009), в зависимости от возраста было проведено F.C.Jr. Oliveira et al. в 2013 году в Бразилии и включало 5025 женщин трёх возрастных диапазонов: 15–19 лет (младший), 20–34 года (средний), 35–39 лет (старший). Наиболее многочисленной в исследуемой когорте оказалась группа женщин 20–34 лет – 73,7%, доля матерей старшего и младшего возраста была существенно меньше – соответственно 17,9% и 8,4%, что совпадает с показателями возрастных коэффициентов рождаемости. Показатель «near miss» в среднем составил 21,1 на 1000 живорождений и имел тенденцию роста при увеличении возраста. Исследователями сделано заключение, что накопленная с возрастом соматическая патология является риском развития осложнений беременности, родов и послеродового периода. В исследовании этих авторов 2014 года показано, что риск «near miss» и материнской смертности на 25% выше у женщин  $> 35$  лет, чем у девочек-подростков и пожилых женщин [Oliveira F.C.Jr. et al., 2014].

По данным исследований, в частности, проведенных в Кемеровской области, средний возраст погибших матерей был выше, чем в случаях «near miss»:  $27,8 \pm 7,0$  лет vs  $25,4 \pm 4,8$  лет ( $p < 0,001$ ) [Сурина М.Н., Зеленина Е.М., Артымук Н.В., 2013]. Среди погибших от акушерских кровотечений удельный вес женщин позднего репродуктивного возраста был в 1,8 раза больше – 33,3%, чем среди «near miss» – 18,6% ( $p = 0,112$ ) [Сурина М.Н. и др., 2014].

### **1.3. Репродуктивные потери: стратификация риска и возможности управления**

Потери имеющегося репродуктивного потенциала являются крайне негативным фактором для воспроизводственных ресурсов населения. К репродуктивным потерям относят потери продуктов зачатия (беременностей) на протяжении всего срока беременности и после её завершения, при этом учитываются только причины, связанные с беременностью. Термин «репродуктивные потери» включает плодовые и материнские потери на протяжении всего срока беременности и 42 дней после ее прекращения, а также плодовые потери в результате

внематочной беременности и всех медицинских аборт, в том числе самопроизвольных и искусственных [Бурдули Г.М., Фролова О.Г., 1997].

В целях развития тысячелетия, принятых ООН в сентябре 2000 г., в концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. (2007, ред. 2014), глобальной стратегии охраны здоровья женщин и детей (ООН, 2010), глобальной стратегии по охране здоровья женщин, детей и подростков на 2016-2030 годы (ООН, 2015) среди приоритетных задач особое место занимают снижение материнской, младенческой и детской смертности, т.е. сохранения репродуктивного потенциала.

Согласно глобальной стратегии ВОЗ (2015), изложенной в документах «Trends in maternal mortality: 1990 to 2015» и «Global strategy for women's, children's and adolescents health (2016-2030)», ключевыми мероприятиями по снижению материнской смертности является обеспечение доступной и качественной антенатальной и экстренной акушерской медицинской помощи, и наличие действующих программ по планированию семьи.

Эксперты признают, что подходы к реализации данных рекомендаций зависят как от условий конкретных территорий, так и социально-экономического уровня страны. Так в развивающихся странах основное препятствие для снижения показателей материнской летальности – элементарное отсутствие или нехватка ресурсов и низкий социально-экономический уровень жизни населения. В развитых странах основная проблема заключается в неэффективном использовании имеющихся ресурсов. Исследования, проведенные рабочими группами ВОЗ в США и странах Европы, показали: около 30-60% материнских потерь были предотвратимы и обусловлены не отсутствием знаний и технологий, а недостатками организации и управления [ВОЗ, 2015; 2017].

В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ и профессиональных сообществ акушеров-гинекологов разных стран, для выявления и устранения причин и факторов, приведших к материнским потерям, необходимо регулярно проводить систематический анализ (аудит) случаев гибели матери. В настоящее время во всех развитых странах мира внедрены системы мониторинга и анализа материнской смертности с целью получения информации об ее причинах, факторах риска и для оценки предотвратимости [Say L. et al., 2009; Souza J.P. et al., 2011; Сухих Г.Т. и др., 2013; ВОЗ, 2014; 2015; 2016].

В последние десятилетия материнская смертность (МС) в развитых странах стала довольно редким событием, в связи с чем, ведущими специалистами мира было высказано мнение, что малое число случаев МС не позволяет провести глубокий всесторонний анализ и использовать его в качестве чувствительного индикатора качества услуг [Say L. et al., 2009].

С 2009 года в соответствии с концепцией и рекомендациями ВОЗ при оценке службы родовспоможения применяют анализ случаев «near miss» - «почти потерянных» или «едва не умерших» матерей. «Maternal near miss» определяются как случаи женщин, близких к смерти из-за осложнений, возникших во время беременности, родов и в течение 42 дней после родов, но выживших [Say L. et al., 2009; ВОЗ, 2016].

Согласно рекомендациям ВОЗ (2009), критериями критических акушерских состояний («near miss») являются [Say L. et al., 2009]:

1. Дисфункция сердечно-сосудистой системы: шок, сердечный приступ, тяжёлая гипоперфузия (лактат  $> 5$  ммоль/л или  $> 45$  мг/дл), тяжёлый ацидоз ( $\text{pH} < 7,1$ ), продолжительное использование вазоактивных препаратов, сердечно-лёгочная реанимация.

2. Дисфункция дыхательной системы: острый цианоз, затруднённое дыхание, тяжёлое тахипноэ (уровень дыхания  $> 40$  вдохов в минуту), тяжёлое брадипноэ (уровень дыхания  $< 6$  вдохов в минуту), тяжёлая гипоксемия ( $\text{O}_2$  сатурация  $< 90\%$  за  $\geq 60$  мин.), интубация и вентиляция, не связанные с анестезией.

3. Почечная дисфункция: олигурия, не отвечающая на введение жидкости и диуретики, тяжёлая острая азотемия (креатинин  $> 300$  мкмоль/мл), диализ для острой почечной недостаточности.

4. Дисфункция коагуляции: неспособность образовывать тромбы, тяжёлая острая тромбоцитопения ( $< 50000$  в мл), массивная трансфузия крови или эритроцитов ( $\geq 5$  единиц).

5. Печёночная дисфункция: желтуха при наличии преэклампсии, тяжёлая острая гипербилирубинемия (билирубин  $> 100$  мкмоль/л или  $> 6$  мг/дл).

6. Неврологическая дисфункция: длительная потеря сознания или кома (длительность  $> 12$  часов), паралич, неконтролируемые судороги / эпилептический статус, полный паралич.

7. Маточная дисфункция: гистерэктомия вследствие инфекции матки или кровотечения.

Перечень потенциально опасных для жизни женщин условий, по данным ВОЗ, – это массивное послеродовое кровотечение, тяжёлая преэклампсия, эклампсия, сепсис, разрыв матки [Souza J.P. et al., 2012].

Анализ критической материнской заболеваемости («near miss») имеет особое значение в разработке мер по профилактике и снижению материнских потерь. Уникальность этих программ аудита заключается в том, что систематическое выявление и изучение случаев «near miss» позволяет понять детерминанты материнской летальности, выявить нереализованные возможности и системные ошибки, изыскивать решения по устранению выявленных недостатков и даёт возможность улучшить не только качество медицинской помощи в подобных случаях, но и в службе родовспоможения в целом.

В настоящее время, политика системы здравоохранения в отношении снижения репродуктивных потерь в экономически развитых странах выделяет три стратегических направления: 1) улучшение здоровья женщин до, во время и после беременности; 2) выявление и лечение женщин с высоким риском; 3) повышение качества информации, разработка стандартов оказания медицинской помощи женщинам, а также внедрение программ аудита перинатальной и материнской смертности [Ending Preventable Maternal Mortality. USAID, 2015]. Без преувеличения, действенной мерой в снижении репродуктивных потерь является прекоцепционная подготовка. Ключевые рекомендации экспертов по подготовке к беременности структурированы, ранжированы по доказательности и эффективности в документе ВОЗ 2013 года «Pre-conception care: maximizing the gains for maternal and child health». Однако в свете требований современной клинической практики активно продолжаются научные исследования в направлении изучения факторов риска, детерминант и основных патогенетических механизмов, позволяющих прогнозировать осложнения, ассоциированные с высоким риском неблагоприятных исходов беременности для матери и плода. Данное положение послужило основанием и для предпринятого нами исследования.

#### **1.4. Внутриутробное программирование болезней, как фактор риска ближайших и долгосрочных репродуктивных потерь**

Одной из приоритетных медико-социальных задач, стоящих перед современной медициной, является снижение плодовых и материнских репродуктивных потерь. Другим важным аспектом проблемы является улучшение качества потомства и здоровья будущего поколения, которые во многом обусловлены особенностями течения внутриутробного и постнатального периода.

В настоящее время ключевое значение в медицине приобретает концепция внутриутробного программирования, согласно которой здоровье потомства обусловлено условиями пренатального периода развития. Основоположник данной концепции – профессор университета Саутгемптона (Великобритания) D.J. Barker, который в 1986 г. опубликовал серию работ о связи между воздействием на плод неблагоприятных факторов при беременности, что проявлялось дефицитом массы при рождении и риском развития ишемической болезни сердца в будущем.

Концепция внутриутробного программирования заключается в том, что в процессе внутриутробного роста и развития ткани организма формируются в периоды интенсивного деления клеток, при этом определенные факторы, действующие в эти периоды, могут нарушить экспрессию генома плода, приводя к перманентным эффектам на протяжении всего

постнатального периода (всей жизни!). Этот феномен назван «фетальным программированием» [Lucas A., 1994]. Даже короткие периоды недостаточного поступления нутриентов или воздействия других неблагоприятных факторов могут редуцировать число клеток у части органов и, таким образом, «программировать» состав тела: изменять распределение типов клеток, гормональной обратной связи, метаболической активности и структуры органов [Konkel L., 2016; Fajersztajn L., Veras M.M., 2017; Liu F.L. et al., 2017].

Связь между эмбриональным ростом и заболеваниями в постнатальном периоде, с точки зрения современной патологии, связана с изменением экспрессии генов из-за воздействия эпигенетических феноменов [Кондакова Ю.М., Рамазанова Э.Т., 2017; Barua S., Junaid M.A., 2015; Konkel L., 2016; Fajersztajn L., Veras M.M., 2017; Liu F.L. et al., 2017]. Так, по мнению M.R. Branco et al. (2016), во время раннего эмбриогенеза ДНК подвергается деметилированию и реметилированию, в результате чего происходит так называемая «маркировка» некоторых генов материнского или отцовского происхождения, а впоследствии эти «меченые» гены инактивируются. Важно, что этот эпигенетический процесс затрагивает, прежде всего, рост и развитие плода и плаценты. Долгосрочные проспективные исследования показали: воздействие неблагоприятных факторов во время беременности может оказать влияние не только на потомство данной беременности, но и на следующее поколение [Brewster A.J., Hardock V., Bhattacharya S., 2015; Han T.S. et al., 2015].

Таким образом, факторы фетального программирования играют ведущую роль в формировании хронических заболеваний у потомства, которые могут проявляться на протяжении всего постнатального периода жизни индивидуума. Исходя из изложенного, выглядят актуальными поиск предрасполагающих факторов нездоровья человека, изучение генетических и эпигенетических факторов риска возникновения этих заболеваний на стадии внутриутробного развития плода [Нестерцова Н.С., Назаренко Л.Г., 2013; Фролова Н.И. и др., 2015; Barua S., Junaid M.A., 2015; Кондакова Ю.М., Рамазанова Э.Т., 2017; Джобава Э.М., 2018]. Необходимым условием снижения числа репродуктивных потерь и уровней заболеваемости популяции является научно обоснованное прогнозирование возможных нарушений внутриутробного развития, выделение групп риска среди матерей по возникновению осложнений беременности. Это направление и стало одной из задач нашего исследования.

### **1.5. Прекоцепционная подготовка как стратегия минимизации риска акушерских осложнений и репродуктивных потерь**

Прегравидарная подготовка (от лат. *gravida* – беременная, *pre* – предшествующий) – комплекс диагностических, профилактических, лечебных мероприятий, направленных на

оценку состояния здоровья и подготовку половых партнёров к зачатию, последующему вынашиванию беременности и рождению здорового ребёнка; обеспечение оптимального уровня их физической и психологической готовности к наступлению беременности на основе оценки факторов риска (медицинских, социально-экономических, культурных и др.) и проведение мероприятий по уменьшению или устранению их воздействия. Термин «прегравидарная подготовка» используют только в РФ, зарубежный аналог – «преконцепционная подготовка», или «преконцепция» (англ. conceptus – продукт зачатия) [Радзинский В.Е. и др., 2016].

Согласно бюллетеню и концепции ВОЗ по подготовке к зачатию (2013), необходимо информировать о необходимости прегравидарной подготовки и её направлениях любую женщину репродуктивного возраста, вне зависимости от причины ее визита к акушеру-гинекологу, если данная женщина не использует надежных методов контрацепции или не против факта наступления беременности. По оценкам экспертов, прекоцепционное обследование и устранение выявленных нарушений в состоянии здоровья женщины снижают риск осложнений беременности, родов и послеродового периода (уровень доказательности рекомендаций А) [«Pre-conception care: maximizing the gains for maternal and child health», ВОЗ, 2013]. Общеизвестно, что репродуктивное просвещение и прегравидарное консультирование являются безальтернативными методами повышения информированности населения по вопросам сохранения репродуктивного здоровья, профилактики аборт и приверженности к прекоцепционной подготовке (уровень доказательности рекомендаций А) [там же, ВОЗ, 2013].

Эффективными клиническими практиками в осуществлении прегравидарной подготовки является периконцепционная профилактика перинатальных и акушерских осложнений, включающая оценку репродуктивного здоровья супружеской пары (при необходимости – медико-генетические исследования) и применение препаратов фолиевой кислоты не позднее 30 дней до зачатия [ВОЗ, 2015; Hanson M.A. et al. (FIGO), 2015].

Современные подходы к прегравидарной подготовке также должны основываться на принципах персонифицированной медицины [NICE, 2008, 2013; Karoshi M. et al., 2012; ВОЗ, 2013; Кузьмина Т.Е. и др., 2015; Mason E. et al., 2014; Радзинский В.Е. и др., 2016; Коротких И.Н. и др., 2018]. Многочисленные факторы риска перинатальных и акушерских осложнений в настоящее время хорошо изучены, некоторые из них ранжированы по степени относительного риска и уровням доказательности [NICE, 2008, 2013; Karoshi M. et al., 2012; ВОЗ, 2013; Barua S., Junaid M.A., 2015; Радзинский В.Е. и др., 2016; Ukah U.V. et al., 2018]. Тем не менее, несмотря на определенные достижения в области предикции и профилактики репродуктивных нарушений и потерь, прогностическая ценность предсказания для ряда пациентов оказывается

низкой, а исходы – неблагоприятными. Поэтому в фокусе современных исследований находится поиск новых предикторов для повышения точности индивидуализированного прогноза осложнений беременности для матери и плода. Широкое использование персонализированных методов составления прогноза поможет более эффективно выявлять группы риска и проводить комплекс профилактических мер, начиная с этапа преконцепции.

Критическим препятствием для прогресса в этой области является сложность определения эффективного молекулярного маркера, связанного с определенным заболеванием [On beyond GWAS, 2010]. С современных позиций, генные полиморфизмы, представляющие собой межиндивидуальные однонуклеотидные изменения в последовательности ДНК, являются одним из самых важных типов геномных маркеров. Наличие такой замены в нуклеотидной последовательности может вызывать изменение функции кодируемого геном белка и/или изменение паттерна сплайсинга. Кроме того, генные полиморфизмы могут вызывать изменения в структуре и функции транскрипционных факторов, модулировать генную экспрессию и приводить к образованию альтернативного кодона инициации трансляции и нестабильности мРНК [Баранов В.С., 2009, 2011, 2017]. Вследствие существенных функциональных изменений и высокой частоты в популяциях генные полиморфизмы являются информативными маркерами и широко применяются в ассоциативных исследованиях. К настоящему моменту выявлены сотни генных полиморфизмов, предположительно связанных с патологическим течением процесса гестации. В Таблице 3 представлены некоторые наиболее изученные гены-кандидаты, ассоциированные с осложнениями беременности [Баранов В.С., 2009].

На современном этапе развития преконцепционной и предиктивной медицины происходит интенсивное накопление сведений о роли молекулярных и генетических маркеров в персонализированном прогнозировании осложнений беременности [Гордеева Л.А. и др., 2016; Кан Н.Е. и др., 2016; Стрижаков А.Н. и др., 2016; Супрун С.В. и др., 2017; Радьков О.В. и др., 2017; Jenkins M.M. et al., 2014; Pissetti C.W. et al., 2014; Xie C. et al., 2014; Yang W. et al., 2014; Tavakkol A.Z. et al., 2016; Yang Y. et al., 2016; Erez O. et al., 2017]. Целесообразность именно такого подхода обусловлена тем, что указанные маркеры риска могут быть выявлены еще на этапе прегравидарной подготовки, основной задачей которой является минимизация вероятности патологического течения гестации и развития осложнений у матери и плода. Такая стратегия может существенно увеличить потенциальную эффективность от профилактических преконцепционных программ.



Таблица 3 – Список генов-кандидатов, ассоциированных с осложнениями беременности

№ ОМIM	Обозначение гена	Название продукта	Функция	Основной полиморфизм	Ассоциации с осложнениями беременности
Липидный обмен/ lipid metabolism					
163729	NOS3	Эндотелиальная синтетаза оксида азота	Катализирует реакцию образования окиси азота (NO) из L-аргинина, участвует в торможении работы сократительного аппарата сосудистых гладкомышечных элементов и в синтезе NO в эндотелии и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления	4a/4b (4/5) Glu298Asp	Генетический маркер преэклампсии
Коагуляция и клеточная адгезия/coagulation					
227400	F5	Коагуляционный фактор V	Кофактор, входит в состав протромбинового комплекса (F10a+F5a+Ca <sup>2+</sup> + фосфолипиды), который осуществляет превращение протромбина в тромбин	1691G>A (Arg506Gin), мутация Лейден	Преэклампсия, невынашивание, антенатальная гибель плода, ПОНРП, HELLP-синдром, плацентарная недостаточность, ЗРП задержка роста плода, плацентарная недостаточность
176930	F2	Коагуляционный фактор 2/протромбин	Предшественник тромбина	20210 G>A d 3'- концевой некодирующей	Преэклампсия, ПОНРП, невынашивание беременности на ранних сроках, ЗРП, плацентарная

				части гена	недостаточность
134830	FGB	В-фибриноген	Входит в состав фибриногена, который под действием тромбина превращается в нерастворимый белок фибрин, обеспечивая свертывание крови	G>A в -455 положении промоторной области гена	Преэклампсия
227500	F7	Коагуляционный фактор VII	После взаимодействия с тканевым фактором F7 активирует F9 и F10, запуская каскад коагуляции	10976G>A (Arg353Gln)	ЗРП, плацентарная недостаточность
173360	PAI1	Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа	Инактивация тканевого активатора плазминогена	5G>4G в -675 положении промоторной области гена	Преэклампсия, бесплодие, ранние преэмбрионические и эмбрионические потери, неудачи ЭКО
173470	ITGB3 (GP3a)	Рецепторный гликопротеин IIIa (GPIIIa)	В комплексе с GPIIb образует на поверхности тромбоцита рецептор для фибриногена, обеспечивая взаимодействие тромбоцита с фибриногеном и агрегацию тромбоцитов	1565T>C (Leu33Pro), PLA1/PLA2	Преэклампсия, ЗРП
192974	ITGA2 (GPIa)	Рецепторный гликопротеин Ia (GPIa)	В комплексе с GPIIa формирует рецептор для коллагена, обеспечивая адгезию тромбоцитов к субэндотелию	807C>T	Плацентарная недостаточность
Ангиотензин-рениновая система/Angiotensin-renin system					
106150	AGT	Ангиотензиноген	Предшественник ангиотензина. Субстрат для ренина	Met235Thr	Артериальная гипертензия
106165	AGTR1	Рецептор 1-го	Связывает ангиотензин II. Опосредует	1166A>C	Артериальная гипертензия

		типа к ангиотензину II	вазодилаторную функцию: стимуляция синтеза и секреции альдостерона, канальцевая реабсорбция ионов натрия, снижение почечного кровотока, пролиферация ГМК, гипертрофия сердечной мышцы, стимуляция высвобождения вазопрессина и торможение образования ренина		
300034	AGTR2	Рецептор 2 типа к ангиотензину II	Связывает ангиотензин II. Опосредует вазодилаторную функцию: натрийуретическое действие, высвобождение NO и простаглицлина, антипролиферативное действие	3123G>A	Артериальная гипертензия
Метаболизм гомоцистеина/homocysteine metabolism					
607093	MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза	Конверсия гомоцистеина и метионин	677C>T	Дефект зарощения нервной трубки (spina bifida и анэнцефалия), преэклампсия, ПОНРП, невынашивание беременности, ЗРП, плацентарная недостаточность антенатальная гибель плода
602568	MTRR	5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеинметилтрансфераз-редуктаза	Синтез метионина	66A>G 726delTTG Gly487Arg	Дефект зарощения нервной трубки (spina bifida и анэнцефалия)

## 1.6. Молекулярные маркеры и факторы риска ранних потерь беременности

Актуальность проблемы невынашивания беременности обусловлена стабильной высокой частотой распространенности числа повторных спонтанных выкидышей в ранние сроки гестации (до 22 недель) и преждевременных родов без тенденции к снижению, несмотря на достижения современной медицины, а также связанными с ними перинатальными потерями; психоэмоциональным стрессом для женщины и семьи, ожидающих ребенка [Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J., 2015; протоколы РОАГ, 2016; ESHRE, 2017; Савельева Г.М. и др., 2018]. По данным статистики, частота рецидивов выкидышей составляет 1-5% [RCOG, 2011; Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J., 2015; протоколы АСОГ, 2015; РОАГ, 2016; ESHRE, 2017; Queensland Clinical Guideline, 2017] и выше после применения ВРТ [Riishede I. et al., 2019].

Значимый фактор выкидыша – предыдущая потеря беременности: риск последующей потери в ранние сроки гестации у женщин с одним самопроизвольным выкидышем в анамнезе составляет 18–20%, после двух – 30%, после трех – 43%. Для сравнения: риск выкидыша, если предыдущая беременность закончилась успешно, составляет 5% [протокол РОАГ, 2016]. В связи с этим сразу после первой потери беременности следует предпринять усилия по выявлению её возможной причины.

Согласно современным представлениям, невынашивание беременности – это универсальный, интегрированный ответ организма женщины на любое неблагополучие в состоянии здоровья беременной, плода, окружающей среды и ряда других факторов [Беспалова О.Н., 2007; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018]. С позиций этиопатогенеза это классическое мультифакториальное заболевание, развивающееся в результате суммарного действия функционально ослабленных вариантов (аллелей) множества генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов. Вклад и роль каждого генетического и средового фактора имеют существенные индивидуальные различия.

Общепризнанно, что наследственная предрасположенность к любым осложнениям беременности (невынашиванию, преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержке роста плода и др.) не подразумевает под собой абсолютный риск возникновения данной патологии как таковой, однако в совокупности с оценкой других известных факторов позволяет определить высокую вероятность её развития [Беспалова О.Н., 2007; Баранов В.С., 2009, 2011; Баранов В.С., Айламазян Э.К., 2009; Левченко В. Г. и др., 2010; Торчинов А.М. и др., 2018].

Современные эпидемиологические исследования выявили, что риск невынашивания в ранние сроки беременности повышается с возрастом. Так S. Bhattacharya et al. (2010) на основании изучения большой когорты пациенток (n=151021) сделали заключение, что вероятность спонтанного выкидыша резко возрастает после 30 лет независимо от

предшествующего акушерского анамнеза женщины. W. Lo et al. (2012) установлено, что у женщин в возрасте  $\geq 35$  лет риск повторных ранних потерь беременности удваивается в сравнении с группой моложе 35 лет (ОР=1,99; ДИ 1,45-2,73). В возрасте от 20 до 30 лет риск самопроизвольного выкидыша составляет 9–17%, в 35 лет – 20%, в 40 лет – 40%, в 45 лет – 80% [Карр Б., Блэкуэлл Р., Азиз Р., 2015].

Многочисленными работами подтверждена роль хронического эндометрита в возникновении повторных выкидышей и преждевременных родов [Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2010; Cicinelli E. et al., 2014; McQueen D.V. et al., 2014, 2015].

Факторами, связанными с ранней потерей беременности, являются: употребление алкоголя (умеренное), кофеина (дозозависимый эффект), кокаина, курение (более 10 сигарет в день), ожирение, ионизирующее излучение, пестициды, хронические заболевания матери: антифосфолипидный синдром, тромбофилии, синдром поликистозных яичников, заболевания щитовидной железы, некорригированный сахарный диабет, возможно, целиакия, инфекции у матери (листериоз, сифилис, токсоплазмоз, хламидии), лекарственные средства (итраконазол, метотрексат, нестероидные противовоспалительные препараты – нарушают процессы имплантации за счет угнетения синтеза простагландинов; ретиноиды – оказывают тератогенный эффект и др.) [Карр Б., Блэкуэлл Р., Азиз Р., 2015; RCOG, 2014; РОАГ, 2016].

В настоящее время большое количество фундаментальных работ посвящено привычным ранним потерям беременности, однако их патогенез остается до конца не изучен, и в 40-50% клинических случаев причина остается полностью не выясненной. В качестве этиологических факторов этого осложнения периода гестации рассматриваются анатомический, иммунный, инфекционный, эндокринный, экологический, генетический [ESHRE, 2017]. Общепризнанной является точка зрения, что повторные выкидыши в ранние сроки беременности являются мультифакториальным заболеванием, в основе развития которого лежат эпигенетические и генетические факторы [Pritchard A.M. et al., 2016; Arias-Sosa L.A. et al., 2018].

В течение последних лет изучен аллельный полиморфизм более 40 генов, ассоциированных с невынашиванием беременности. О.Н. Беспалова (2007) предложила все данные гены условно объединить в VII групп, которые включают гены II фазы детоксикации, метаболизма фолиевой кислоты и витамина B12, факторов свертывания крови, дисфункции эндотелия, иммунной системы, метаболизма гормонов, факторов роста (Таблица 4). Современные исследования существенно дополнили и конкретизировали представления о роли генетического фактора в патогенезе ранних потерь беременности.

Гестагены являются ключевыми гормонами беременности, а прогестерон – это единственный гормон в организме, основная функция которого состоит в развитии и поддержании беременности, другие же его свойства дублируются другими гормонами [Воскресенский С.Л., Тришина В.Л., 2017]. Доказана ведущая роль прогестерона в пролонгировании беременности через модулирование иммунного ответа на ранних сроках беременности, активацию синтеза лимфоцитами прогестерон-индуцированного блокирующего фактора. Блокирующий фактор предотвращает вторичные воспалительные и тромботические реакции на трофобласте путем индукции выработки асимметричных защитных «блокирующих АТ», препятствия дегрануляции клеток из пула натуральных киллеров, запуска синтеза Th (T-helper) 2-зависимых цитокинов, обеспечивающего преобладание физиологического Th2-опосредованного цитопротективного иммунного ответа [Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Alecsandru D., Garcia-Velasco J.A., 2015; Lach G., 2017]. Достаточный уровень прогестерона определяет тонус спиральных артерий и интенсивность кровотока в них, что необходимо для физиологического течения процесса плацентации и гестации в целом [Белокриницкая Т.Е. и др., 2009].

Таблица 4 – Характеристика полиморфизма генов, ассоциированного с риском невынашивания беременности (Беспалова О.Н., 2007)

Ген	Локус	Белковый продукт	Полиморфизм/Мутация
Группа I. Гены II фазы детоксикации			
<i>GSTM1</i>	1q13	Глутатион-S-трансфераза M1	GSTM10/0
<i>GSTT1</i>	22q11.23	Глутатион-S-трансфераза T1	GSTT10/0
<i>GSTP1</i>	11q13	Глутатион-S-трансфераза P1	Pe105Val
Группа II. Гены метаболизма фолиевой кислоты и витамина B12			
<i>MTHFR</i>	1p36.3	Метилентетрагидрофолатредуктаза	C677T(A-V) A1298C
<i>MTRR</i>	5p15.3-15.2	Метионинсинтетазаредуктаза	A66G
<i>MTR</i>	1q43	Метионинсинтетаза	A2756G
<i>TC</i>	22q12.2	Транскобаламинсинтетаза	Pro259Arg C776G
Группа III. Гены факторов свертывания крови			
<i>β-фибриноген</i>	4q28	β-фибриноген	G455A
<i>PTM</i>	11p11-q12	Протромбин	G20210A
<i>FV</i>	1q23	Фактор V	G1691A (точечная мутация)
<i>FXII</i>	5q33-qter	Фактор XII	C46T

Таблица 4 – продолжение			
Группа IV. Гены дисфункции эндотелия			
<i>eNOS</i>	7q35-36	Эндотелиальная нитроксидсинтаза	Glu298Asp (миссенс мутация)
<i>PAI-1</i>	7q 21.3-22	Ингибитор тканевого активатора плазминогена тип 1	4G/5G в –695 положении промоторной области гена
<i>PLAT</i>	8p12	Тканевой активатор плазминогена	Del/Ins Alu-повтора длиной 311 п.о. в 8-м интроне
<i>ACE</i>	17q23	Ангиотензинконвертирующий фермент	Del/Ins 287 п.о. в 16-м интроне
<i>AGT</i>	1q42-43	Ангиотензиноген	M235T T174M
<i>GPIIIa</i>	17q21-32	Гликопротеин IIIa	C1565T
<i>TM</i>	20p12	Тромбомодулин	5 мутаций
<i>EPCR</i>	20q11.2	Эндотелиальный протеин С	2 мутации
Группа V. Гены иммунной системы			
<i>DQA1</i>	6p21.3	HLA система II класса	01
<i>DQB1</i>	6p21.3	HLA система II класса	0604; 0605; 0501; 0502
<i>DRB1</i>	6p21.3	HLA система II класса	03
<i>HLA-G</i>	6p21.3	HLA система I класса	Ins/del 14 b.p; 010103; 0104; 0105N
<i>IL-1<math>\beta</math></i>	2q14.2	Интерлейкин 1 $\beta$	C511T
Группа VI. Гены метаболизма гормонов			
<i>PGR</i>	11q22-23	Рецептор прогестерона	G1031C; G1978C; C2310T1; инсерция в интроне G T1/T2 (PROGINS)
<i>ER-<math>\alpha</math></i>	6q25.1	Рецептор эстрогена- $\alpha$	IVS1-401 C/T
Группа VII. Гены факторов роста			
<i>VEGF</i>	6p 21.3.	Васкулярный эндотелиальный фактор роста	G634C; C936T G1154A; C2578A
<i>TGF-beta (1,3)</i>	19q13.1	Трансформирующий фактор роста $\beta$	7 мутаций
<i>IGF-1</i>	12q22-24.1	Инсулиноподобный фактор роста I	3 мутации
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	6p21.3	Фактор некроза опухоли- $\alpha$	Полиморфный сайт в 238 п.о. G(N)/A(M)

Рецептор прогестерона опосредует физиологические эффекты гормона. Выявлена ассоциация специфических вариантов рецепторов прогестерона PGR rs590688, rs10895068, rs1942836 и гаплотипов PGR ATGCCGTC и ATTCGGTC с повторными выкидышами, что позволило предложить генетические варианты рецепторов прогестерона кандидатами на роль предикторов данного осложнения беременности [Bahia W. et al., 2018].

Изучение генов главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) открыло новое понимание роли иммунных механизмов в генезе привычной потери плода. Согласно современным представлениям, совместимость супругов по системе HLA приводит к неэффективной «маскировке» плаценты, в результате чего она становится доступной иммунной атаке со стороны материнского организма [Alecsandru D., Garcia-Velasco J.A., 2015].

У супругов с идиопатическим привычным невынашиванием беременности (ПНБ) достоверно более часто встречались одинаковые антигены HLA класса II по сравнению супружескими парами, где беременность развивается нормально [Беспалова О.Н., 2007]. Аналогичные закономерности выявлены для фетальных и материнских HLA-антигенов при невынашивании беременности [Colucci F., 2017]. По некоторым данным, совместимость супругов по двум и более антигенам HLA системы повышает риск потери беременности почти до 100 % [Беспалова О.Н., 2007; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010].

Исследованиями, проведенными в разных странах, показано, что HLA-генотипы DRB1 03/–; DRB1 04/–; DQA1 0101/–; DQB1 0402/–; DQB1 0604/0605; DQB1 0501/0502 у матери являются значимыми факторами риска спонтанных потерь беременности [Беспалова О.Н., 2007; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Gharesi-Fard B. et al., 2014; He M. et al., 2014; Meuleman T. et al., 2015; Krog M.C. et al., 2017]. Интерес вызывает серия современных работ, посвященных изучению полиморфизма HLA-G гена у женщин с ПНБ [Fan W. et al., 2014; Amodio G. et al., 2016; Eskiciog̃lu F. et al., 2016; Michita R.T. et al., 2016; Shi X. et al., 2018; Yazdani N. et al., 2018]. Выявлена взаимосвязь гаплотипов UTR-5, UTR-7, UTR-8 с риском рецидивирующих потерь беременности [Amodio G. et al., 2016], а гаплотип HLA-G UTR-1, напротив, снижал вероятность этого осложнения [Michita R.T. et al., 2016]. Обнаружен высокий риск ПНБ у носителей генотипа HLA-G UTR-3 +3010CC (OR=2,05; ДИ 1,05-4,00, p=0,035) и сниженный – при генотипе +3142CC (OR=0,49; ДИ 0,25-0,95, p=0,035), на основании чего было сделано заключение, что гаплотип HLA-G UTR-3 может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора данного осложнения беременности [Michita R.T. et al., 2016].

Ксенобиотики являются значимыми эпигенетическим факторами невынашивания беременности [протоколы POAG, 2016; RCOG, 2016; ESHRE, 2017]. Известно, что во время II стадии детоксикации реактивные метаболиты ксенобиотиков преобразуются в гидрофильные



продукты, легко выводимые из организма. Особая роль в этом процессе отводится ферментам, относящимся к классу трансфераз: глутатион-S-трансферазам (GST) и ариламинN-ацетилтрансферазам (NAT). Гены ферментов GST и NAT у женщин могут служить хорошими кандидатами на роль предикторов невынашивания беременности [Баранов В.С., 2009; Гордеева Л.А. и др., 2016, 2017]. В настоящее время особенно убедительно доказана ассоциация ПНБ с наличием функционально ослабленных аллелей трех генов II фазы детоксикации GSTM1, GSTT1 и GSTP1 [Морозова К.В., 2015; Гордеева Л.А. и др., 2016, 2017].

Общепринятой является точка зрения, что гомоцистеин оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов, приводя к стимуляции тромбообразования, нарушению плацентации и расстройствам фетоплацентарного кровообращения, результатом чего может быть невынашивание и другие осложнения для матери и плода [Mascarenhas M. et al., 2014; Фролова Н.И. и др., 2015; Shi X. et al., 2018; Dell'Edera D. et al., 2018; Gaiday A.N. et al., 2018; Trifonova E.A. et al., 2019]. С этих позиций не теряют актуальности исследования генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного обмена, и обусловленных ими акушерских и перинатальных осложнений.

В последние годы показано, что в патогенезе многих осложнений беременности (невынашивания, преэклампсии, плацентарной недостаточности, ЗРП, ПОНРП и др.) большая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, как в организме матери, так и во всех структурных элементах фетоплацентарного комплекса [Дубоссарская З.М., Дука Ю.М., 2014; Possomato-Vieira J.S., Khalil R.A., 2016; Чуманова О.В. и др., 2017; Стрижаков А.Н. и др., 2017; Boeldt D.S., Bird I.M., 2017; Onda K. et al., 2017; Лоскутова Т.А., 2018; McLaughlin K. et al., 2018]. Эндотелий синтезирует вещества (эндотелины), участвующие в процессах свертывания крови и фибринолиза, регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, ангиогенезе и т.д. При повреждении эндотелиальные клетки начинают продуцировать прокоагулянты, вазоконстрикторы и факторы роста [Кузник Б.И., 2010].

Выявлена ассоциация полиморфизма генов, участвующих в развитии дисфункции эндотелия, и риском развития привычной потери плода. Известно, что ангиотензинконвертирующий фермент (АСЕ) (ключевой фермент ренин-ангиотензиновой системы) является одним из важных звеньев поддержания равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации, и, следовательно, регуляции сосудистого тонуса. S. Fazelnia et al. (2016) обнаружена статистически значимая ассоциативная связь генотипа АСЕ DD (ОР=2,04; ДИ 0,94-4,44; p=0,036) и D-аллеля гена АСЕ (ОР=1,59; ДИ 1,05-2,41; p=0,013) с привычными выкидышами. J.J. López-Jiménez et al. (2016) при оценке доминантной модели наследования гена АСЕ I>D установили, что гаплотипы D/D+I/D были ассоциированы с большим риском

невынашивания беременности в сравнении с гаплотипом *II* ( $OR=2,89$ ; ДИ 1,22-6,89,  $p=0,019$ ). E. Gumus (2018) при обследовании большой когорты пациенток (1007 с идиопатическими повторными выкидышами, 169 здоровых) показали: полиморфизм *ACE I/D* ассоциирован с невынашиванием, а риск привычных потерь беременности у носителей генотипов *DD* или *ID* повышен на 72% по сравнению с имеющими генотип *II* ( $OR=1,72$ ; ДИ 1,181-2,5).

Оксид азота (*NO*), согласно современным представлениям, является своего рода внутриклеточным мессенджером и играет роль универсального регулятора множества физиологических процессов, включая нейромодулирующее действие, функцию эндотелия, поддержание сердечно-сосудистого и гормонального гомеостаза, иммунного статуса, цитотоксической активности макрофагов и т.д. [Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г., 2015; Bogdan C. et al., 2015; García-Ortiz A., Serrador J.M., 2018; Sadekuzzaman M. et al., 2018]. Разнообразие его эффектов обусловлено образованием физиологически активных метаболитов *NO* и его взаимодействием с различными молекулярными мишенями и носит дозозависимый характер.

Оксид азота синтезируют многие клетки организма (эндотелия сосудов, тромбоциты, клетки мозгового слоя надпочечников, макрофаги, некоторые нейроны и др.) и, что очень важно, клетки трофобласта, плаценты и миометрия беременных женщин [Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г., 2015; Nevzati E. et al., 2015]. Существует гипотеза, что нарушение сигнальной функции оксида азота приводит к многогранным клеточным и органам нарушениям в организме беременной, в том числе, плацентарной дисфункции, включающей синтез гормонов, цитокинов, факторов роста и других веществ, обеспечивающих развитие плода и прогрессирование гестации [Osol G. et al., 2017].

Выявлены ассоциации *4a/4b* полиморфизма гена *eNOS*, аллеля *894T* гена *eNOS3* с ПНБ у женщин русской субпопуляции [Беспалова О.Н., 2007; Trifonova E.A. et al., 2019]. В систематическом обзоре и мета-анализе X. Shi et al. (2018) на основе анализа 425 публикаций сделан вывод, что полиморфизм гена *eNOS3* может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора идиопатических повторных потерь беременности.

Факторы роста в развитии беременности (а именно в развитии системы «мать-плацента-плод») представлены хорошо скоординированной системой клеточных реакций, регулируемых локальными медиаторами – цитокинами и стероидными гормонами [Беспалова О.Н., 2007]. Плацентация инициируется взаимодействием цитотрофобласта с децидуальной тканью эндометрия. С 3–4-й недели беременности происходит инвазия трофобласта в стенки капилляров, артериол и мелких спиральных артерий. К 8–10-й неделе инвазия трофобласта распространяется на эндометриальные сегменты спиральных артерий [Mihi S.M. et al., 2009; Guttmacher A.E. et al., 2014]. Отклонения в формировании полноценной сосудистой системы

хориона является одним из ключевых факторов патогенеза как невынашивания в ранние сроки беременности, так и больших акушерских синдромов [Brosens I. et al., 2011; Ходжаева З.С. и др., 2015; Fajersztajn L., Veras M.M., 2017; Liu F.L. et al., 2017].

На основании мета-анализа Y.Sun et al. (2017), включившего 15 исследований по изучению распространенности 5 полиморфизмов гена васкулярно-эндотелиального фактора роста VEGF (rs3025039, rs833061, rs15703060, rs2010963 и rs699947) у 2702 пациенток с НБ и 2667 женщин группы контроля восточно-азиатской популяции, сделано заключение, что только 2 генетических полиморфизма (rs1570360, rs3025039) были ассоциированы с повышенным риском ПНБ ( $p=0,04$  и  $p=0,00$ , соответственно). Авторами сделан вывод, что на роль молекулярных предикторов ПНБ могут быть заявлены полиморфизмы VEGF rs1570360 (особенно для кавказцев) и rs3025039 (особенно для восточноазиатов).

Y.W. Jung et al. (2018) установили взаимосвязь генотипа VEGFr833061/rs3025020 с риском ПНБ и с уровнем гематокрита у матери и сделали предположение, что это может быть одним из патогенетических механизмов развития осложнения беременности.

Таким образом, снижение или дисбаланс факторов роста у женщин с невынашиванием могут быть генетически обусловленными. Некоторые аллельные полиморфизмы (-2578 СА, -1154 GA, -634 GC и +936 СТ) связаны с нарушением экспрессии гена VEGF, что приводит к нарушению развития хориона и плаценты с ранних сроков гестации.

В настоящее время патогенез многих осложнений беременности (выкидыши, преждевременные роды, плацентарные нарушения, ЗРП, преэклампсия и др.) рассматривают, в том числе, с позиций нарушений в системе гемостаза и фибринолиза [Белокриницкая Т.Е. и др., 2013-2015; Галайко М.В. и др., 2017; Klainbart S. et al., 2017; Trifonova E.A. et al., 2019]. В ряде случаев активация свертывающих свойств крови может быть критична для состояния, развития и даже жизни плода вследствие нарушений микроциркуляции и маточно-плацентарно-плодового кровотока [Галайко М.В. и др., 2017; Мирон А.И. и др., 2017; Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В., 2018]. Гипокоагуляция и гиперфибринолиз в сочетании с действием ряда эпигенетических факторов, напротив, способны приводить к развитию ретрохориальных гематом и маточно-плацентарным кровотечениям в разные сроки беременности, которые представляют угрозу для жизни матери и потомства [Макацария А.Д. и др., 2011; Утробин М.В., Юрьев С.Ю., 2017].

Беременные с наследственной тромбофилией являются группой высокого риска развития репродуктивных нарушений и осложненного течения беременности. По данным ряда авторов, вклад тромбофилии в формирование акушерских и перинатальных осложнений достигает 80% [Макацария А.Д. и др., 2011]. Соответственно, гены-кандидаты нарушений

системы гемостаза рассматриваются в настоящее время в качестве основных предикторов плацента-ассоциированных осложнений беременности [Рудзевич А.Ю. и др., 2018].

В многочисленных публикациях показано, что и наследственные и приобретенные гипергомоцистеинемия и тромбофилия являются значимыми факторами риска невынашивания беременности. При повышении уровня гомоцистеина возникает эндотелиальная дисфункция и активация системы свертывания, приводящая к нарушениям микроциркуляции и сосудистым тромбозам [Момот А.П. и др., 2013; Момот А.П., 2015]. Выявлено, что у пациенток с гипергомоцистеинемией нарушена васкуляризация ворсин хориона, меньше площадь, периметр и диаметр сосудистых единиц хориона [Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В., 2018], а риск отслойки плаценты повышен в 5,3 раза [Gaiday A.N. et al., 2018].

Исследованиями последних лет убедительно показаны роль и патогенетические механизмы влияния тромбофилии и нарушений фолатного обмена в возникновении идиопатических и повторных выкидышей. По данным литературы, высокая частота ранних потерь беременности ассоциирована с полиморфизмами *FVL-1691G>A* (фактор V Лейдена) и *FII-20210G>A* (протромбина) [Sergi C. et al., 2015; Farahmand K. et al., 2016; Pritchard A.M. et al., 2016; Kamali M. et al., 2018] и *MTHFR-677C>T* и *MTHFR-1298 A>C* [Chen H. et al., 2016; Yang Y. et al., 2016; Al-Achkar W. et al., 2017].

Согласно современным представлениям, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) очень важен для реализации репродуктивной функции [Ye Y. et al., 2017]. Повышение уровня PAI-1 может способствовать развитию тромбозов и воспаления, которые непосредственно приводят к потере беременности [Jeon Y.J. et al., 2013]. При этом сведения научной литературы о наличии ассоциативной связи между полиморфизмом *PAI-1-675 4G>5G* и ранними выкидышами достаточно противоречивы [Parveen F. et al., 2013; Li X. et al., 2015].

По данным мета-анализов и работ последних лет, у женщин с генотипом *PAI-1-4G4G* повышен риск потерь беременности в ранние сроки, что, вероятно, обусловлено не только изменениями активности системы фибринолиза, но и гормонального, иммунного и метаболического статуса [Chen H. et al., 2015, 2016; Salazar Garcia M.D. et al., 2016]. J.J. López-Jiménez et al. (2016) показали, что основным фактором риска гипофибринолиза у пациенток с идиопатическими повторными потерями беременности является гетерозиготное носительство гена ACE ID (62%), меньший риск обнаружен у мутантных гомозигот *PAI-1-4G4G* (18%).

Необходимо отметить, что результаты исследований, посвященных изучению ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов нарушений гемостаза и фолатного обмена с невынашиванием беременности, очень противоречивы, что может быть обусловлено отсутствием унифицированных подходов к подборам контрольной и клинической групп и

рядом других факторов. Так, например, J.J. López-Jiménez et al. (2016) не обнаружили ассоциации полиморфизма фактора V Лейдена H1299R с риском ранних потерь беременности, в то время как максимальный риск был отмечен для генотипа *MTHFR*-677TT (23%), несколько меньший – для сочетанного гетерозиготного носительства генов *MTHFR* C677T-A1298C (16%) и гетерозиготного варианта гена *F2*-20210GA (3,6%). В исследовании M.U. Varut et al. (2018), напротив, сделано заключение, что гетерозиготные носители *FVL*-H1299R, *F2*-20210GA и *PAI-1*-4G5G, а также мутантные гомозиготы с генотипом *PAI-1*-4G4G имеют повышенный риск повторных выкидышей. Взаимосвязи данного осложнения беременности с полиморфизмами генов *MTHFR*-677C>T и *MTHFR*-1298 A>C не установлено.

Противоположные результаты получены A. Jusić et al. (2018), которые в популяции Боснийских женщин выявили статистически значимую ассоциацию генетических полиморфизмов фактора Лейдена и *MTHFR* C677T с ПНБ и отсутствие взаимосвязи с полиморфизмами генов *F2*-20210G>A и *PAI-1*-4G>5G.

В мета-анализе H. Gao, F.B. Tao (2015) продемонстрирована ассоциативная связь мутации гена протромбина G20210A и рецидивирующих выкидышей (ОР=1,81; ДИ 1,26-2,60). Авторами сделано заключение, что риск ПНБ выше у женщин европейской популяции (ОР=1,80; ДИ 1,35-2,41), у азиаток он статистически незначим (ОР=2,39; ДИ 0,96-5,92), при этом в целом вероятность потери беременности существенно выше у матерей 29 лет (ОР=1,91; ДИ 1,61-6,11).

**Резюме.** Изложенные сведения современной литературы позволяют заключить, что повторные потери беременности являются мультифакториальными заболеваниями, обусловленными взаимодействием генетических и эпигенетических влияний. В настоящее время имеется огромное количество исследований, посвященных изучению этиологии и патогенетических механизмов ранних потерь беременности, а также выявлению наиболее информативных молекулярно-генетических предикторов данного осложнения. Несмотря на накопленные знания, многое остается невыясненным. Это объясняется влиянием эпигенетических и этнических факторов, наличием межгенных взаимодействий, в результате суммарного воздействия которых меняются как многие физиологические функции организма беременной, так и течение патологических реакций. Сохраняющаяся стабильная частота ранних потерь беременности, включая рецидивирующие выкидыши, несмотря на внедрение в мире современных алгоритмов и клинических протоколов, указывает на актуальность проблемы предикции заболевания и патогенетически обоснованного лечения.

### 1.7. Генетические предикторы и молекулярные маркеры преэклампсии

Согласно современной статистике, частота преэклампсии (ПЭ) составляет 2–8%, артериальная гипертензия (АГ) осложняет около 10% беременностей [Ghulmiyyah L., Sibai B., 2012; Ukah U.V. et al., 2018]. По информации ВОЗ, гипертензивные расстройства при беременности в 2014 году составили 14% в структуре материнской смертности в мире, заняв 2-е ранговое место [Say L. et al., 2014]. По данным Минздрава России, в течение последних десяти лет гипертензивные осложнения при беременности занимали 2-4 места среди причин материнской смертности и составили в 2014 году 15,7%, в 2015 – 10,2%, в 2017 – 12,1%, в 2018 – 8,2% в общей структуре материнских потерь [Байбарина Е.Н. и др., 2016, 2018]. Важно, что эта группа осложнений беременности является второй непосредственной причиной ante- и постнатальной смертности развитых странах, занимая в структуре 12-18% и в 20-25% случаях влияя на формирование общего показателя перинатальной смертности [Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012; Тимофеева Л.А. и др., 2019].

Медицинская и социально-демографическая значимость проблемы заключается в том, что гипертензивные расстройства при беременности, преэклампсия/эклампсия являются причиной тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их младенцев, существенно ухудшают качество последующей жизни женщины, повышают вероятность нарушений физического и нервно-психического развития, создают преморбидный фон и увеличивают риск соматических заболеваний у детей в будущем [Andersgaard A.B. et al., 2012; Ghulmiyyah L., Sibai B., 2012; Young B. et al., 2012; Сидорова И.С., 2015; Байбарина Е.Н., 2016; 2019].

В клинических рекомендациях ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии (2011) указано, что надлежащий междисциплинарный подход к лечению и ведению этих пациенток позволяет предотвратить большую часть неблагоприятных исходов для матери и плода. Стратификация риска при АГ и ПЭ у беременных основана, прежде всего, на индивидуальной оценке факторов риска, которые в настоящее время хорошо изучены и представлены в клинических рекомендациях профессиональных сообществ акушеров-гинекологов разных стран и сведениях доказательной медицины [SOGC, 2008 ред. 2014; RCOG, 2010; ВОЗ, 2011; РОАГ, 2016; ACOG, 2019]. Известно, что ПЭ имеет мультифакториальную природу и является результатом суммарного воздействия средовых, молекулярно-генетических и эпигенетических факторов [Баранов В.С., 2009; Scholien R.R. et al., 2013; Gillon T.E. et al., 2014; Belokrinitskaya T. et al., 2015, 2016, 2017; Анохова Л.И. и др., 2017; Белокрыницкая Т.Е. и др., 2019].

Развитие и внедрение в клиническую практику персонализированной предиктивной медицины открыло широкие возможности доклинической диагностики наследственной предрасположенности к заболеваниям и осложнениям беременности, что позволяет принять

определенные меры для их профилактики [Баранов В.С., 2009; Фролова Н.И. и др., 2015; Анохова Л.И. и др., 2017; Белокриницкая Т.Е. и др., 2019]. Генетический фактор, несомненно, присутствует в этиологии ПЭ, однако его точная молекулярно-генетическая основа остается неизвестной [Баранов В.С. 2009; Harmon Q.E. et al., 2014; Pissetti C.W. et al., 2014; Акуленко Л.В. и др., 2015; Цахилова С.Г. и др., 2017; Bahado-Singh R. et al., 2017].

Согласно современным данным, более 100 генетических полиморфизмов ассоциированы с преэклампсией. Генетическая карта заболевания достаточно разнообразна и включает гены HLA, цитокинов и ростовых факторов, ангиотензин-рениновой системы, гемостаза, функции эндотелия, метаболизма фолатов, системы детоксикации и др. [Баранов В.С., 2009; Белокриницкая Т.Е. и др., 2009, 2018, 2019; Мальцева Л.И., Павлова Т.В., 2011; Salimi S. et al., 2011; Фетисова И.Н. и др., 2014; Li Y. et al., 2015; Гордеева Л.А. и др., 2016; Кан Н.Е. и др., 2016; Рудзевич А.Ю. и др., 2018; Soltani-Zangbar M.S. et al., 2018].

Ранее было показано прогностическое значение генов HLA в формировании групп риска развития заболеваний. Неклассические HLA-антигены: HLA-E, HLA-G экспрессируются клетками трофобласта, поэтому их следует признать достаточно значимыми в формировании преэклампсии, как плацента-ассоциированного заболевания [Ходжаева З.С. и др., 2013]. Известно, что антиген HLA-G защищает клетки трофобласта от лизиса, регулирует уровень толерантности в системе взаимодействия между матерью и плодом [Мальцева Л.И., Павлова Т.В., 2011]. Низкий уровень HLA-G на трофобласте у пациенток с ПЭ изменяет цитокиновый профиль в сторону усиления продукции Th1 цитокинов. Отмечено, что типирование материнских генов системы HLA в совокупности с аллельными вариантами отцовской и фетальной ДНК является наиболее эффективным методом прогнозирования патологии беременности, и в том числе ПЭ [Мальцева Л.И., Павлова Т.В., 2011].

Гены ростовых факторов и цитокинов также рассматриваются в качестве молекулярных предикторов ПЭ. Взаимодействие ростовых и транскрипционных факторов, цитокинов, оказывает прямое влияние на процессы пролиферации и дифференциации трофобласта, а также имплантации и плацентации. От уровня и качества их экспрессии напрямую зависит исход беременности, поскольку все эти молекулы активно экспрессируются тканью трофобласта и плаценты [Цахилова С.Г. и др., 2017]. При этом принципиально важно понимать, что цитокины – антиген-неспецифические факторы, поэтому специфическая диагностика ПЭ по цитокиновому профилю невозможна. Определение концентрации цитокинов в крови и тканях плаценты может дать информацию о функциональной активности иммунокомпетентных клеток, что позволяет построить прогноз о тяжести патологического состояния и спрогнозировать варианты исхода [Симбирцев А.С., 2013].

В свете современных представлений развитие ПЭ обусловлено ранним нарушением ремоделирования сосудов плаценты [Ходжаева З.С. и др., 2013]. Основная регуляторная роль в формировании плацентарных сосудов отводится ангиогенным факторам, в частности, фактору роста эндотелия сосудов (VEGF-A). А.М. Торчиновым и др. (2018) показано, что носительство аллеля +936С>Т в локусе rs3025039 и аллеля -2578 А>С в локусе rs699947 гена *VEGF-A* может рассматриваться в качестве предиктора развития преэклампсии.

В последние десятилетия пристальное внимание ученых и клиницистов обращено к проблеме наследственной тромбофилии как компоненту цепи патологических процессов, ведущих к осложненному течению беременности, в том числе преэклампсии/эклампсии, HELLP-синдрома [Макацария А.Д. и др., 2011; Момот А.П. и др., 2013; Момот А.П., 2015]. Соответственно, гены, кодирующие состояние системы гемостаза, являются кандидатами на предикцию ПЭ, поскольку локальные (маточно-плацентарный бассейн) и системные изменения гемокоагуляции матери выполняют ключевую роль в патогенезе полиорганных нарушений при данном осложнении гестации [Белокриницкая Т.Е. и др., 2009; Рудзевич А.Ю. и др., 2018].

В большом датском национальном когортном исследовании установлено, что мутация Лейдена увеличивала риск тяжелой преэклампсии (ОР=1,6; ДИ 1,1-2,4) и ЗРП (ОР=1,4; ДИ 1,1-1,8), а мутация протромбина G20210А такой ассоциации не продемонстрировала [Lykke J.A. et al., 2012]. Достоверное увеличение частоты мутации Лейдена (FVL) у пациенток с ПЭ отмечено и другими исследователями [Benedetto C. et al., 2002; Мальцева Л.И., Павлова Т.В., 2011; Цахилова С.Г. и др., 2012; Момот А.П. и др., 2013; Dłuski D. et al., 2018].

Замена нуклеотидного основания гуанина на аденин в положении 20210 (G20210А) гена протромбина (FII) является причиной повышения уровня синтеза протромбина и риска развития тромбозов. Мутация гена протромбина FII в сочетании с мутацией гена FV встречается достаточно часто и значительно увеличивает риск развития гестационных осложнений [Benedetto C. et al., 2002; Баранов В.С., 2009; Момот А.П. и др., 2013; Момот А.П., 2015].

Помимо описанных генетических полиморфизмов в настоящее время также показана роль в патогенезе акушерских осложнений однонуклеотидного полиморфизма (SNP) -455G>А (rs1800790) гена фибриногена (FGB), маркера 1565Т>С (rs5918) гена гликопротеина 3а (GP3A), аллельного варианта -675 5G>4G (rs1799899) гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и полиморфизма С677Т (rs1801133) гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Однако необходимо отметить, что результаты исследований, посвященных этой проблеме, зачастую противоречивы, что, возможно, обусловлено этнической неоднородностью и/или клинической гетерогенностью обследуемых групп больных, малочисленностью выборок,



некорректным подбором контрольной группы, а также этнической специфичностью наследственной предрасположенности к заболеванию [Трифорова Е.А. и др., 2012].

С другой стороны, описан протективный эффект в развитии преэклампсии для мутации гена FVII – проконвертина [Мальцева Л.И., Павлова Т.В., 2011; Цахилова С.Г. и др., 2012; Фетисова И.Н. и др., 2014], основная функция которого заключается в активации FX, превращающего протромбин в тромбин [Баранов В.С., 2009; Макацария А.Д. и др., 2011]. Однонуклеотидная замена гуанина на аденин (G10976A) в кодирующем участке гена FVII приводит к замене аргинина на глутамин в позиции 353 (A353G), следствием чего является снижение активности FVII и риска тромбообразования [Spiezia L. et al., 2017].

L.M. Dusse et al. (2016) на основании когортного исследования сделали заключение, что уровни FVIIa плазмы являются потенциально ценным диагностическим маркером для предикции преэклампсии, независимо от этнической принадлежности.

Одним из важнейших симптомов преэклампсии является повышение артериального давления. В настоящее время хорошо изучены и описаны генетические полиморфизмы, ассоциированные с АГ. Однако сведения об их распространенности у пациенток с ПЭ противоречивы.

Современными исследованиями показано, что полиморфные варианты генов AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, определяя различную функциональную активность белковых субстратов, определенным образом влияют на работу ренин-ангиотензиновой системы – главного регулятора сосудистого тонуса – и в ряде случаев могут вызывать неблагоприятный фенотипический эффект в виде развития артериальной гипертензии и преэклампсии у женщин во время беременности [Salimi S. et al., 2011; Li Y. et al., 2015; Belokrinitskaya T. et al., 2015, 2016; Белокриницкая Т.Е. и др., 2018, 2019; Soltani-Zangbar M.S. et al., 2018].

Ген ангиотензиногена (AGT) располагается на длинном плече хромосомы 1 в локусе Ig42—q43. Истинный уровень экспрессии гена отражает только плазменный уровень ангиотензиногена. Из более 30 аллельных вариантов этого гена, известных на сегодняшний день, наиболее изученными являются M235T и T174. У носителей T-аллеля отмечается более высокий уровень ангиотензина I, что и определяет ассоциацию T235, T174 M гена AGT с риском развития гипертензии и ПЭ в период беременности [Баранов В.С., 2009; Глотов А.С. и др., 2012; Акуленко и др., 2015].

Ген рецептора 1 к ангиотензину II (AGTR I) расположен на длинном плече 3-й хромосомы, содержит 5 экзонов, его размер составляет 55 т.п.о. (тысяч пар оснований). Существует два типа рецепторов: AT I (продукт гена AGTR I) и AT II (продукт гена AGTR II).

Связываясь с этими рецепторами, ангиотензин II вызывает сужение сосудов и повышение артериального давления [Баранов В.С., 2009].

Основным эндотелий-зависимым вазодилатирующим фактором является эндотелиальный расслабляющий фактор – монооксид азота (NO), оказывающий влияние на сосудистый тонус и агрегацию тромбоцитов, стабилизацию реологических свойств крови, нейротрансмиссию, участвует в устранении метаболического синдрома, а также в ряде иммунных реакций [Баранов В.С., 2009]. Монооксид азота (NO) вырабатывается при участии фермента NO-синтазы (NOS) в эндотелиальных клетках сосудов в процессе окисления L-аргинина. В настоящее время известны три изоформы NOS: NOS1 – нейрональная, NOS2 – макрофагальная и NOS3 – эндотелиальная. Аллельные варианты гена приводят к снижению уровня NOS, следствием чего является развитие гипертензивных состояний, которые в сочетании с неблагоприятными условиями внешней и внутренней среды организма приводят к изменениям сосудистого тонуса и могут послужить триггером плацентарной недостаточности, ЗРП, преэклампсии [Баранов В.С., 2009; Глотов А.С. и др., 2012; Акуленко и др., 2015]. Убедительно показана ассоциативная связь полиморфизма генов e-NOS с развитием ПЭ [Мальцева Л.И., Павлова Т.В., 2011; Цахилова С.Г. и др., 2012, 2015; Фетисова И.Н. и др., 2014; Osol G. et al., 2017].

Таким образом, несмотря на большое количество сведений современной литературы о взаимосвязи генетических полиморфизмов и преэклампсии, ассоциированной с высоким риском материнских и плодовых потерь, в настоящее время необоснованно утверждать, что ведущую роль играет один определенный генетический полиморфизм. Достижения генетики и эпигенетики XXI века дают полное основание полагать, что в основе патогенеза данного осложнения беременности лежат множественные комбинации генетических полиморфизмов в сочетании с факторами внешней среды. Безусловно, выявление наиболее информативных генетических маркеров и значимых эпигенетических факторов и их сочетаний позволят формировать группы риска по преэклампсии и проводить профилактические и лечебные мероприятия, направленные на минимизацию воздействия конфаундеров заболевания и предупреждение их последствий для матери и потомства.

### **Заключение**

Суммируя изложенные сведения, мы заключаем, что для наиболее полной оценки качества репродуктивного потенциала и составления прогноза воспроизводства населения необходим комплексный подход: характеристика медико-биологических факторов, определяющих репродуктивное здоровье, и социально-демографических тенденций, в том числе и брачно-семейного поведения населения. Исходя из этого, рассмотрение её специфики

позволит оценить не только существующие потенциалы роста численности жителей конкретной территории, но и выявить скрытые тенденции и особенности, охарактеризовать имеющиеся ресурсы каждой возрастной группы [Булаев В.М., Горина К.М., 2013].

В настоящее время большое число исследований, освещающих возрастной аспект данной проблемы, посвящено состоянию репродуктивного здоровья, особенностям течения беременности и родов у юных матерей (до 18 лет) и женщин старшего детородного возраста (более 35 лет) [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]. При этом, по данным Росстата (2018), основная демографическая нагрузка населения страны на современном этапе приходится на возрастные группы 20–34 лет, репродуктивный потенциал которых изучен и описан крайне недостаточно. Не вызывает сомнений, что демографическое будущее определяется не только количественным составом когорты женщин этого возраста. Особо важным является качественная характеристика этой субпопуляции: состояние репродуктивного здоровья, причины и предотвратимость репродуктивных потерь, которые детерминируют потенциальную возможность участвовать в процессах воспроизводства [Фролова Н.И. и др., 2011, 2013, 2014; Блинов Д.С. и др., 2016; Лещенко Я.А., 2017; Helden J.V., Weiskirchen R., 2017; Шарков С.М. и др., 2019]. Это и послужило обоснованием нашего исследования – провести интегральную оценку состояния репродуктивного потенциала женщин 18-35 лет и установить основные детерминанты и конфаундеры его снижения с целью усовершенствования системы прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у женщин молодого фертильного возраста, наиболее активно участвующих в процессах воспроизводства населения.

## ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ 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 кафедры 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 Н.И. Рыкова), 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).

Исследование было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол №64 от 23 июня 2014 г.) и проведено в условиях информированного согласия участников.

В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964) «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №226 от 19.06.2003 г. Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

### 2.1. Объекты и этапы исследования

Целевая группа – женщины молодого фертильного возраста (18-35 лет).

Для определения необходимого объема выборки эпидемиологического исследования бесплодия использовали формулу А.М. Меркова и Л.Е. Полякова (1974):

$$n = \frac{t^2 \cdot pq}{\Delta^2}$$

где n – численность выборочной совокупности, q – величина, равная показателю (100 – p), t – доверительный коэффициент, p – величина показателя, выраженная в процентах, Δ – доверительный интервал, равный  $\Delta = (tm)^2$ , m – предельная ошибка выборки.

Для обеспечения надежности результатов с вероятностью 95% доверительный коэффициент взят равным 2 ( $t=2$ ), размер предельной ошибки составил 2%. После подсчета установлено, что для получения репрезентативных данных в исследование было необходимо включить не менее 1600 женщин молодого репродуктивного возраста.

Объектами исследования также служили: первичная медицинская документация – амбулаторные карты (форма №025/у-04), истории болезни (форма №003/у), индивидуальные карты беременной, родильницы (форма №111/у); обменные карты амбулаторного звена родовспомогательной службы (форма №113/у); истории родов (форма №096/у); истории развития новорожденного (форма №097/у); официальные статистические отчеты по основным медико-демографическим показателям населения РФ и Забайкальского края.

Этапы исследования, их дизайн и количество наблюдений представлены в Таблице 5. Критерии включения пациенток в группы, согласно задачам различных этапов работы, представлены в соответствующих разделах диссертации.

Таблица 5 – Этапы, задачи, дизайн исследования и количество наблюдений

<b>Этап исследования</b>	<b>Задачи</b>	<b>Дизайн, количество наблюдений</b>
<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),	Популяционное исследование методом случайной выборки с использованием генератора случайных чисел (n=2932)	

	распространенности и структуры бесплодия	Углубленное комплексное клинико-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 медикосоциальных 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-	Исследование «случай-контроль».

	генетических предикторов тяжелой преэклампсии	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</i> -1166CC, <i>NOS3</i> -894TT 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.</b> <b>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 и (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

## 2.2. Методы исследования

Методы исследования включали анкетный опрос, общеклинические методы исследования, ультразвуковое исследование органов малого таза, эндоскопические методы (гистероскопия, лапароскопия), кольпоскопия, иммуноферментный метод исследования гормонов в сыворотке крови, типирование инфекционных агентов и интересующих нас генетических полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции, морфологические исследования (цитология, гистология тканей шейки матки и эндометрия), статистические методы исследования.

### 2.2.1. Методы анкетного опроса и клинико-инструментальные методы исследования

Метод анкетного опроса осуществлялся с использованием анкет, которые включали социально-демографические данные, сведения о менструальном и репродуктивном анамнезе, перенесенных и сопутствующих заболеваниях, вредных привычках.

Оценка гендерного поведения и репродуктивных установок проведена на основе анкетного опроса, по специально составленной анкете, при разработке которой использованы резолюции и рекомендации ВОЗ по реализации проектов в области охраны репродуктивного и сексуального здоровья [WHO Department of Reproductive Health and Research including the UNDP-UNFPA-UNICEF-WHO-World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP)], методологические рекомендации ряда авторов [Лидерс А.Г., 2006; Морозова И.С. и др., 2014], тематическая карта-анкета ВОЗ (проект ВОЗ № 88093) при соблюдении условий добровольного информированного согласия на участие в опросе, а также принципов анонимного анкетирования ВОЗ.



### 2.2.2. Клинические методы исследования

Базовый спектр обследования проводился соответственно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н (2012 г. ред. 2016 г.).

### 2.2.3. Гормональные методы исследования

Определение концентраций лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), свободного тироксина (Св. Т<sub>4</sub>), общего тестостерона (Тс), 17-ОН-прогестерона (17-ОН-Пр) и дигидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) у пациенток с бесплодием проводили методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с показаниями, регламентированными приказом №572 МЗ РФ (2011, ред. 2016 г.) и клиническими протоколами профессиональных сообществ акушеров-гинекологов, эндокринологов.

В качестве материала для лабораторных исследований использовалась сыворотка крови. Забор крови производили в Краевом диагностическом центре (ныне – ГУЗ «Клинический медицинский центр г. Читы») с помощью одноразовых вакуумных систем (BDVacutainer) с активатором свертывания (SiO<sub>2</sub>) из локтевой вены, после 15-минутного отдыха, натощак, с 8 до 9 часов утра, с учетом фаз менструального цикла (на 5-9-й и 21-22-й дни) или на фоне аменореи до проведения лечения. Сыворотку крови для исследований получали путем центрифугирования пробирок при 3000 об/мин в течение 10 минут. Полученная сыворотка хранилась в одноразовых пробирках типа Eppendorf при минус 25°С, размораживание при необходимости производили не более одного раза.

### 2.2.4. Молекулярно-генетические методы исследования

Молекулярно-генетические методы исследования выполнены на базе лаборатории НИИ молекулярной медицины (директор – заслуженный работник высшей школы, д.м.н., профессор Ю.А. Витковский) ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин).

Молекулярно-генетическое типирование для выявления интересующих нас полиморфизмов генов метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR-677C>T*; *MTHF-1298A>C*), редуктазы метионинсинтазы (*MTRR-66A>G*), протромбина (*FII-20210G>A*), фактора V Лейдена (*FVL-1691G>A*), ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (*PAI-1-675 5G>4G*), ангиотензиногена (*AGT-704T>C*; *AGT-521C>T*), рецептора 1-го и 2-го типа ангиотензиногена-2 (*AGTR1-1166A>C* и *AGTR2-1675G>A*), эндотелиальной синтазы окиси азота (*eNO3-786T>C*;

еNOS3-894G>C), альфа-аддуцина (*ADD1-1378G>T*), цитохрома P-450 (*CYP11B2-304C>T*), гуанин-связывающего протеина (*GNB3-825C>T*) проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ООО «ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ООО «ДНК-Технология», Москва) с использованием комплекта специфических реагентов «КардиоГенетика тромбофилия», «КардиоГенетика Гипертония», «Генетика метаболизма фолатов» (ООО «ДНК-Технология», Москва).

### **2.2.5. Инструментальные методы исследования**

Гистеросальпингографию, ультразвуковое и доплерометрическое исследования органов малого таза, кольпоскопию, эндоскопические диагностические процедуры (гистероскопию, лапароскопию) проводили по стандартным методикам сертифицированные специалисты ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», ГУЗ «Краевая клиническая больница», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита», ООО «Реабилитационный центр кинезитерапии» г. Чита с использованием сертифицированного современного оборудования.

### **2.2.6. Цитологическое исследование**

Материал для цитологического исследования получали при помощи цервикобраша (цитощётки), введенной в наружный зев шейки матки и цервикальный канал и совершившей вращение на 180 градусов [Клинические рекомендации РОАГ, утвержденные МЗ РФ, 2017]. Полученный материал равномерно распределяли тонким слоем на промаркированном предметном стекле, занимая 2/3 его поверхности. Фиксацию препарата осуществляли высушиванием на воздухе. Окрашивание образца проводили по методу Романовского-Гимзы. Результаты цитологических методов исследования интерпретировали по классификации Бетстеда (The Bethesda System, 2001 г.):

- NILM – интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют.
- ASCUS – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения.
- LSIL – интраэпителиальные изменения плоского эпителия низкой степени (LSIL объединяет цитологические изменения, указывающие на слабую дисплазию (CIN 1) и вызванные ВПЧ морфологические изменения – койлоцитоз).
- HSIL – интраэпителиальные изменения плоского эпителия высокой степени (HSIL включает умеренную дисплазию (CIN 2), тяжелую дисплазию (CIN 3) и карциному in situ).

**2.2.7. Гистологическое исследование** биоптатов шейки матки и эндометрия проводилось в ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро» (начальник – Е.Н. Киреева) по стандартному протоколу. Образцы ткани фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального забуференного формалина, обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации, выдерживали в ксилоле и заключали в парафин. Из полученных блоков на микротоме изготавливали продольные срезы, которые после депарафинизации окрашивали по общегистологической методике гематоксилином Маейера и эозином. Морфологическое исследование проводили в световом микроскопе при увеличении от  $\times 70$  до  $\times 100$ .

### **2.2.8. Инфекционный скрининг**

Обследование на генитальные/передаваемые половым путем инфекции проведено в соответствии с Методическими материалами и действующими приказами МЗ РФ (№ 936, №1570, №286, №415) на базах лабораторий ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» и НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Забор биологического материала для идентификации инфекционных агентов проводился врачом из цервикального канала при помощи универсального урогенитального зонда (тип А). Полученный материал помещали в пробирку типа Eppendorf с транспортной средой, маркировали и доставляли в специализированную лабораторию. Исследование проводили методом ПЦР, с помощью системы ФЕМОФЛОР СКРИН (регистрационное удостоверение МЗ и СР РФ ФСР 2010/08810).

Для сравнительной оценки результативности двух методов приготовления образцов для тестирования на ВПЧ-ВКР забор материала проводился самостоятельно женщиной из влагалища при помощи устройства Qvintip (согласно прилагаемой инструкции) и врачом из цервикального канала при помощи универсального урогенитального зонда (тип А). Материал, полученный врачом, помещался в пробирку типа Eppendorf с транспортной средой; материал, взятый женщиной самостоятельно, помещался в сухую пробирку без транспортной среды (согласно инструкции Qvintip). Образцы биологических проб маркировались по порядковым номерам забора и были полностью обезличены, т.е. не содержали персональных данных и сведений анамнеза пациенток. Оба образца исследовались в одинаковых условиях и одним методом – в лаборатории ЗАО «Сиблабсервис» г. Новосибирска (лицензия № 54-01-002699 от 30.05.2015 г.). Выявление и дифференциацию 12 генотипов ВПЧ-ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) проводили методом ПЦР в режиме реального времени.

Образцы крови для исследования на ВИЧ и сифилис отправлялись в иммунологическую лабораторию Обособленного подразделения «Центр профилактики и борьбы со СПИД» ГУЗ «Краевая инфекционная больница» г. Читы (главный врач – к.м.н. С.В. Юрчук). Для выявления

сифилиса использовали серологический метод (диагностическая система IFA-fynb-LUES, Нижний Новгород, Россия), ВИЧ-инфекции – ELISA-метод (для типирования ВИЧ 1 и 2 и p24 антигена ВИЧ-1, диагностическая система DS-EIA-HIV-AGAB-SCREEN, Нижний Новгород, Россия).

### 2.3. Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и выполнен на кафедре высшей математики Забайкальского института железнодорожного транспорта (доцент кафедры к.ф.-м.н. Л.Г. Гомбоев), в Центре БИОСТАТИСТИКА (руководитель к.т.н. В.П. Леонов, г. Томск). Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи расчета статистики Колмогорова-Смирнова, а также методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. При нормальном распределении признака использовали параметрические методы статистики. В случае асимметричного распределения признака применяли методы непараметрической статистики. Для оценки различия количественных показателей между несколькими группами использовались критерий Краскела-Валлиса, Ван дер Вардена и медианный тест. Для сопоставления двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни и T-критерий Стьюдента.

Для проверки нулевой статистической гипотезы о равенстве относительных частот в двух популяциях использовался z-критерий, который рассчитывается по формуле:

$$|z| = \sqrt{[(N1 * N2) / (N1 + N2)] * |p1 - p2| / \sqrt{p * q}}, \text{ где}$$

$$p = (p1 * N1 + p2 * N2) / (N1 + N2)$$

$$q = 1 - p.$$

Качественные показатели сравнивали на основе анализа таблиц сопряженности, где оценивали значение  $\chi^2$ , достигнутый уровень значимости (p) и показатель интенсивности связи V Крамера (Таблица 6). Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$  [Реброва О.Ю., 2002].

Таблица 6 – Интерпретация значений критерия V Крамера

Значение критерия V Крамера	Сила взаимосвязи	Значение критерия V Крамера	Сила взаимосвязи
<0,1	Несущественная	0,4 – <0,6	Относительно сильная
0,1 – <0,2	Слабая	0,6 – <0,8	Сильная
0,2 – <0,4	Средняя	0,8 – 1,0	Очень сильная

Для анализа связи двух количественных признаков использовали метод ранговой корреляции по Спирмену (Spearman) с оценкой силы корреляционной связи в зависимости от значения коэффициента корреляции ( $r$ ) по следующей классификации [Реброва О.Ю., 2002]:

$|r| \leq 0,25$  – слабая корреляция;

$0,25 < |r| < 0,75$  – умеренная корреляция;

$|r| \geq 0,75$  – сильная корреляция.

Оценку факторов риска проводили с помощью вычисления отношения шансов (ОШ) [Реброва О.Ю., 2002; Ланг Т.А., 2011]. ОШ – отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска, более 1 – его увеличению. ОШ равное 1 означает отсутствие эффекта.

$$\text{ОШ} = \frac{A/B}{C/D},$$

где А и В – число больных с наличием/отсутствием анализируемого фактора; С и D – число лиц с наличием/отсутствием данного фактора в контрольной группе.

Распределение генотипов в изученных полиморфных локусах проверялось на соответствие равновесию Харди-Вайнберга ( $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , где  $p^2$  – частота (доля от единицы) гомозигот по одному аллелю,  $q^2$  – частота гомозигот по другому аллелю,  $2pq$  – частота гетерозигот,  $p$  – доля в популяции нормальных гомозигот,  $q$  – частота мутантных гомозигот) с использованием точного теста Фишера [Ньюсбаум Р.Л. и др., 2010]. Рассчитывали ожидаемую гетерозиготность полиморфизма заявленных генов. Для анализа ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов артериальной гипертензии, нарушений метаболизма фолатов, тромбофилии с невынашиванием в ранние сроки беременности, преэклампсией, ПОНРП, частоты их аллелей и генотипов в группах пациенток и здоровых женщин сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. При численности генотипов менее 5 использовали точный тест Фишера. Вероятность развития заболевания для индивида с определенным генотипом (или комбинацией генотипов) оценивали по величине отношения шансов (Odds Ratio (OR), ОШ) [Pearce N., 1993].

Для оценки комплексного влияния анамнестических, клинических и лабораторных показателей на развитие осложнений гестационного периода использовали метод логистической регрессии [Реброва О.Ю., 2002; Ланг Т.А., 2011; Леонов В.П., интернет-ресурс]. При оценке уравнений регрессии использовали метод поэтапного включения и исключения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Относительный вклад отдельных предикторов определяли на основе статистики Вальда (Wald Chi-Square,  $\chi^2$ ) и стандартизованного коэффициента регрессии (Standardized Estimate). В

качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака «осложнение беременности» и прогноза на основе уравнения логистической регрессии использовали процент правильной переклассификации (Concordant), а также величину коэффициента связи D-Зоммера (Somers'D). Было получено около 50 уравнений логистической регрессии, из которых производился отбор уравнений, имевших самые высокие значения (более 80%) этого показателя. Прогностическую способность модели оценивали методом ROC-анализа по величине площади под кривой (AUC) с 95%-ми доверительными интервалами (95% ДИ) с учетом стандартной ошибки (SE). Интерпретация показателя AUC проводилась по экспертной шкале, согласно которой при значении, находящемся в пределах интервала 0,9-1,0, качество модели оценивалось как отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; 0,5-0,6 – неудовлетворительное [Hernandez-Orallo J., 2013].

### ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ И ХАРАКТЕРИСТИКА РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ

#### 3.1. Динамика основных демографических показателей

Согласно сведениям статистических отчетов ВОЗ, современное население планеты характеризуется прогрессивным снижением уровня рождаемости, репродуктивного здоровья и качества потомства [WHO. Congenital anomalies, 2016; WHO. World health statistics, 2018]. Карта мира по среднему количеству детей, рожденных женщиной в течение всей жизни, на 2016 год наглядно демонстрирует, что на большей территории планеты на одну женщину приходится 1-2 деторождения (Рисунок 1).

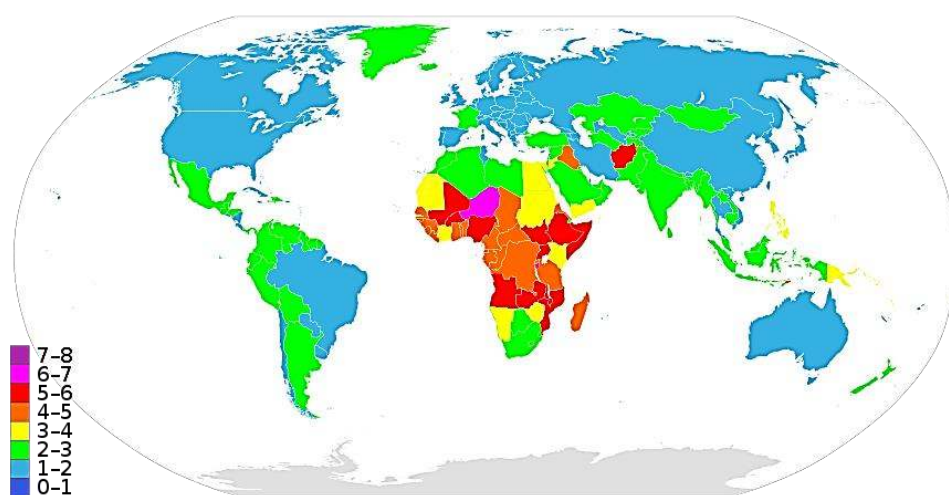


Рисунок 1 – <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2127.html>, CC BY-SA 3.0

Согласно сведениям официальной статистики в России, в 2012 г. показатели рождаемости и смертности сравнялись и составили 13,3 на 1000 человек, с 2013 г. показатели рождаемости стали превышать показатели смертности: 2013 г. – 13,2 и 13,0; 2014 г. – 13,3 и 13,1; 2015 г. – 13,3 и 13,0 на 1000 человек, соответственно [Байбарина Е.Н., 2016], а в 2016 г. эти показатели вновь сравнялись и составили 12,9 на 1000 человек [Росстат, 2017]. В 2017 г. показатель смертности населения России превысил показатель рождаемости: 12,4 и 11,5 на 1000 человек соответственно [Росстат, 2017], что потребовало принятия незамедлительных общегосударственных социальных, экономических, медицинских мер для восстановления демографического баланса в стране.

В Забайкальском крае в этот же период времени показатели рождаемости населения превышали общероссийские, соответственно: 2013 г. – 15,9 и 13,2; 2014 г. – 16,0 и 13,3; 2015 г.

– 15,4 и 13,3; 2016 г. – 14,6 и 12,9; 2017 г. – 13,2 и 11,5; 2018 г. – 12,7 и 10,9 на 1000 человек, однако с 2014 г. приобрели отчетливую динамику снижения (Рисунок 2).

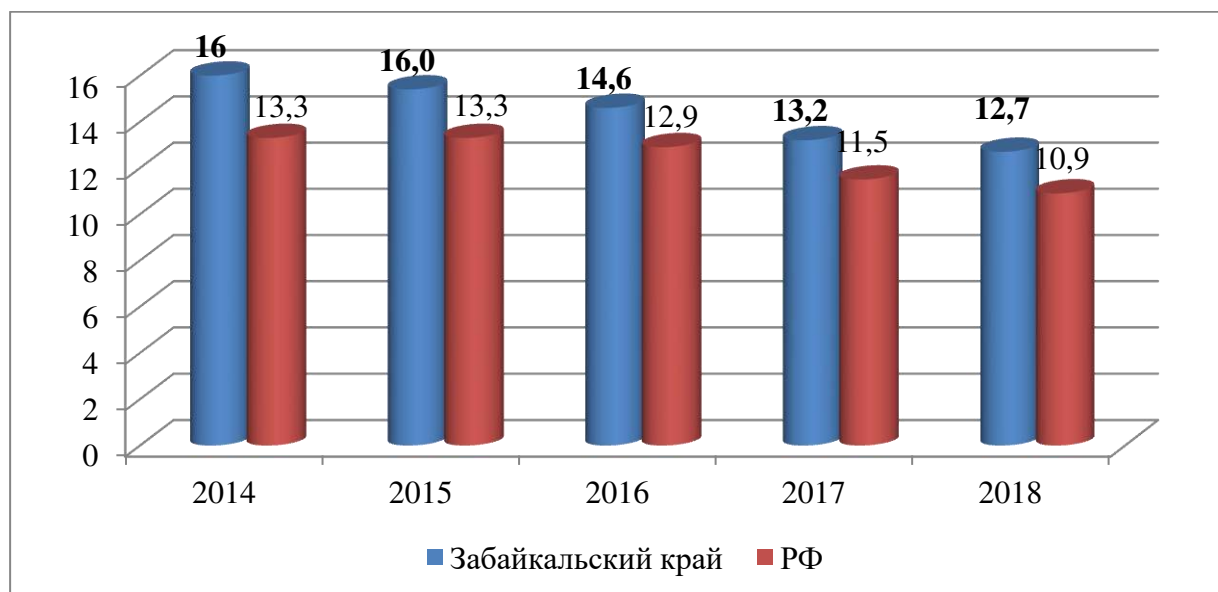


Рисунок 2 – Динамика показателей рождаемости населения в Забайкальском крае и РФ за 2014-2018 гг.

Показатели смертности населения Забайкальского края в 2014-2018 годах были ниже таковых в РФ (Рисунок 3), что обусловило существенно больший уровень и положительную величину показателя естественного прироста населения (Рисунок 4).

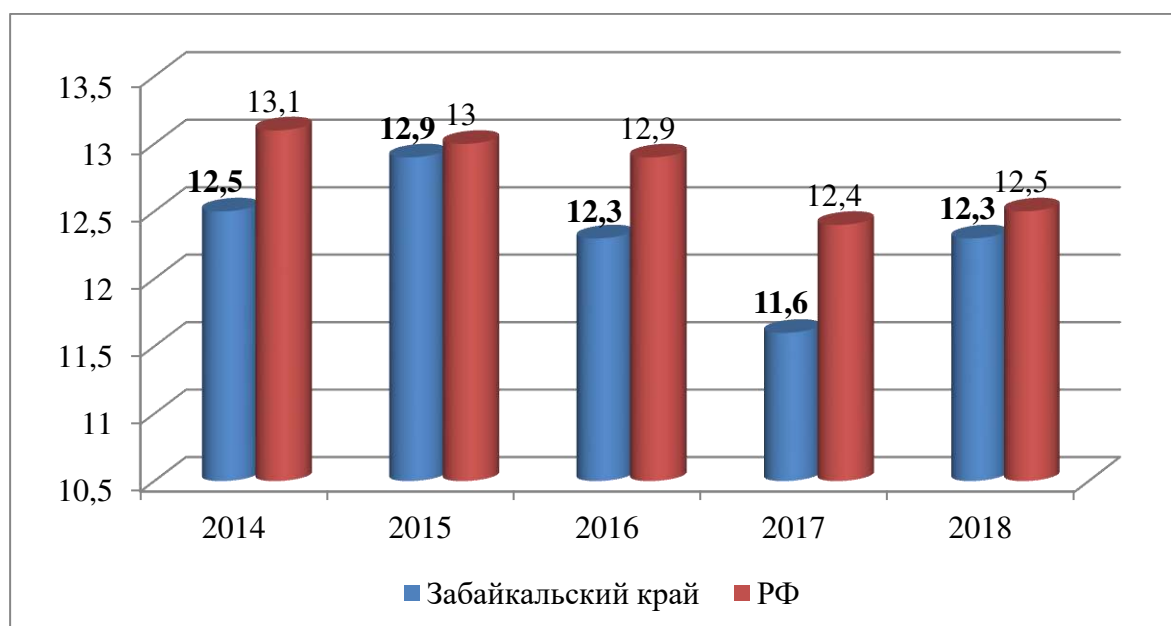


Рисунок 3 – Динамика показателей смертности населения в Забайкальском крае и РФ за 2014-2018 гг.



За период с 2014 г. коэффициент естественного прироста в крае снизился с +3,5 до +0,4. Критическое снижение показателя естественного прироста населения зафиксировано в 2018 г.: на 75% ниже показателя прошлого года (+0,4 на 1000 чел населения – в 2018 г; +1,6 – в 2017 г).

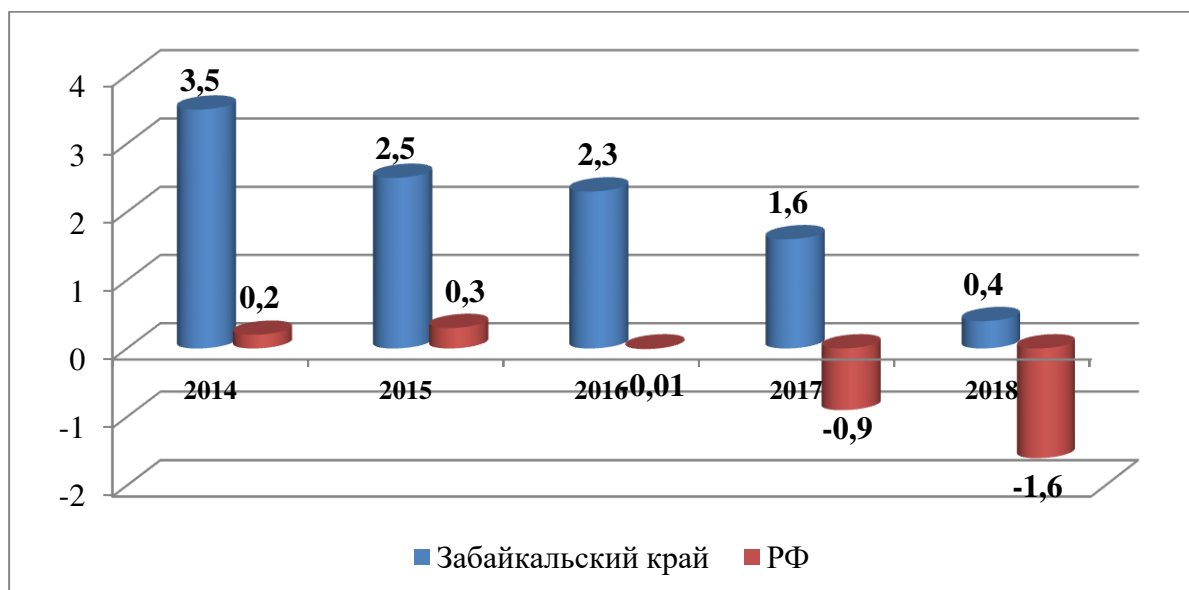


Рисунок 4 – Динамика показателей естественного прироста населения в Забайкальском крае и РФ за 2014-2018 гг.

Суммарный коэффициент рождаемости в Забайкальском крае за 2014-2018 гг. стабильно превышал показатель в РФ, однако имел сходную тенденцию к снижению: 2014 г. – 2,078 и 1,75; 2015 г. – 2,057 и 1,777; 2016 г. – 1,979 и 1,762; 2017 г. – 1,873 и 1,621; 2018 г. – 1,820 и 1,300 (Рисунок 5).

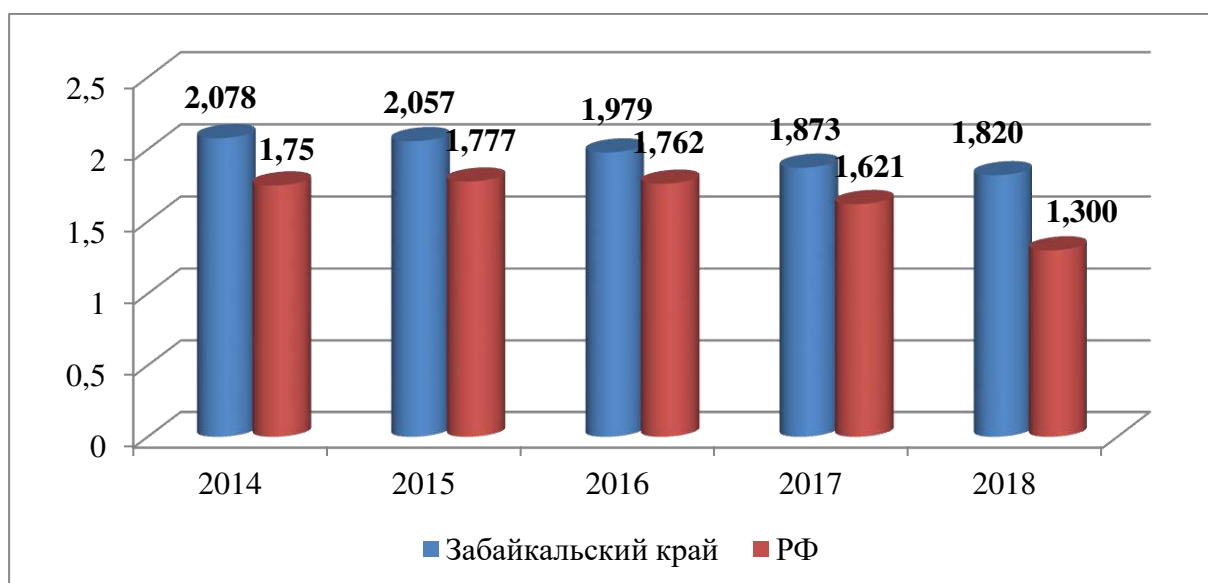


Рисунок 5 – Суммарный коэффициент рождаемости в Забайкальском крае и РФ за 2014-2018 годы

По данным Забайкальского статистического управления, основная демографическая нагрузка в крае в 2010 г. приходилась на возрастную группу 20-24 лет, а с 2013 г. сместилась на группу 25-29 лет, хотя и приобрела тренд к устойчивому снижению (Таблица 7) [Забайкалкрайстат, 2018]. В итоге, с 2010 г. к началу 2019 г. у матерей в возрасте до 25 лет доля деторождений снизилась на 15,6% (с 45,1% до 29,5%;  $\chi^2=6,17$ ;  $p=0,014$ ; коэффициент Пирсона 0,245, средняя сила связи), а у женщин 25-34 лет, напротив, возросла на 8,0% (с 47,0% до 55,0%,  $\chi^2=1,28$ ;  $p=0,258$ ; слабая сила связи Пирсона 0,113).

Таблица 7 – Распределение деторождений по возрасту матери

Возраст		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2018	Динамика показателя	
Моложе 20 лет	абс	1920	1708	1651	1516	1459	1341	1180	1044		
	%	10,9	10,0	9,3	8,7	8,4	8,0	7,5	7,7	-3,2%	
20 - 24	абс	6013	5721	5744	5149	4746	4291	3528	2957		-15,6%
	%	34,2	33,4	32,4	29,6	27,2	25,6	22,4	21,8	-12,4%	
25 - 29	абс	5202	5141	5340	5403	5615	5437	5225	4021		+8,0%
	%	29,6	30,0	30,1	31,1	32,2	32,5	33,1	29,7	+0,1%	
30 - 34	абс	3063	3091	3379	3514	3700	3740	3815	3426		
	%	17,4	18,0	19,0	20,2	21,2	22,4	24,2	25,3	+7,9%	
35 - 39	абс	1159	1265	1358	1535	1624	1628	1707	1747		
	%	6,6	7,4	7,7	8,8	9,3	9,7	10,8	12,9	+6,3%	
40 - 49	абс	209	190	255	253	286	292	300	339		+7,4%
	%	1,2	1,1	1,4	1,5	1,6	1,7	1,9	2,5	+1,3%	
50 лет и старше		-	-	-	-	-	-	-			
Неизвестный возраст	абс	11	20	25	22	15	15	8			
	%	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1		
Итого	абс	17577	17136	17752	17392	17445	16744	15763			
	%	100	100	100	100	100	100	100	100		

В целом в Забайкальском крае за период 2010-2018 гг. пик деторождений сместился из возрастной группы матерей 20-24 лет в группу женщин в возрасте 25-29 лет (Рисунок 6). Общероссийские показатели подтверждают эту тенденцию (глава 1.1.) [Росстат, 2018].

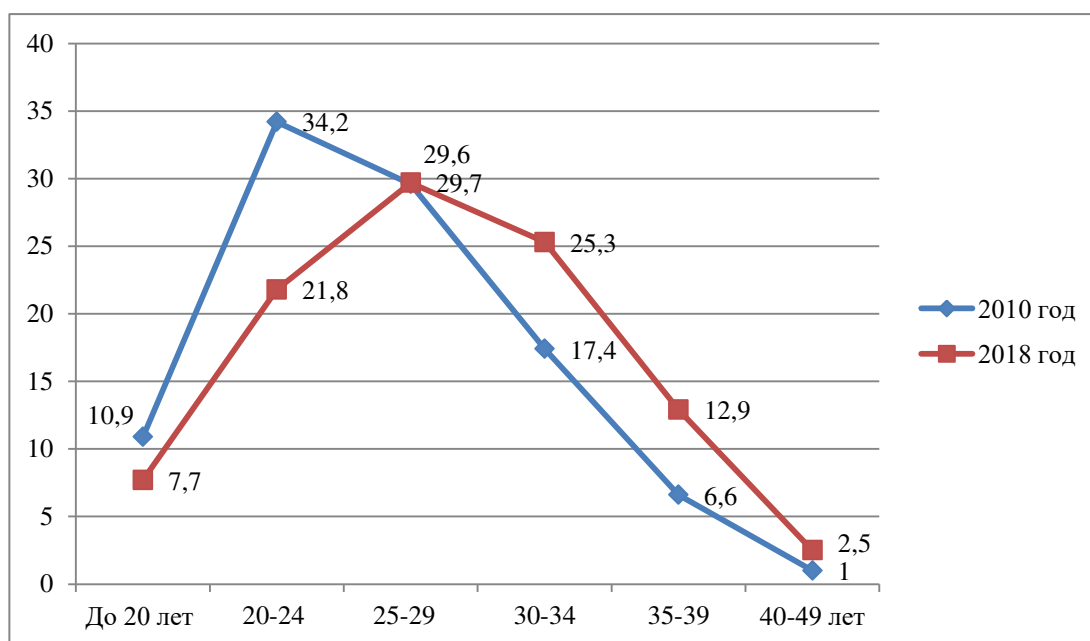


Рисунок 6 – Удельный вес деторождений у женщин разных возрастных групп в сравнении 2010 г. и 2018 г. (%) [по данным Забайкалкрайстата, 2019]

По данным Росстата (2018), с 2014 по 2018 г. доля женщин фертильного возраста в общей структуре населения Российской Федерации неуклонно снижалась. Статистические данные по Забайкальскому краю так же свидетельствуют о прогрессивном снижении численности женщин репродуктивного возраста. Эти негативные тенденции особенно выражены в группах женщин 20-24 и 25-29 лет (Таблица 8), на которые падает основная демографическая нагрузка.

Существенное снижение к 2018 году числа женщин оптимального репродуктивного возраста (20-29 лет) в Забайкалье и в России в целом можно объяснить, во-первых, изменением характера репродуктивных процессов, так в 90-е годы прошлого столетия произошло двукратное снижение общего коэффициента фертильности: с 68,2 родившихся на 1000 женщин 15-49 лет в 1987 г. до 30,9% в 1999 г. [Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012].

Во-вторых, существенной деформацией модели семьи и общественных приоритетов: прогрессивно снижается количество браков (в РФ 2010 г. – 8,5; на 1.01.2019 г. – 4,1; в Забайкальском крае в 2010 г. – 9,1; на 1.01.2019 г. – 6,2 на 1000 человек) при относительно стабильном показателе разводов (в РФ 2010 г. – 4,7; на 1.01.2019 г. – 4,1; в Забайкальском крае 2010 г. – 4,6; на 1.01.2019 г. – 4,5 на 1000 человек), изменяются репродуктивные установки в сторону снижения численности и ценности деторождения, закрепляется стандарт решения проблемы нежелательной беременности путем ее прерывания [Забайкалкрайстат, 2019; Росстат, 2019].

Таблица 8 – Динамика численности женщин фертильного возраста (человек), показателей рождаемости в Забайкальском крае  
(по данным Забайкалкрайстата, 2018 г.)

№	Показатели	Единица измерения	факт	факт	факт	факт	факт
			2014	2015	2016	2017	2018
1	Численность женского населения (на начало периода)	тыс.чел.	568,4	566,5	564,2	562,0	558,7
	<i>разность с предыдущим годом</i>	тыс.чел.		- 1,9	-2,3	-2,2	-3,3
2	Суммарный коэффициент рождаемости	число детей на 1 женщину	2,078	2,057	1,979	1,873	1,820
	<i>разность с предыдущим годом</i>		-0,064	-0,021	-0,078	-0,106	-0,053
3	Численность женщин фертильного возраста (на конец года), всего*	человек	269 730	266 330	263 629	261 208	259 223
	<i>разность с предыдущим годом</i>			-3 400	-2 701	-2 421	-1 985
	в том числе:						
3.1	15-19 лет		29 823	29 116	29 000	29 573	30 095
	<i>разность с предыдущим годом</i>			-707	-116	573	522
3.2	20-24 лет		36 189	33 484	31 572	30 183	29 368
	<i>разность с предыдущим годом</i>			-2 705	-1 912	-1 389	-815
3.3	25-29 лет		47 140	45 796	43 339	39 817	37 020
	<i>разность с предыдущим годом</i>			-1 344	-2 457	-3 522	-2 797
3.4	30-34 лет		46 934	46 596	46 717	46 415	45 223
	<i>разность с предыдущим годом</i>			-338	121	-302	-1 192
3.5	35-39 лет		42 413	42 979	42 963	43 400	44 151
	<i>разность с предыдущим годом</i>			566	-16	437	751
3.6	40-44 лет		36 796	37 615	38 716	39 298	39 653
	<i>разность с предыдущим годом</i>			819	1 101	582	355

Таблица 8 – Продолжение

3.7	<b>45-49 лет</b>		<b>30 435</b>	<b>30 744</b>	<b>31 322</b>	<b>32 522</b>	<b>33 713</b>
	<i>разность с предыдущим годом</i>			309	578	1 200	1 191
<b>4</b>	<b>Естественный прирост населения</b>	человек	3850	2767	2425	1797	400
	<i>разность с предыдущим годом</i>		121	-1083	-342	-628	-1397
<b>5</b>	<b>Число браков</b>	единиц	9485	8653	7218	8004	6600
	<i>разность с предыдущим годом</i>		-283	-832	-1435	786	-1404
<b>6</b>	<b>Число разводов</b>	единиц	5943	4756	4871	5000	4805
	<i>разность с предыдущим годом</i>		782	-1187	115	129	-195

На Рисунке 7 представлены возрастные коэффициенты рождаемости женщин Забайкальского края за период 2014-2018 гг. [Забайкалкрайстат, 2019]. Основная демографическая нагрузка приходится на женщин в возрасте 20-29 лет (62,4%;  $\chi^2=13,5$ ;  $p=0,001$ ; критерий ВКрамера 0,260, средняя связь). В целом, доля женщин 20-35 лет, активно участвующих в процессах воспроизводства населения, превысила группу старше 35 лет в 5,7 раза (85,1 vs 14,9%;  $\chi^2=98,5$ ;  $p=0,001$ ; критерий ВКрамера 0,700, сильная связь).

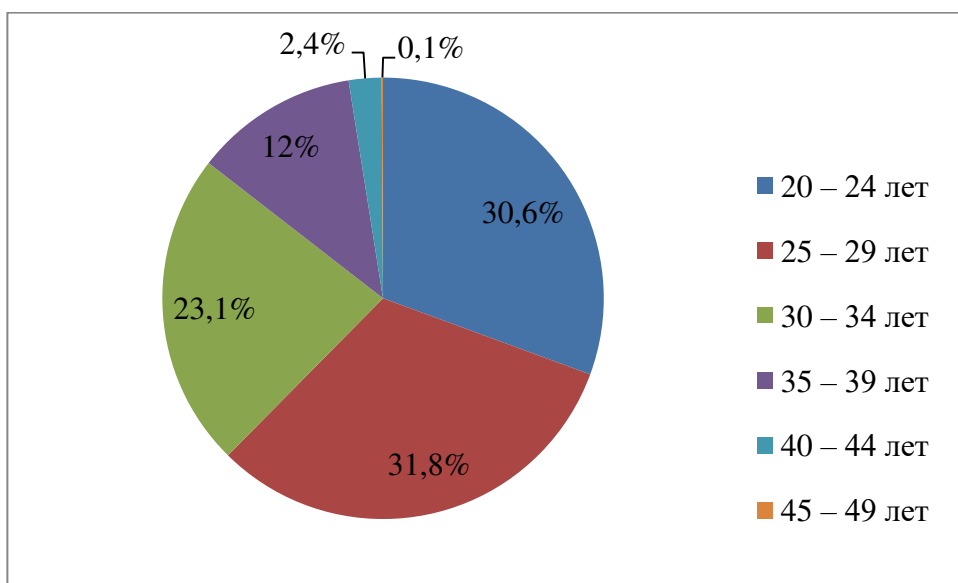


Рисунок 7 – Доля женщин различных возрастных групп, участвующих в процессах воспроизводства населения Забайкальского края в 2014-2018 гг. [Забайкалкрайстат, 2019]

Вклад жительниц города и села Забайкальского края в процессы деторождения отражен на Рисунке 8. Возрастные коэффициенты рождаемости городских женщин в возрасте 20-29 лет были статистически значимо ниже таковых у жительниц села (175 vs 329 на 1000 человек соответствующего возраста;  $\chi^2=12,3$ ;  $p=0,001$ ; критерий ВКрамера 0,127, слабая сила связи). В остальных возрастных группах значимых различий среди жительниц города и села не выявлено.

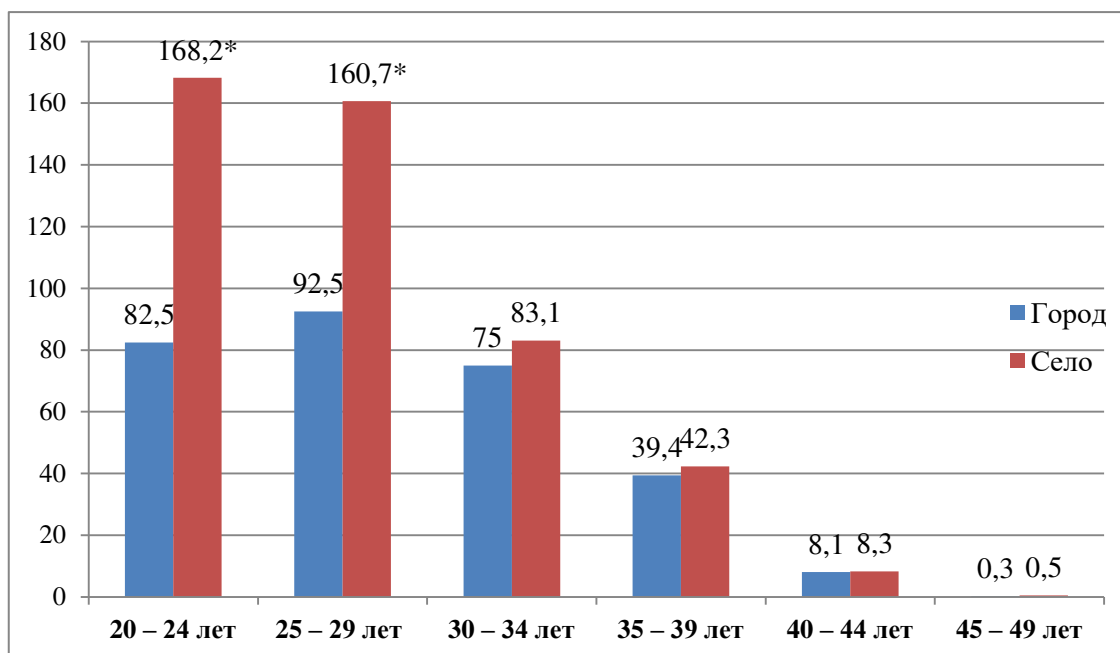


Рисунок 8 – Сравнительная характеристика возрастных коэффициентов рождаемости (на 1000 чел. соответствующего возраста) жительниц города и села 2014-2018 гг. [Забайкалкрайстат, 2019]

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

**Резюме.** Анализ социально-экономических факторов, влияющих на воспроизводство населения Забайкальского края, выявил устойчивые тенденции, определяющие снижение рождаемости:

- основную демографическую нагрузку выполняют женщины в возрасте 20-29 лет;
- уменьшение числа женщин фертильного возраста в возрастных группах, которые дают наибольшее количество рождений (20-24 лет; 25-29 лет);
- увеличение возраста рождения женщиной первого ребенка – смещение предпочтений в сторону работы, карьеры и т.п. в молодых возрастных группах женщин;
- недостаточный уровень благосостояния населения;
- снижение численности и доли сельского населения, у которого в настоящее время суммарный коэффициент рождаемости выше, чем городского;
- изменения в брачности, в частности, снижение показателя количества браков на 1000 человек населения;
- снижение численности женщин фертильного возраста в 2018 году по отношению к уровню 2014 года.

Указанные тенденции характерны и в целом для Российской Федерации [Росстат, 2018], что позволило приступить к реализации основной цели нашего исследования на примере

Забайкальского края – усовершенствовать систему прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у женщин молодого фертильного возраста.

### **3.2. Репродуктивное поведение и установки молодежи как основы демографического потенциала популяции: оценка динамики за 10 лет**

Согласно заключению экспертов ВОЗ (2011), молодежь является основой демографического потенциала популяции и является крупнейшей когортой, которая оказывает исключительное влияние на будущее социальной сферы, экономики и здравоохранения [ВНА64.28. Пункт 13.16. 24 мая 2011 г.]. С другой стороны, гендерное поведение и репродуктивные установки сегодняшней молодежи во многом определяют здоровье будущих матерей и качество репродуктивного потенциала популяции в целом.

Исходя из изложенного, мы провели оценку показателей, характеризующих эти аспекты жизнедеятельности у девушек основных этнических групп Забайкальского края в динамике за 10-летний период времени. Для реализации этой задачи выполнено поперечное исследование по одному и тому же дизайну в феврале 2005 года и феврале 2015 года с использованием метода интервьюирования. Опрос проводился с соблюдением всех принципов анонимности, методом самозаполнения анкет, состоящих из 26 вопросов. Критериями включения были: коренные жительницы Забайкальского края, возраст 18-25 лет, согласие на участие в исследовании. Исследуемая когорта была сформирована из учащихся старших классов школ, средних и высших учебных заведений, домохозяек бурятской субпопуляции, проживающих в посёлке Агинское (до 2008 года столица Автономного Бурятского Округа), и русской этнической группы из числа коренных жительниц Забайкальского края (до 2008 года – Читинской области), временно находившихся в административном центре – городе Чите (с 1 марта 2008 года – столица Забайкальского края, объединившего эти два субъекта). Статистически обработано 209 пригодных для анализа анкет девушек-буряток (2005 год – 100, 2015 год – 109) и 207 – русских (2005 год – 100, 2015 год – 107). Социальный статус и возраст респондентов обеих групп были сопоставимы (средний возраст в русской этногруппе –  $21,2 \pm 1,82$  лет; в бурятской –  $20,8 \pm 2,3$  лет,  $p > 0,05$ ).

За 10-летний период произошли изменения в среднем возрасте сексуального дебюта: у русских девушек отмечена некоторая тенденция в сторону его повышения (в 2005 г. – 18 лет, в 2015 г. – 18,7 лет,  $p > 0,05$ ); у буряток – в сторону омоложения (в 2005 г. – 20 лет, в 2015 г. – 18,3 года,  $p > 0,05$ ). Молодежь русской этногруппы по возрасту коитархе распределилась следующим образом (здесь и далее приводятся данные в сравнении за 2005 г. и 2015 г.): до 14 лет – 3% vs 0% ( $\chi^2=3,1$ ;  $p=0,081$ ), в 14 лет – 6% vs 0% ( $\chi^2=6,2$ ;  $p=0,013$ ), в 15 лет – 15% vs 1,2% ( $\chi^2=13,3$ ;  $p=0,001$ ), в 16 лет – 16% vs 6,1% ( $\chi^2=5,1$ ;  $p=0,024$ ), в 17 лет – 3% vs 14,6% ( $\chi^2=8,8$ ;  $p=0,003$ ),  $\geq 18$



лет – 57% vs 78,1% ( $\chi^2=10,2$ ;  $p=0,002$ ) (Рисунок 9). В целом, отмечено 5,5-кратное снижение числа русских девушек, начавших половую жизнь до 17 лет (с 40% до 7,3%,  $\chi^2=30,29$ ;  $p=0,001$ ).

В когорте буряток ни в 2005 г., ни в 2015 г. не было респонденток, начавших половую жизнь до 15 лет. В то же время за оцениваемый период времени зарегистрировано «омоложение» их возраста коитархе: количество начавших сексуальные отношения в 15 и 16 лет уменьшилось в 2,3 раза (соответственно: 3% vs 1,2%,  $\chi^2=1,02$ ,  $p=0,312$  и 5% vs 2,3%,  $\chi^2=1,33$ ,  $p=0,248$ ), а в 17 лет, напротив, возросло в 1,6 раза (11,0 vs 17,4%,  $\chi^2=1,5$ ;  $p=0,221$ ). Несмотря на некоторые колебания возраста коитархе в течение 10 лет, в целом пик сексуального дебюта у девушек-буряток оказался неизменным и по-прежнему приходился на возраст 18 лет и старше (81% vs 79,1%,  $\chi^2=0,13$ ,  $p=0,724$ ) (Рисунок 9).

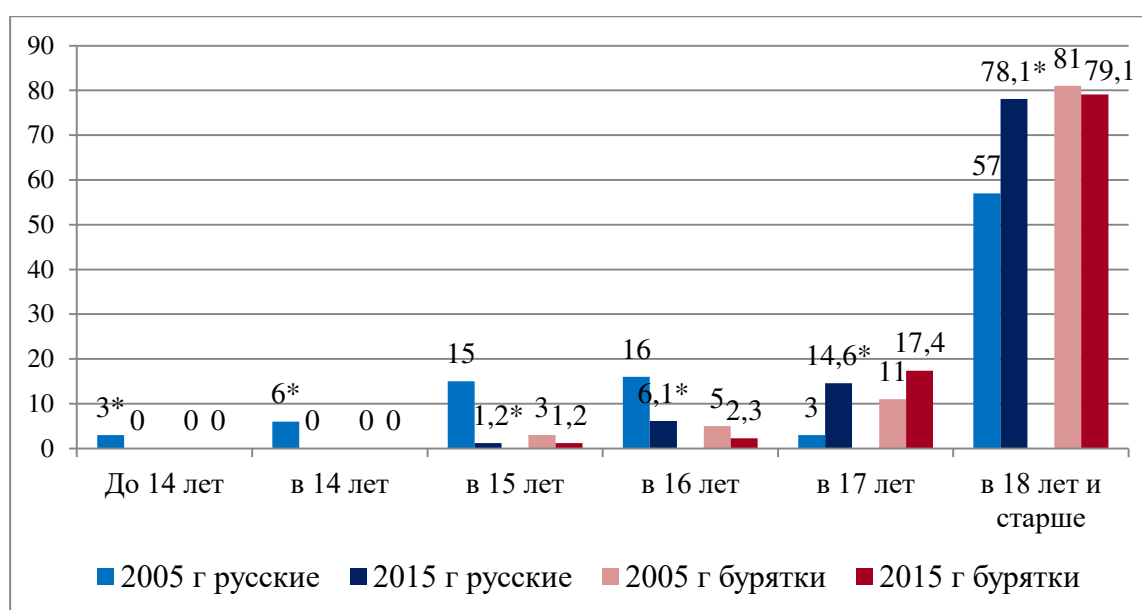


Рисунок 9 – Возраст начала половой жизни у девушек групп сравнения в 2005 и 2015 гг. (%)

Оценив десятилетнюю динамику этнических особенностей возраста коитархе, мы заключаем, что в 2005 году русские девушки имели более ранний возраст сексуального дебюта, чем бурятки (в 18 лет и старше 57% vs 81%,  $\chi^2=13,5$ ;  $p=0,001$ ). За 10 лет различия нивелировались: у большинства девушек обеих этнических групп возраст коитархе составил 18 лет и старше (78,1% vs 79,1%;  $\chi^2=0,03$ ;  $p=0,863$ .)

При анализе источников информированности девушек по вопросам контрацепции и репродуктивного здоровья за 10-летний период отмечен новый тренд: в средствах массовой информации, как источнике репродуктивных знаний, девушки стали выделять медицинские образовательные порталы и социальные сети. Положительным фактом мы считаем, что в обеих этнических группах появились девушки, получившие сведения на медицинских порталах: в группе русских – 25,2% (2005 г. – 0%), буряток – 23,8% (2005 г. – 0%),  $p=0,809$ . Число лиц,

черпающих информацию из СМИ и социальных сетей, кратно уменьшилось со статистически значимой разницей в обеих этнических группах: в русской субпопуляции – в 25,4 раза (с 61% до 2,4 %,  $\chi^2=80,7$ ;  $p=0,001$ ); в буряткой – в 5,3 раза (с 52% до 4,7%,  $\chi^2=54,2$ ;  $p=0,001$ ). Численность русских респонденток, обученных медицинскими работниками, возросла в 1,8 раза – с 22% до 39% ( $\chi^2=6,8$ ;  $p=0,009$ ), в бурятской субпопуляции статистически значимых изменений не выявлено – 31% vs 41,9% ( $\chi^2=2,6$ ;  $p=0,106$ ). При этом отмечено существенное снижение количества девушек-буряток, проинформированных друзьями, – с 73% до 4,7% (в 15,5 раза,  $\chi^2=97,2$ ;  $p=0,001$ ) (в русской этногруппе показатели остались без изменений – 13 vs 9,8%,  $\chi^2=0,4$ ;  $p=0,506$ ). Спустя 10 лет мы вновь констатировали большое влияние буддийской семьи на формирование сексуального поведения и репродуктивных знаний молодежи: так в когорте русских в 2015 г. не зарегистрировано девушек, получивших сведения от родителей, 27% vs 0% ( $\chi^2=31,2$ ;  $p=0,001$ ), в то время как в группе буряток эти показатели за оцениваемый период остались практически неизменными – 10% vs 12,8% ( $\chi^2=0,4$ ;  $p=0,506$ ). Анкетный опрос показал, что школьные учителя перестали быть источником информации по вопросам репродуктивного здоровья для русских девушек (1% vs 0%), и по-прежнему не участвуют в данном виде просвещения в бурятской субпопуляции (0% в 2005 г. и 2015 г.) (Рисунок 10).

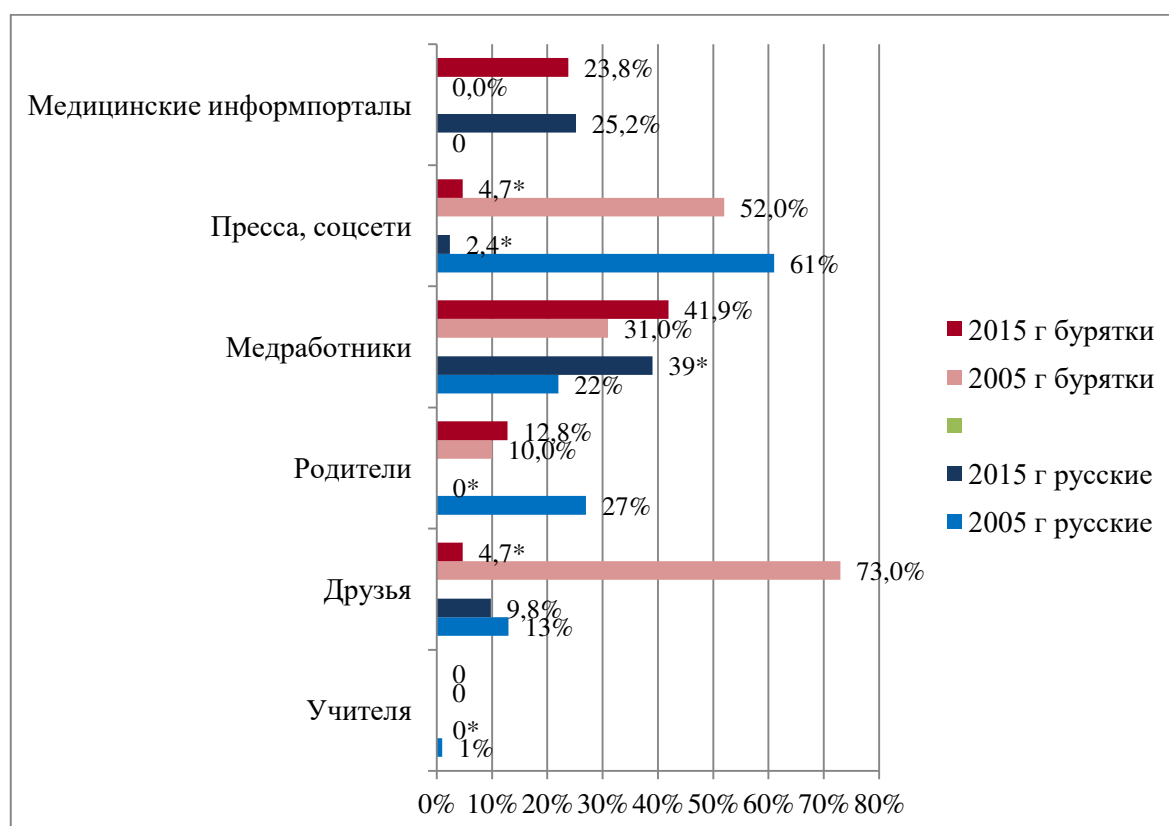


Рисунок 10 – Источники информированности по вопросам контрацепции и репродуктивного здоровья в сравниваемых группах в 2005 и 2015 гг. (%)

За 10-летний период увеличилось количество девушек с положительными репродуктивными установками, о чем свидетельствует кратное уменьшение числа будущих матерей, ориентированных на однодетную модель семьи: в 7,4 раза в русской (с 48 до 6,5%,  $\chi^2=42,2$ ;  $p=0,001$ ) и в 10,4 раза в бурятской субпопуляции (с 29 до 2,8%,  $\chi^2=25,2$ ;  $p=0,001$ ). Русские девушки в 1,9 раза чаще стали планировать семью их двух детей – 33 vs 61,7% ( $\chi^2=16,9$ ;  $p=0,001$ ) (у буряток этот показатель статистически значимо не изменился 34 vs 43,1%,  $\chi^2=1,74$ ;  $p=0,191$ ). Увеличилось число респонденток, желающих иметь трёх детей: в 2,7 раза среди русских (6 vs 16,1%,  $\chi^2=5,1$ ;  $p=0,024$ ); в 1,7 раза – среди буряток (25 vs 42,2%,  $\chi^2=6,49$ ;  $p=0,011$ ). Русские девушки в 15 раз чаще стали планировать семью из более трёх детей (1 vs 15%,  $\chi^2=13,3$ ;  $p=0,001$ ), в то время, как потенциальные матери-бурятки свои установки не изменили (12 vs 11,9%,  $\chi^2=0,0$ ;  $p=1,000$ ) (Рисунок 11). Таким образом, с позиций оценки воспроизводственных ресурсов популяции увеличение числа планируемых деторождений девушками 18-25 лет является позитивной социально-демографической тенденцией. По результатам социолого-демографических исследований Н.В. Солдатовой (2012), проведенных в регионе, сделано заключение, что изменение потребностей в детях может значительно больше повысить рождаемость, чем улучшение условий жизни.

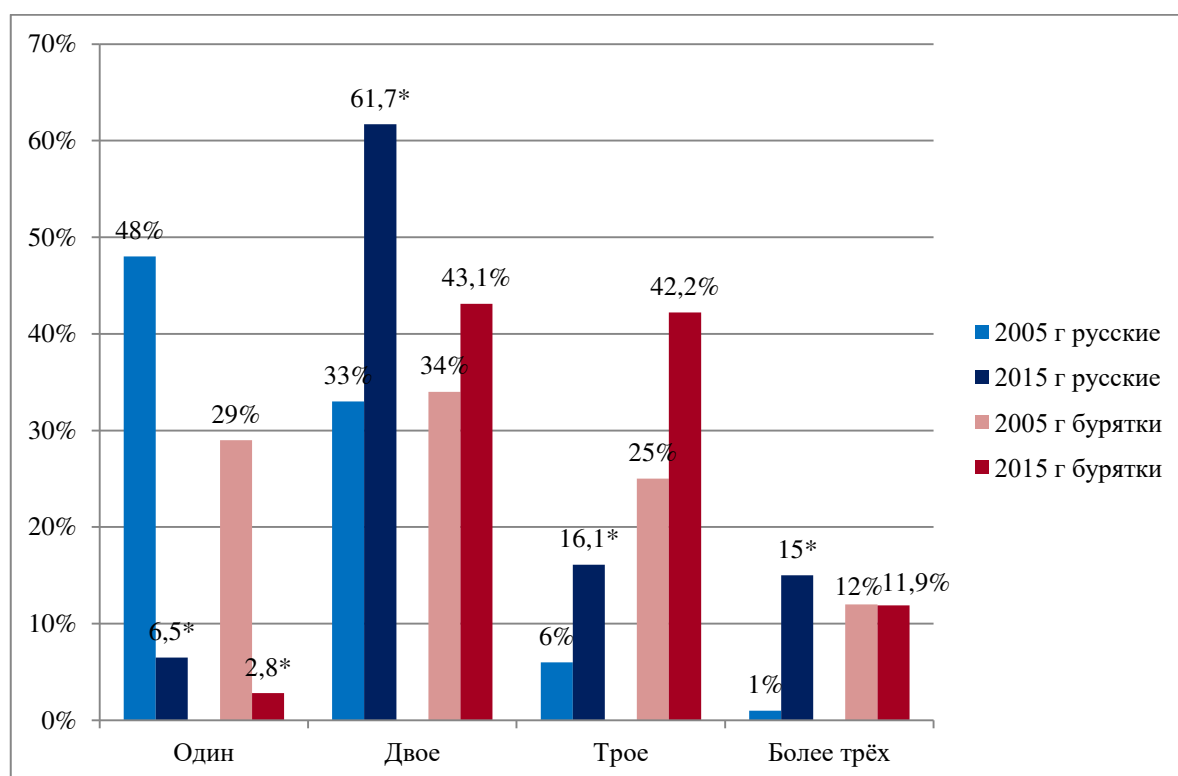


Рисунок 11 – Планируемое количество детей у девушек групп сравнения в 2005 и 2015 гг. (%)

Одной их особенностей современной молодежи является осознание приоритета духовных ценностей, что связано с пониманием реальной угрозы нависших над современным человеком многочисленных глобальных и локальных опасностей, за которыми стоят, прежде всего, кризис человека, кризис его духа и нравственности [Шамсутдинова А.З., 2012]. В 2005 году религиозными верующими были 76% девушек из бурятской этногруппы и только 4% – из русской ( $\chi^2=0,001$ ). На наш взгляд, признаком возрождения духовности можно считать, что в динамике за 10 лет число девушек-христианок возросло в 15,5 раза – с 4 до 61,9% ( $\chi^2=0,001$ ). Численность девушек-буддисток осталась стабильно высокой 76 vs 78% ( $\chi^2=0,737$ ).

При оценке факторов, влияющих на возраст начала половой жизни и количество планируемых деторождений по Z-критерию долей, установлено влияние «религиозности» как группирующего признака на планируемую многодетную модель семьи (у девушек-христианок  $Z=2,225$ ;  $p=0,026$ ; у буддисток  $Z=2,535$ ;  $p=0,011$ ) и возраст сексуального дебюта в 17 лет и более (у девушек-христианок  $Z=2,066$ ;  $p=0,039$ ; у буддисток  $Z=2,041$ ;  $p=0,042$ ).

Таким образом, религиозность проявила себя, как фактор, позитивно влияющий на репродуктивное поведение молодежи. Это подтверждает точку зрения, что религия, не смотря на существование её различных форм в одном и том же социальном пространстве, является инструментом и методом воспитания индивида и способствует формированию духовности, выражаемой в виде моральных ценностей и культурных традиций [Забияко А.П., 2011; Степанова Е.А., 2011; Гурко Т.А., 2016; Лещенко Я.А., 2017].

**Резюме.** За 10-летний период отмечены положительные тенденции в репродуктивном поведении и установках девушек Забайкальского края: относительно стабильный возраст сексуального дебюта, увеличение роли медицинских работников в репродуктивном образовании молодежи, смена ориентиров в сторону многодетной модели семьи. Увеличение числа девушек-христианок в 15,5 раза свидетельствует о некотором духовно-нравственном перевоплощении молодежи и вселяет надежду на формирование у неё самоохранительной концепции сексуального поведения и приоритета семейно-ориентированных ценностей. Образовательные медицинские порталы являются востребованными в молодежной среде и стали новым источником репродуктивных знаний, которому доверяют современные девушки.

Следует признать, что сформированные на определенном этапе времени позитивные репродуктивные установки не являются постоянными, поскольку существенное влияние на них оказывают политические и экономические перемены, происходящие в обществе [Лещенко Я.А. и др., 2013]. Исходя из этого, для более объективной оценки проблемы следует и далее уделять особое внимание именно динамике показателей, характеризующих репродуктивное поведение и установки молодежи, и выявлению медико-социальных факторов, их определяющих [ВОЗ,

WHA64.28. Пункт 13.16, 24 мая 2011 г.; Шамсутдинова А.З., 2012; Chandra A. et al., 2013; Zhang H.X. et al., 2014; van de Bongardt D. et al., 2015; Asamoah B.O., Agardh A., 2018].

### **3.3. Качественная характеристика репродуктивного потенциала**

Одной из негативных медико-демографических тенденций в современной России является значительное ухудшение состояния репродуктивного здоровья, как женщин, так и мужчин, здоровья детей и подростков [Архипова М.П. и др., 2013; Низамова Э.И. и др., 2018]. В этом аспекте в фокусе пристального внимания находится состояние репродуктивного здоровья молодёжи, которая формирует базис репродуктивного потенциала популяции [Лещенко О.Я., 2011; Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., 2011; Фролова Н.И. и др., 2015; Лысяк Д.С., 2016]. Для принятия новых организационных решений, направленных на повышение репродуктивного потенциала нации и находящихся в компетенции акушеров-гинекологов, необходим тщательный анализ структуры гинекологических заболеваний у молодых женщин, выполняющих основную демографическую нагрузку.

В «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» особо подчеркивается, что демографическая политика должна основываться на систематизации теоретических и практических исследований в области репродукции населения страны с переходом к всесторонним, комплексным исследованиям на уровне отдельных регионов. В соответствии с этим 17 августа 2010 года было принято Распоряжение Правительства Забайкальского края №458-р «Об утверждении Плана мероприятий по улучшению демографической ситуации в Забайкальском крае» (ред. 13.09.2013 г.).

В разделе 3.1. нами было показано, что в Забайкальском крае с 2010 по 2018 г. снизилась доля деторождений в группе женщин до 24 лет, а в возрасте 25-35 лет, напротив, возросла. Официальные отчеты подтверждают эту тенденцию в масштабе страны [Росстат, 2017, 2018].

Выявленные демографические тренды послужили обоснованием более пристального изучения состояния женского репродуктивного здоровья у молодежи 18-25 лет, характерной чертой которых, как в Забайкальском крае, так в целом в России и в других экономически развитых странах мира, стало откладывание деторождения на более поздний возрастной период [Dyer S.J., 2009; Mathews T.J. et al., 2009; Bushnik T. et al., 2012; Behboudi-Gandevani S. et al., 2018]. При этом известно, чем длительнее период течения гинекологических заболеваний, тем выраженнее морфо-функциональные изменения и неблагоприятнее репродуктивный прогноз [Nnoaham K.E. et al., 2009; Mascarenhas M.N. et al., 2012; Malacova E et al., 2015; Prescott J. et al., 2016; GBD 2017 Population and Fertility Collaborators, 2017; von Wolff M. et al., 2019].

### 3.3.1. Распространенность и структура гинекологических заболеваний у девушек 18-25 лет по данным профилактического осмотра

Гинекологические заболевания и нарушения имели 103 из 216 девушек [47,7%; ДИ 43,8-50,9] из числа опрошенных и обследованных в 2015 году (109 буряток, 107 русских). В целом в исследуемой группе зарегистрировано 118 заболеваний, на одну девушку в среднем пришлось  $0,6 \pm 0,1$  из них, сочетание двух нозологий было в 7,4% [ДИ 7,1-7,7] случаев.

Первое ранговое место в структуре заняли заболевания шейки матки 14,4%, второе – ПМС 12,0%; третье – острые воспалительные заболевания нижнего отдела полового аппарата – 8,8%; четвертое – нарушения менструального цикла – 7,9%; пятое – дисменорея 6,9%, далее следовали мастопатии 2,3%, хронические сальпингоофориты – 1,4%, кисты яичника и эктопическая беременность – по 0,5% (Таблица 9).

Таблица 9 – Коды МКБ гинекологических заболеваний и частота их выявления у девушек 18-25 лет

Код по МКБ-10	Виды заболеваний и нарушений	Всего n=216	
		Абс.	%
N88	Заболевания шейки матки	31	14,4
N94	ПМС	26	12,0
N70-N77	Острые воспалительные заболевания нижнего отдела полового аппарата	19	8,8
N91-94.9	Нарушения менструального цикла	17	7,9
N94	Дисменорея	15	6,9
N60	Мастопатия	5	2,3
N70-70.9	Хронические сальпингоофориты	3	1,4
N83.2	Кисты яичников	1	0,5
O00	Эктопическая беременность	1	0,5
	<b>Всего выявленных заболеваний</b>	<b>118</b>	<b>54,2</b>

Сочетание двух нозологий имело место в 7,4% случаев: дисменорея и ПМС – у 5,6%, хронические сальпингоофориты и заболевания шейки матки – у 1,8% (Рисунок 12).

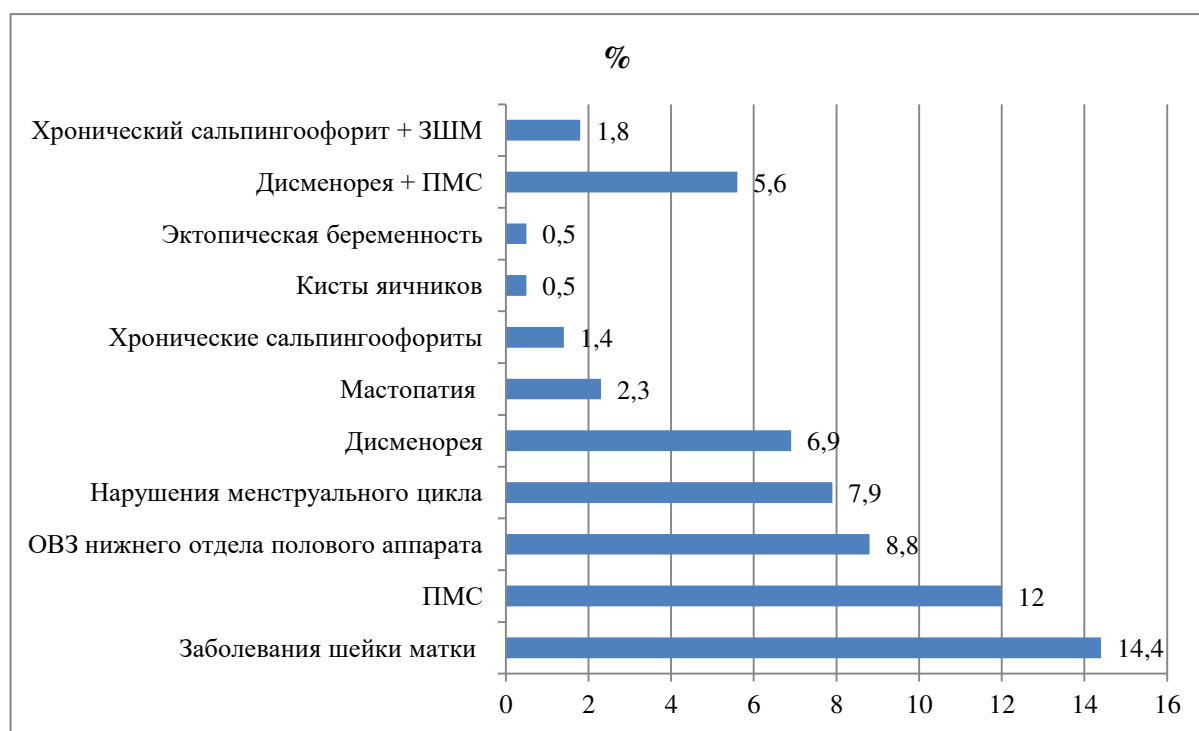


Рисунок 12 – Частота встречаемости отдельных видов гинекологических заболеваний и их сочетаний у девушек 18-25 лет (n=216)

Примечания: ЗШМ – заболевания шейки матки; ОВЗ – острые воспалительные заболевания; ПМС – предменструальный синдром

### 3.3.2. Структура гинекологических заболеваний по данным первичной обращаемости

Первичная медико-санитарная служба является звеном, в которое наиболее часто обращаются пациентки для решения вопросов и проблем, касающихся женского здоровья.

С целью оценки причин первичной обращаемости за амбулаторной акушерско-гинекологической помощью девушек 18-25 лет разных социальных групп были проанализированы 1000 амбулаторных карт (учетная форма №025/у-04) пациенток, обратившихся в женские консультации и частные медицинские центры г. Читы в 2011-2012 году. Основным критерием включения было первичное обращение и возраст от 18 до 25 лет. Отбор пациенток проводился сплошным методом, который в заданном интервале времени дает основание сравнивать частоту обращаемости женщин разных социальных групп.

При отборе пациенток в соответствии с указанными принципами, установлена частота первичной обращаемости представительниц разных социальных групп: учащиеся и студентки составили 35,3%, служащие 31,4%, домохозяйки 26,0%, рабочие 7,3% (Рисунок 13).

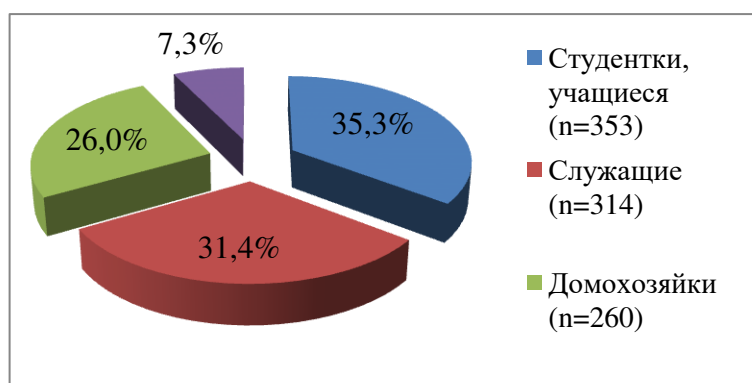


Рисунок 13 – Частота первичной обращаемости к акушеру-гинекологу женщин разных социальных групп (%)

Выявлена следующая структура верифицированных причин первичного обращения к акушеру-гинекологу: желанная беременность – 20,4%, заболевания шейки матки, выявленные на профилактическом осмотре, – 17,8%, острые воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта (кандидозный, бактериальный, трихомонадный вульвовагинит) – 16,4%, выбор метода контрацепции – 9,6%, острое воспаление придатков матки – 6,5%, нарушения менструального цикла – 6,1%, профилактический осмотр – 5,9%, прерывание нежеланной беременности – 5,7%, бесплодие – 2,8%, СПКЯ – 2,1%, наружный эндометриоз – 1,9%, гиперпролактинемия – 1,8%, кисты яичников – 1,4%, угрожающий самопроизвольный выкидыш в ранние сроки беременности (до 22 недель) – 1,3%, миома матки – 0,2%, аномалии развития половых органов (атрезия гимена, гематокольпос) – 0,1% (Рисунок 14).



Рисунок 14 – Структура причин первичного обращения к акушеру-гинекологу (n=1000)



С медико-демографических позиций позитивным фактом является, что ведущей причиной первичного амбулаторного обращения за акушерско-гинекологической помощью молодежи является желанная беременность – 20,4%. По данным аналогичного анализа в Московской области, женщины в возрасте 18-29 лет обращались в женскую консультацию преимущественно по поводу желанной физиологической беременности (28,1 на 1000 соответствующего женского населения) [Бантьева М.Н., Суханова Л.П., 2011].

На втором ранговом месте были заболевания шейки матки (ЗШМ), выявленные при профилактическом осмотре, – 17,8%. В предыдущем разделе нами показано, что ЗШМ были наиболее распространенным гинекологическим заболеванием, выявляемым у девушек 18-25 лет при профосмотрах. Современные источники литературы так же свидетельствуют о высокой распространенности ЗШМ у молодежи [Woods J.L. et al., 2011; Фролова Н.И. и др., 2014]. Эта группа заболеваний должна быть в фокусе пристального внимания, поскольку является причиной последующих репродуктивных нарушений вплоть до утраты фертильности. Так, известно, что хронический цервицит сопряжен с развитием хронического эндометрита, который ассоциирован с бесплодием, невынашиванием, патологией плацентации с риском развития больших акушерских синдромов [Унанян А.Л. и др., 2013; Kroon S.J. et al., 2018].

Важным аспектом является, что в 2016 году в Забайкальском крае в 2,0 раза по сравнению с предыдущим годом возросло число зарегистрированных случаев рака шейки матки в возрастной группе 17-25 лет, составив в 2017 г. 6,9 случаев на 100 тысяч населения данного возраста (общий показатель в ЗК в 2017 г. – 49,2; в РФ в 2017 г. – 22,3) [Каприн А.Д. и др., 2018]. Актуальность проблемы для региона связана с тем, что рак шейки матки явился одной из причин гистерэктомии и утраты фертильности у женщин молодого репродуктивного возраста (раздел 4.2 диссертации) [Фролова Н.И. и др., 2018]. В РФ смертность от этого заболевания в возрастной группе 15-29 лет растет и в 2016 году составила 23,43 на 100 тыс. женского населения [Каприн А.Д. и др., 2018], что является значимым фактором репродуктивных и долгосрочных демографических потерь у женщин молодого возраста.

На третьем месте в структуре первичной обращаемости были острые вульвовагиниты (бактериальный, кандидозный, трихомонадный) – 16,4%. Профилактическая направленность первичных обращений заняла четвертое место, составив 15,5%, из них консультации по вопросам контрацепции – 9,9%, профилактический осмотр – 5,6%.

Суммировав причины первичной обращаемости к врачу акушеру-гинекологу первичной медико-санитарной помощи, мы заключили, что у 46,3% [ДИ 44,8-47,4] девушек 18-25 лет имели место гинекологические заболевания, которые в настоящем или в будущем могут быть потенциальной причиной репродуктивных нарушений (Таблица 10).

Таблица 10 – Гинекологические заболевания и нарушения, как потенциальные причины репродуктивных нарушений (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	$p_{3-4}=0,691$ $p_{3-5-10}=0,0001^*$
5	N97	Женское бесплодие	28	2,8	$p_{4-10}=0,00001^*$
6	E28.2	СПКЯ	21	2,1	$p_{5-6}=0,303$
7	N80	Наружный эндометриоз	19	1,9	$p_{5-7}=0,270$
8	E22.1	Гиперпролактинемия	18	1,8	$p_{5-8}=0,172$
9	N83.2	Кисты яичников	14	1,4	$p_{5-9}=0,040$
10	D25	Миома матки	2	0,2	$p_{5-10}=0,0001^*$ $p_{6-7}=0,872$ $p_{6-8}=0,743$ $p_{6-9}=0,300$ $p_{6-10}=0,0001^*$ $p_{7-8}=0,867$ $p_{7-9}=0,467$ $p_{7-10}=0,0001^*$ $p_{8-9}=0,589$ $p_{8-10}=0,0001^*$ $p_{9-10}=0,006^*$
		Итого	463	46,3	$p=0,0011$

Примечания: \* различия статистически значимы

### 3.3.3. Структура гинекологической заболеваемости молодых женщин по причинам госпитализаций в стационар

Задачей этого этапа исследования было оценить структуру и определить основные конфаундинг-факторы гинекологической заболеваемости женщин 18-35 лет, выполняющих основную демографическую нагрузку популяции. Для достижения цели проанализировано 1000 карт стационарных больных (учетная форма №003/у) и 1000 амбулаторных карт (учетная форма

№025/у-04), госпитализированных в гинекологические отделения медицинских организаций г. Читы и отобранных сплошным методом.

При анализе возрастного состава пациенток установлено, что частота госпитализаций в гинекологический стационар представительниц молодежи 18-25 лет (определение ВОЗ, 2011) в 1,4 раза превысила показатель в группе женщин 26-35 лет: соответственно 57,6% и 42,4% ( $\chi^2=46,21$ ,  $p\chi^2=0,001$ ; ОШ=1,85, ДИ 1,55-2,20).

Наиболее распространенные причины госпитализаций в гинекологический стационар были связаны с беременностями и их осложнениями. Так, первое по частоте место заняло прерывание беременности в I-II триместрах гестации – самопроизвольный выкидыш (МКБ-10 O03) и неразвивающаяся беременность (МКБ-10 O02.0) – 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 (эндометриты; гематометры; осложнения со стороны ран промежности и передней брюшной стенки) (МКБ-10 N85-N92) – 8,2%. Далее в порядке ранжирования распределились доброкачественные образования яичников (МКБ-10 N83.2) – 6,6%; острые воспалительные заболевания органов малого таза (N70-N77) – 5%; прерывание беременности по медицинским показаниям на сроке до 20 недель (МКБ-10 O04) 4,9%; расстройства менструального цикла (аменорея, дисменорея, ДМК) (N91-94.9) – 3%; прервавшаяся эктопическая беременность (МКБ-10 O00) – 2,7%; СПКЯ (E 28.2) – 1,5%, абсцесс бартолиновой железы (МКБ-10 N75.1) – 1%; миома матки (МКБ-10 D25) – 1%, рвота беременной (МКБ-10 O21) – 0,9%, осложненные кисты яичников (разрывы, кровоизлияния) (МКБ-10 N83) – 0,7%; старые разрывы шейки матки (МКБ-10 N88) – 0,7%; бесплодие (МКБ-10 N97) – 0,6%; апоплексия яичника (МКБ-10 N83) – 0,5%; дисфункция яичников (МКБ-10 E28) – 0,5%; киста гартнерова хода (МКБ-10 N89) – 0,3%; аномалии девственной плевы и наружных гениталий (МКБ-10 Q52) – 0,3%; полип эндометрия (МКБ-10 N84) – 0,3%; киста бартолиновой железы (МКБ-10 N75.0) – 0,2%; плацентарный полип после родов (МКБ-10 O90.8) – 0,1% (Рисунок 15). Отметим, что осложнения ранних сроков беременности составили в структуре – 50,3% и продемонстрировали максимальный уровень значимости ( $p=0,00001$ ).

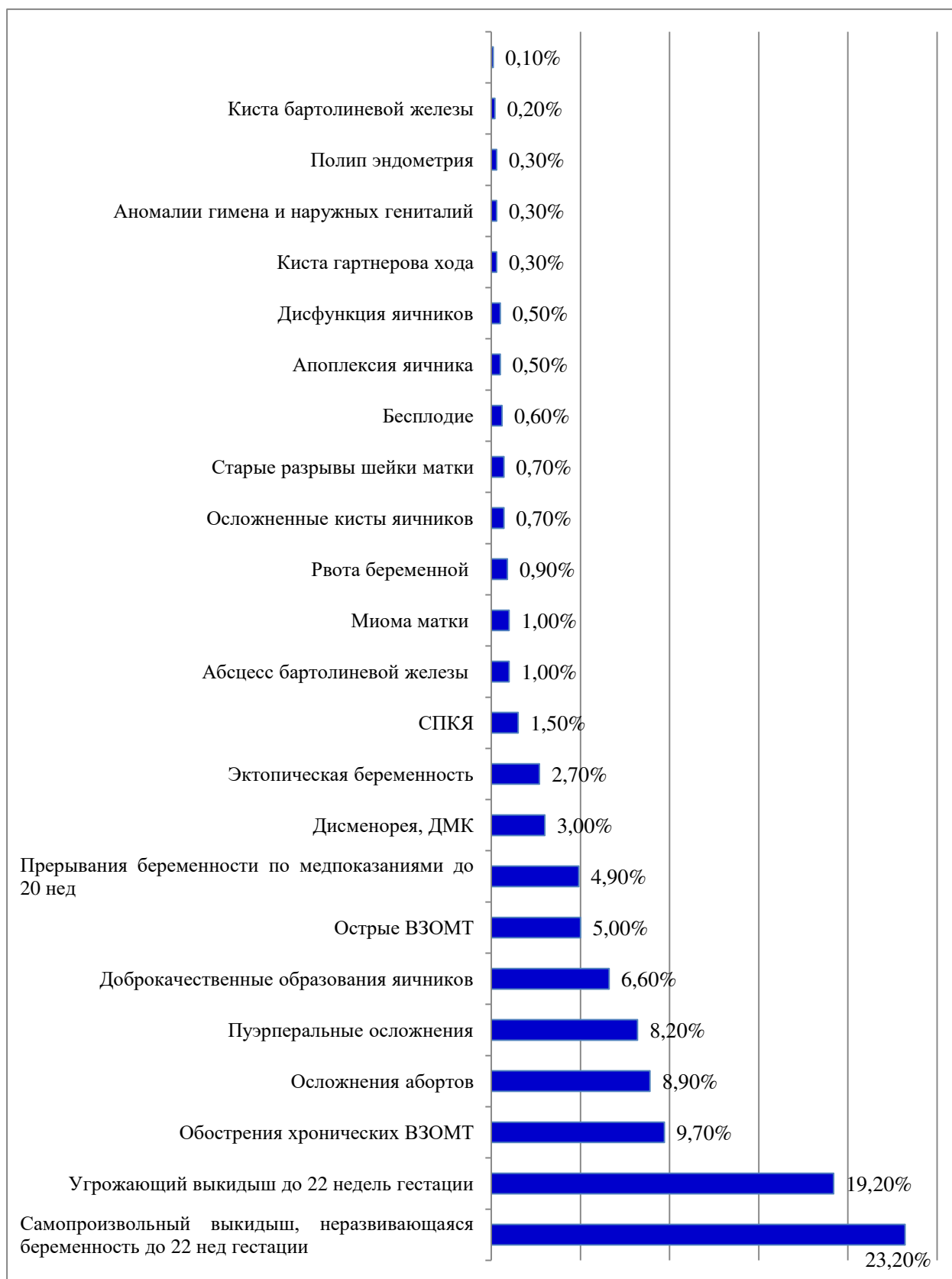


Рисунок 15 – Структура показаний к госпитализации в гинекологический стационар (n=1000)

Согласно данным акушерско-гинекологического анамнеза, возраст сексуального дебюта у пациенток 18-25 лет пришёлся на  $16,2 \pm 0,18$  лет, в группе женщин 26-35 лет на  $17,5 \pm 0,16$  лет ( $p=0,734$ ). В среднем на одну женщину пришлось 1,757 беременностей, из них роды составили 0,861, искусственные медицинские аборт – 0,565, самопроизвольные выкидыши – 0,222. Отметим, что в возрастной группе 26-35 лет у одной пациентки в среднем было  $3,389 \pm 0,4$  (1438/424) беременностей, что в 6,1 раза больше, чем у молодежи (до 25 лет) –  $0,554 \pm 0,1$  (319/576,  $p=0,022$ ). В этой когорте в 9,0 раз чаще встречались роды (1,762 (748/424) vs 0,196 (113/576),  $p=0,001$ ); в 3,7 раза чаще – искусственные медицинские аборт (1,146 (486/424) vs 0,309 (178/576),  $p=0,031$ ), спонтанные прерывания в ранние сроки беременности регистрировались в 9,7 раза чаще (0,476 (202/424) vs 0,049 (28/576),  $p=0,001$ ); внематочная (трубная) беременность была в анамнезе только у двух пациенток 26-35 лет – 0,005 (2/424) (Рисунок 16).

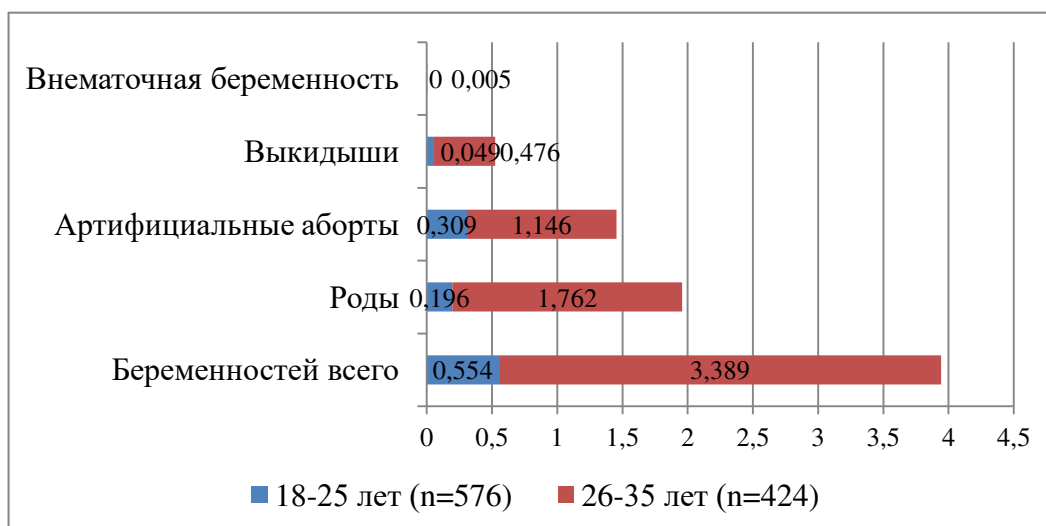


Рисунок 16 – Паритет госпитализированных в стационар пациенток сравниваемых возрастных групп (расчет на одну женщину)

При оценке конфаундеров осложнений ранних сроков беременности, как ведущих причин госпитализаций в гинекологический стационар (50,3%; уровень значимости  $p=0,00001$ ), в группе пациенток 18-25 лет установлена статистически значимая взаимосвязь этой группы заболеваний с наличием генитальных инфекций/ИППП при беременности (независимо, были пролечены или нет): 69,2% (112/178) (ОШ=2,88; ДИ 1,87–4,43;  $\chi^2=23,78$ ,  $p=0,001$ ). В группе женщин 26-35 лет такая взаимосвязь отсутствовала: 13,0% (63/486) (ОШ=0,02; ДИ 0,02–0,03).

Конфаундинг-факторами ведущих причин госпитализаций в стационар (осложнений ранних сроков беременности, абортов, родов и воспалительных заболеваний органов малого

таза) у пациенток 26-35 лет были 2 и более хирургических аборта в анамнезе: 52,7% (256/486) (ОШ=16,75; ДИ 8,87-31,63;  $p=0,001$ ), в младшей возрастной группе (18-25 лет) такой ассоциации не выявлено: 6,2% (11/178; ОШ=0,06; ДИ 0,03–0,11).

Особо отметим, что в анамнезе в структуре искусственных прерываний беременности у женщин возрастной группы 26-35 лет преобладал хирургический аборт: 64,2% (312/486), на долю фармакологических абортов пришлось 35,8% (174/486,  $\chi^2=78,37$ ,  $p=0,001$ ). В группе пациенток 18-25 лет доля хирургических абортов была в 2,0 раза меньше и составила 32,6% (58/178 vs 312/486,  $\chi^2=52,77$ ,  $p=0,001$ ), а медикаментозных, напротив, в 2,2 раза больше – 77,4% (120/178 vs 312/486,  $\chi^2=0,59$ ,  $p=0,442$ ). Данный факт можно объяснить, во-первых, тем, что медикаментозный аборт стал широко применяться в Забайкальском крае после внедрения региональных (2012 г.) [Белокриницкая Т.Е. и др., 2012], а затем федеральных клинических рекомендаций «Медикаментозный аборт» (2015 г.) [Сухих Г.Т. и др. (РОАГ), 2015]; во-вторых, фармаборт изначально в рамках ОМС выполнялся только нерожавшим пациенткам.

Нами выявлена взаимосвязь фактора «хирургический аборт в анамнезе» и развития гинекологического заболевания, послужившего основанием для госпитализации в стационар, женщин 26-35 лет (ОШ=3,2; ДИ 2,24-4,18; уровень значимости  $p=0,0001$ ), при этом в группе пациенток 18-25 лет такой ассоциативной связи не установлено (ОШ=0,3; ДИ 0,15-0,26).

Таким образом, наиболее распространенные причины госпитализаций пациенток 18-35 лет в гинекологический стационар связаны с осложнениями беременности и воспалительными заболеваниями органов малого таза. Опыт показал, что после внедрения в 2016 году федерального клинического протокола РОАГ и МЗ РФ «Выкидыш в ранние сроки беременности» [Адамян Л.В. и др., 2016], численность госпитализаций пациенток с диагнозом «Угрожающий самопроизвольный выкидыш» существенно снизилась, что связано с соблюдением и аудитом критериев-показаний для госпитализации.

С позиций медико-демографической оценки качества воспроизводственных ресурсов населения региона заслуживает внимания большой удельный вес гинекологических заболеваний, являющихся потенциальной причиной репродуктивных нарушений в группе женщин 18-35 лет, наиболее активно участвующих в процессах деторождения.

**Резюме.** Структуру гинекологической заболеваемости женщин в возрасте 18-35 лет по причине госпитализаций в стационар определяют их сексуальное поведение риска, низкий уровень репродуктивного образования и отсутствие ответственного отношения к своему здоровью. У пациенток в возрасте 18-25 лет выше относительный шанс госпитализации в связи с возникновением гинекологического заболевания (ОШ=1,9; ДИ 1,55-2,20). Значимым фактором риска ведущих причин госпитализации у пациенток 18-25 лет является наличие генитальных инфекций/ИППП (ОШ=2,88; ДИ 1,87-4,43;  $p=0,001$ ); в группе женщин 26-35 лет в

роли основного конфаундера выступал хирургический аборт в анамнезе (ОШ=3,2; ДИ 2,24-4,18;  $p=0,001$ ). Наиболее распространенные причины госпитализаций связаны с осложнениями гестации и воспалительными заболеваниями органов малого таза, что создает реальную угрозу не только индивидуальному репродуктивному здоровью россиянок, но и демографическому потенциалу популяции в целом.

### **3.3.4. Эпидемиология и структура бесплодия у женщин молодого репродуктивного возраста**

Программой ВОЗ по репродукции человека рекомендовано проведение эпидемиологических исследований, которые позволили бы определить истинную частоту и структуру причин бесплодия, стандартизовать обследование супружеских пар, оценить существующие и разработать новые методы лечения различных форм бесплодия в браке [Руководство ВОЗ, 1997].

Цель данного этапа исследования – изучение распространенности и структуры бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, являющихся уроженками Забайкальского края и проживающих на его территории.

Эпидемиологическое исследование распространенности женского бесплодия выполнено по технологиям, утвержденным международной программой ВОЗ «Репродукция человека». Анкетирование проводилось анонимно с помощью специального унифицированного вопросника, разработанного группой экспертов ВОЗ по бесплодию (проект № 88093) [Руководство ВОЗ, 1997; Филлипов О.С., 1999], в городах (Чита, Борзя, Краснокаменск, Нерчинск) и сельской местности (поселки Агинское, Могойтуй, Кокуй, Приаргунск, Усть-Карск, села Дульдурга, Новоборзинское, Усть-Озерное, Акурай, Хадабулак).

Необходимый объем выборки, определенный по формуле А.М. Меркова и Л.Е. Полякова (1974) (глава 2, раздел 2.1.), должен быть не менее 1600, реально составил 3000 сексуально активных женщин 18-35 лет. Пригодных для анализа анкет оказалось 2932. Критериями включения в исследование были возраст 18-35 лет и добровольное согласие респондентов на участие в опросе после их ознакомления с анкетой и условиями интервьюирования. Отбор респондентов в городе осуществлялся с использованием генератора случайных чисел из адресных списков лиц, состоявших на учете в женских консультациях и поликлиниках. В сельской местности, учитывая меньшую численность населения, выборка женщин производилась сплошным методом. Опрошенные женщины разделялись на пять категорий в соответствии с классификационным алгоритмом [Филлипов О.С., 1999]:

- фертильные (женщины, имевшие беременность в течение текущего года или продолжающие сохранять беременность в данное время),

- предполагаемо фертильные (женщины, имевшие в анамнезе беременность более 1 года назад),
- первично бесплодные (женщины, в анамнезе которых не было беременности, несмотря на регулярные половые контакты в течение года при условии отсутствия использования методов контрацепции),
- вторично бесплодные (бесплодные женщины с наличием беременности в анамнезе),
- с неизвестной фертильностью (женщины с отсутствием беременности в анамнезе вследствие использования методов контрацепции, и/или при условии нерегулярных половых контактов).

По данным анализа результатов анкетного опроса 2932 женщин молодого репродуктивного возраста (975 горожанок и 1857 жительниц села), частота бесплодия в Забайкалье составила 24,9% (ДИ 23,9-25,8) (в городе – 22,3%; ДИ 21,3-23,3; в сельской местности – 25,8%; ДИ 23,9-27,7;  $\chi^2=4,3$ ;  $p=0,038$ ). Преобладали вторично бесплодные пациентки – 54,2% (ДИ 49,8-58,5), доля первично бесплодных составила 45,8% (ДИ 43,9-47,6;  $\chi^2=10,2$ ;  $p=0,002$ ). Следует отметить, что из числа опрошенных нами женщин с бесплодием только 56,0% (409/731; ДИ 49,4-62,5) были заинтересованы в беременности, остальные 44,0% (322/731; ДИ 42,3-45,7;  $\chi^2=20,7$ ;  $p=0,001$ ) не обследовались и не лечились, поскольку не планируют беременность, составляя так называемую группу «добровольного» бесплодия.

Средний возраст инфертильных женщин составил  $28,4 \pm 2,96$  лет, фертильных –  $29,3 \pm 3,85$  лет ( $p=0,126$ ). Не выявлено статистически значимых отличий в возрасте городских и сельских женщин с бесплодием ( $27,8 \pm 4,47$  и  $28,4 \pm 2,62$  лет, соответственно,  $p=0,149$ ).

В соответствии с классификацией ВОЗ, участницы анкетирования распределились следующим образом по категориям фертильности: фертильные – 22,2% (ДИ 18,6-25,6%); предполагаемо фертильные – 32,2% (ДИ 19,6-34,8%); первично бесплодные – 11,4% (ДИ 5,4-16,4%); вторично бесплодные – 13,5% (ДИ 8,9-18,1%); с неизвестной фертильностью – 20,6% (ДИ 17,1-24,2%) (Рисунок 17).

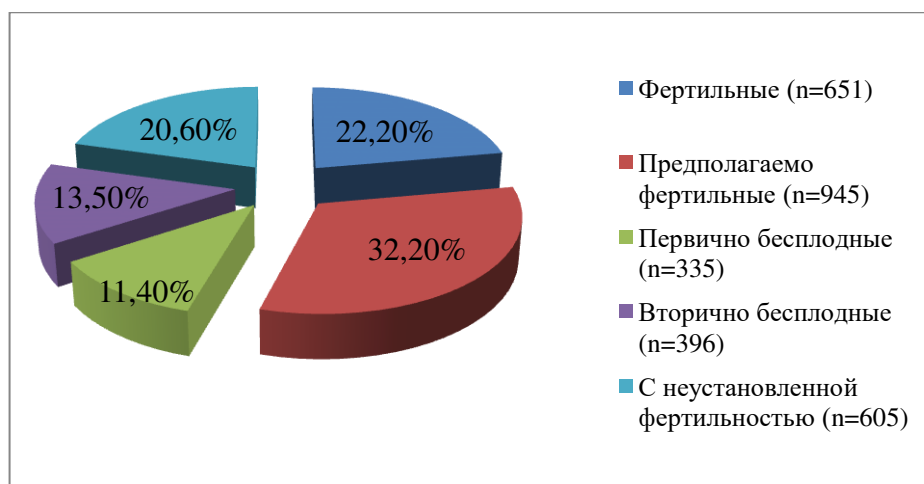


Рисунок 17 – Распределение женщин молодого фертильного возраста Забайкальского края по группам фертильности (n=2932)



На Рисунке 18 представлена сравнительная оценка распределения по группам фертильности женщин, проживающих в городе и сельской местности. В этих субпопуляциях не выявлено статистически значимых различий в относительных величинах, характеризующих численность фертильных – 20,5% (200/975) против 22,9% (426/1887;  $\chi^2=1,6$ ;  $p=0,258$ ); предполагаемо фертильных – 33,7% (329/945) и 32,0% (594/1887;  $\chi^2=1,5$ ;  $p=0,219$ ) и первично бесплодных женщин – 11,1% (108/975) и 11,4% (212/1887;  $\chi^2=0,02$ ;  $p=0,899$ ). Среди сельских жительниц было больше пациенток с вторичным бесплодием 14,4% (267/1887; ДИ 13,6-15,2) против 11,2% (109/975; ДИ 9,3-13,  $\chi^2=5,0$ ;  $p=0,026$ ) среди горожанок, что может быть объяснено большими возможностями последних в обследовании и своевременном лечении. Городские женщины чаще имели неустановленную фертильность 23,5% (229/975) (в группе сравнения 19,3%, 358/1887;  $\chi^2=11,9$ ;  $p=0,001$ ), обусловленную, на наш взгляд, их большей комплаентностью к надежным методам контрацепции.

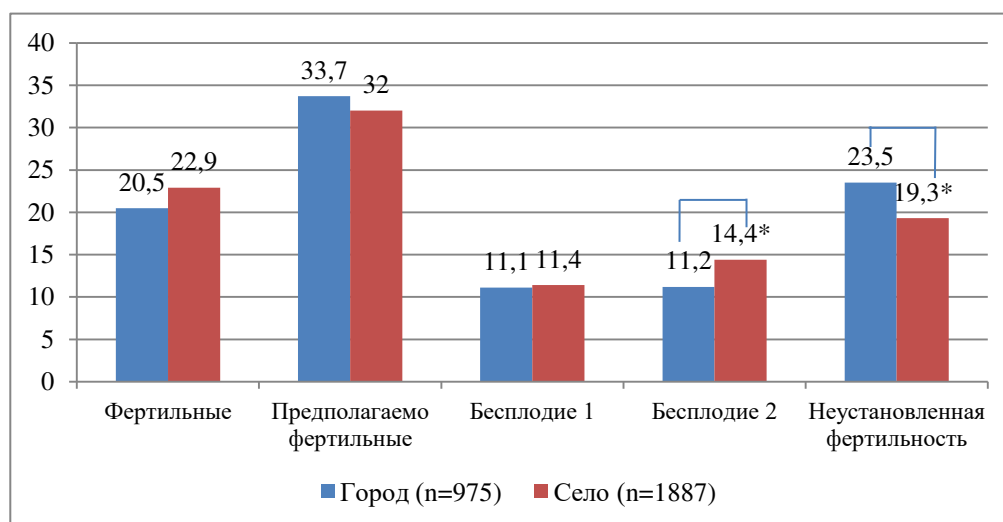


Рисунок 18 – Сравнительная оценка распределения жительниц города и села по группам фертильности (%)

На втором этапе данного исследования изучена структура причин бесплодия, для чего выполнено комплексное клиничко-лабораторное обследование 370 пациенток, состоящих в бесплодном браке и выразивших желание иметь детей, из них 200 (54,1%) женщин проживали в городе, 170 (45,9%) являлись жительницами села ( $\chi^2=4,87$ ;  $p=0,028$ ). Обследование проводилось по стандартному протоколу, включающему обязательное эндоскопическое исследование для всех бесплодных женщин (глава 2, раздел 2.2).

Возраст обследованных не имел статистически значимых различий среди городских и сельских бесплодных женщин ( $28,3\pm 3,2$  лет и  $30,1\pm 3,4$  лет,  $p=0,124$ ) и варьировал от 21 до 35 лет (в среднем составил  $29,3\pm 3,6$  лет).

В группах женщин, проживающих в городе и селе, были сопоставимы средние возрасты менархе ( $13,1 \pm 1,6$  лет) и начала половой жизни ( $16,9 \pm 1,2$  лет). Регулярный менструальный цикл имели 81% (162/200) и 77,7% (132/170,  $\chi^2=0,63$ ;  $p=0,427$ ) женщин, соответственно, нарушения менструального цикла – 18% (38/200) и 22,3% (38/170,  $\chi^2=0,63$ ;  $p=0,427$ ).

Структура ведущих причин бесплодия в браке у пациенток молодого фертильного возраста ранжирована по МКБ-10 и представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Структура ведущих причин бесплодия в браке у женщин у молодого фертильного возраста (n=370)

Шифры по МКБ	Факторы бесплодия	Всего факторов		Город n=200	Село n=170	$\chi^2$ , p*
		Абс.	%	n (%)	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>	$\chi^2=0,448$ $p=0,504$
<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>	$\chi^2=1,056$ $p=0,305$
E28.2	СПКЯ	72	19,5	38 (19%)	34 (20%)	$\chi^2=0,059$ $p=0,809$
E22.1	Гиперпролактинемия	68	18,4	39 (19,5%)	29 (17,1%)	$\chi^2=0,365$ $p=0,546$
E05	Гипертиреоз	1	0,3	1 (0,5%)	0	$\chi^2=0,852$ $p=0,356$
<b>N 97.4</b>	<b>Мужской фактор</b>	<b>46</b>	<b>12,4</b>	<b>25 (12,5%)</b>	<b>21 (12,4%)</b>	$\chi^2=0,002$ $p=0,996$
<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>	$\chi^2=0,289$ $p=0,592$
N71.1	Хронический эндометрит	<b>54</b>	<b>14,6</b>	28 (14,5%)	26 (15,3%)	$\chi^2=0,123$ $p=0,726$
D25.	Миома матки	<b>19</b>	<b>5,1</b>	9 (4,5%)	10 (5,9%)	$\chi^2=0,360$ $p=0,549$
N85.6	Внутриматочные синехии	<b>2</b>	<b>0,6</b>	1 (0,5%)	1 (0,6%)	$\chi^2=0,013$ $p=0,909$
O34.0	Аномалии развития матки	<b>1</b>	<b>0,3</b>	1 (0,5%)	0	$\chi^2=0,852$ $p=0,356$
<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>	$\chi^2=0,139$ $p=0,710$
N80.0	НГЭ	43	11,6	24 (12,0%)	19 (11,2%)	$\chi^2=0,061$ $p=0,806$
D27	Опухоли яичников	12	3,2	7 (3,5%)	5 (2,9%)	$\chi^2=0,091$ $p=0,763$

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

Ведущей причиной бесплодия был трубно-перитонеальный фактор, удельный вес которого составил 44,6% (ДИ 39,0-50,4%, уровень значимости  $p=0,001$ ) и не имел статистически значимых различий в группах жительниц города и села. При вторичном бесплодии этот фактор выявлялся значительно чаще, чем при первичном в 65,3% vs 34,6% ( $\chi^2=31,53$ ,  $p=0,001$ ). При анализе конфаундеров установлена ассоциативная связь трубно-перитонеального бесплодия с хирургическим прерыванием беременности в анамнезе (ОШ=3,61; ДИ 2,01-6,46,  $p=0,001$ ), что объясняет причину преобладания этой формы infertility у вторично бесплодных женщин.

Нарушение овуляции находилось на втором месте в структуре причин бесплодия и выявлено у 38,1% (ДИ 31,6-44,6%; уровень значимости  $p=0,002$ ) больных. Данная причина женской стерильности практически с одинаковой частотой отмечена у горожанок и селянок. При первичном бесплодии ановуляция обнаружена в 61,7% (87/141) случаях, при вторичном – в 38,3% (54/141,  $\chi^2=15,45$ ,  $p=0,001$ ). Таким образом, относительный шанс ановуляции, как причины infertility, был выше при первичном бесплодии (ОШ=2,66; ДИ 1,50-4,71).

Среди уточненных причин эндокринного бесплодия наиболее часто были диагностированы синдром поликистозных яичников (19,5%; ДИ 18,7-20,3%) и синдром гиперпролактинемии (18,4%; ДИ 17,1-19,7). СПКЯ выявлен у 19% жительниц города и 20,0% ( $p\chi^2=0,809$ ) селянок; синдром гиперпролактинемии – у 19,5% и 17,1% ( $p\chi^2=0,546$ ) соответственно. Частота выявления СПКЯ, как и ановуляторного бесплодия в целом, у женщин с первичным бесплодием значимо выше 77,8% (56/72), чем у больных с вторичным бесплодием 22,2% (16/72;  $\chi^2=44,42$ ,  $p=0,001$ ; ОШ=12,25; ДИ 5,58-26,88). При первичном бесплодии синдром гиперпролактинемии диагностирован у 63,3% (43/68) женщин, при вторичном – у 36,7% (25/68;  $\chi^2=9,53$ ,  $p=0,003$ ), т.е. при гиперпролактинемии относительный шанс развития первичного бесплодия был значимо выше (ОШ= 2,96; ДИ 1,47-5,94).

Гипертиреоз, как причина ановуляции, имел место у 1 жительницы города, что составило 0,3% во всей когорте обследуемых и 0,5% в структуре причин ановуляторного бесплодия горожанок. Гипогонадизм и ВДКН не зарегистрированы ни в одном случае.

Третье место занял маточный фактор, который выявлен в 20,6% (ДИ 18,4-22,8%) наблюдений и встречался с одинаковой частотой у жительниц города и села 18,5% и 21,8% ( $p=0,592$ ). Маточная форма бесплодия обнаружена с одинаковой частотой при первичном и вторичном бесплодии: 47,4% и 52,6% (36/76 и 40/76;  $\chi^2=0,42$ ,  $p=0,517$ ). Наиболее часто в структуре этой формы бесплодия встречался хронический эндометрит 14,6% (ДИ 13,4-16,7; уровень значимости  $p=0,030$ ). Значительно реже диагностированы миома матки 5,1% (ДИ 4,5-5,7), внутриматочные синехии – 0,6% (ДИ 0,5-0,7) и аномалии развития матки (рудиментарный рог) – 0,3% (ДИ 0,2-0,4) (уровни значимости  $p>0,05$ ). Выявлена статистически значимая

ассоциация маточной формы бесплодия с хроническим эндометритом (ОШ=7,36; ДИ 3,59-15,10), для других нозологий (миома матки, внутриматочные синехии, аномалии развития матки (рудиментарный рог) аналогичных закономерностей не обнаружено.

На четвертом ранговом месте стояли «другие формы женского бесплодия» (МКБ-10 N97.8) – 14,8%. В эту группу были включены пациентки с наружным генитальным эндометриозом и опухолями яичников (дермоидные кисты и серозные цистаденомы). Этот диагноз был выставлен 15,5% и 14,1% (p=0,710) женщинам из города и села соответственно. Частота наружного генитального эндометриоза у женщин с первичным и вторичным бесплодием значимо не отличалась: 53,5% (23/43) и 46,5% (20/43;  $\chi^2=0,42$ , p=0,518). Опухоли яичников преобладали у пациенток с первичным бесплодием 66,7% (8/12) и 33,3% (4/12;  $\chi^2=2,67$ , p=0,103).

Мужской фактор бесплодия был выявлен у 12,4% женщин, при этом изолированное мужское бесплодие было только в 3,2% случаях.

Женское бесплодие цервикального происхождения (МКБ-10 N97.3) не выявлено ни у одной женщины. Перитонеальный фактор бесплодия (не имеет кода МКБ-10) не встречался изолированно, а во всех случаях сочетался с трубным бесплодием и/или наружным генитальным эндометриозом.

При ранжировании причин infertility в группах первично и вторично бесплодных женщин установлена несколько другая структура.

В структуре основных причин первичного бесплодия на первом по частоте месте стоит ановуляция (38,0%), на втором – трубно-перитонеальный фактор (24,9%), на третьем – маточный фактор (15,7%), далее следуют наружный генитальный эндометриоз (10,0%), мужской фактор (7,9%) и опухоли яичников (3,5%) (все  $p\chi^2_{\text{МакНемара}} < 0,001$ ) (Рисунок 19).

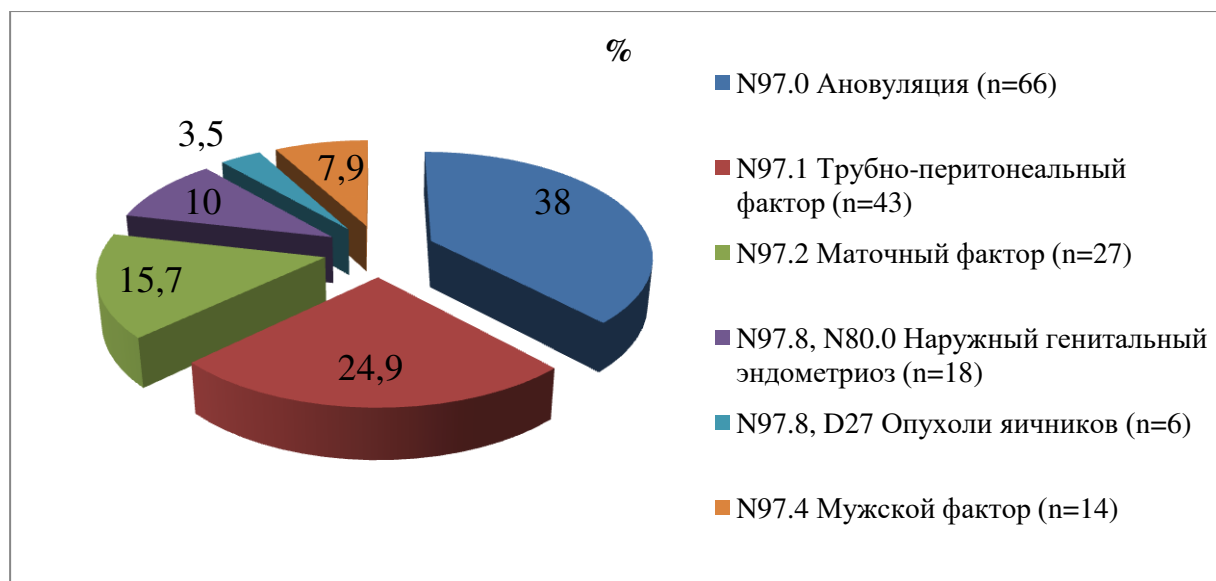


Рисунок 19 – Структура причин первичного бесплодия по кодам МКБ (n=174)

Среди уточненных причин вторичного бесплодия лидировал трубно-перитонеальный фактор (42,5%), затем в порядке ранжирования следовали нарушение овуляции (21,3%), маточный фактор (15,7%), мужской фактор (11,0%), наружный генитальный эндометриоз (7,9%) и опухоли яичников (1,6%) (все  $p\chi^2_{\text{МакНемара}} < 0,001$ ) (Рисунок 20).

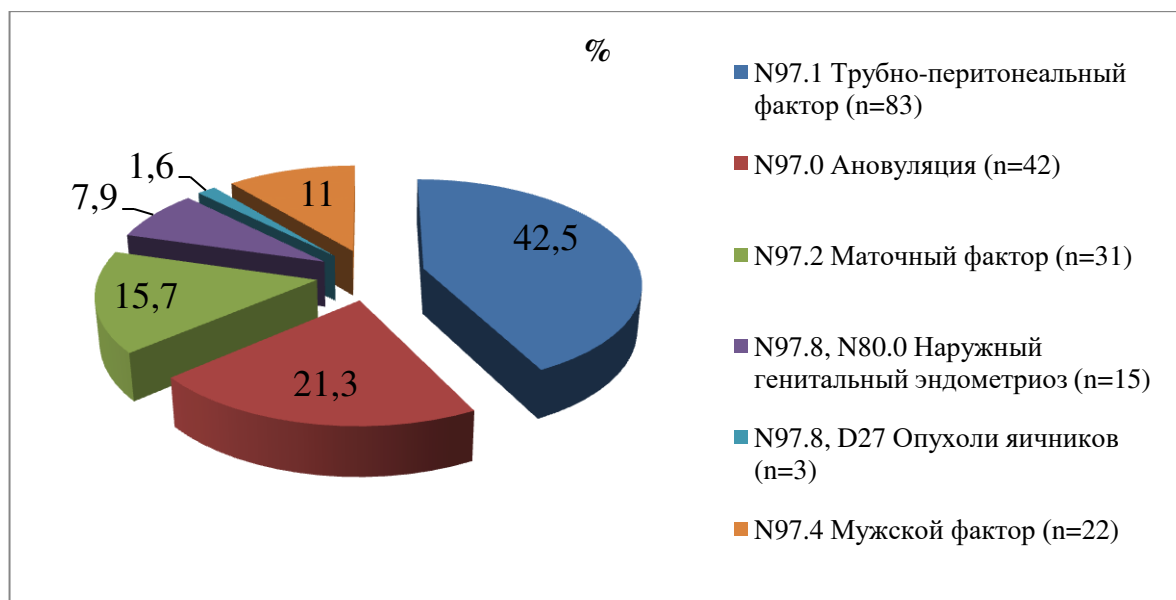


Рисунок 20 – Структура причин вторичного бесплодия по кодам МКБ (n=196)

Отметим, что 26,7% (99/370) женщин имели более одного фактора бесплодия: два фактора сочетались у 21,1% пациенток, три – у 3,2%, четыре – у 2,4% (Рисунок 21).

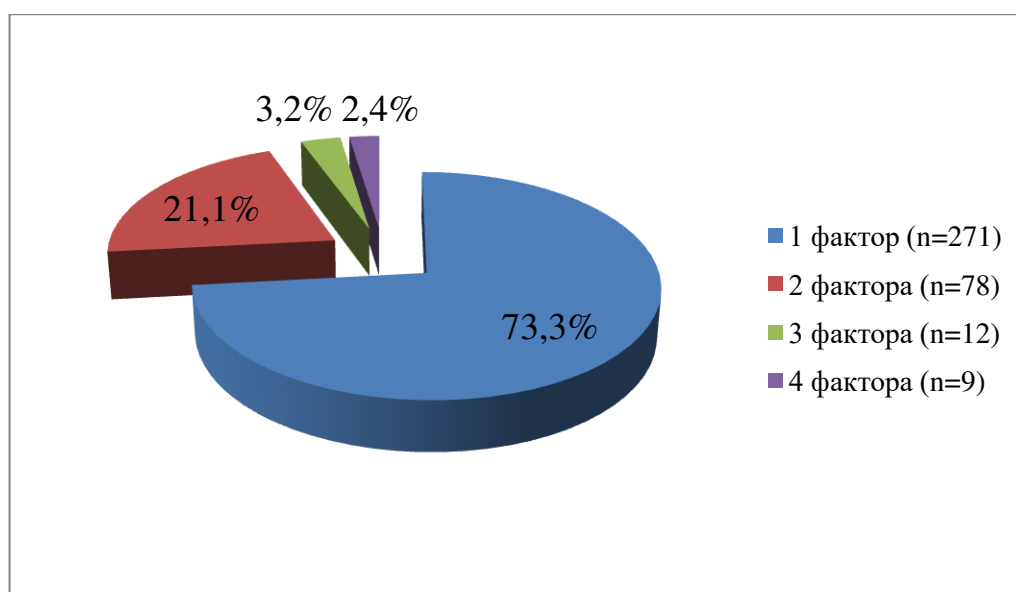


Рисунок 21 – Удельный вес пациенток по числу факторов бесплодия (n=370)

В структуре поликаузальных форм бесплодия наиболее часто встречался трубно-перитонеальный фактор – 70,7%, на втором ранговом месте был хронический эндометрит – 49,5%, на третьем – мужской фактор 36,4%, на четвертом – ановуляция 34,3%, затем следовали миома матки 19,2%, наружный генитальный эндометриоз 12,1%, опухоли яичников 8,1%, внутриматочные синехии 0,2% (Рисунок 22).

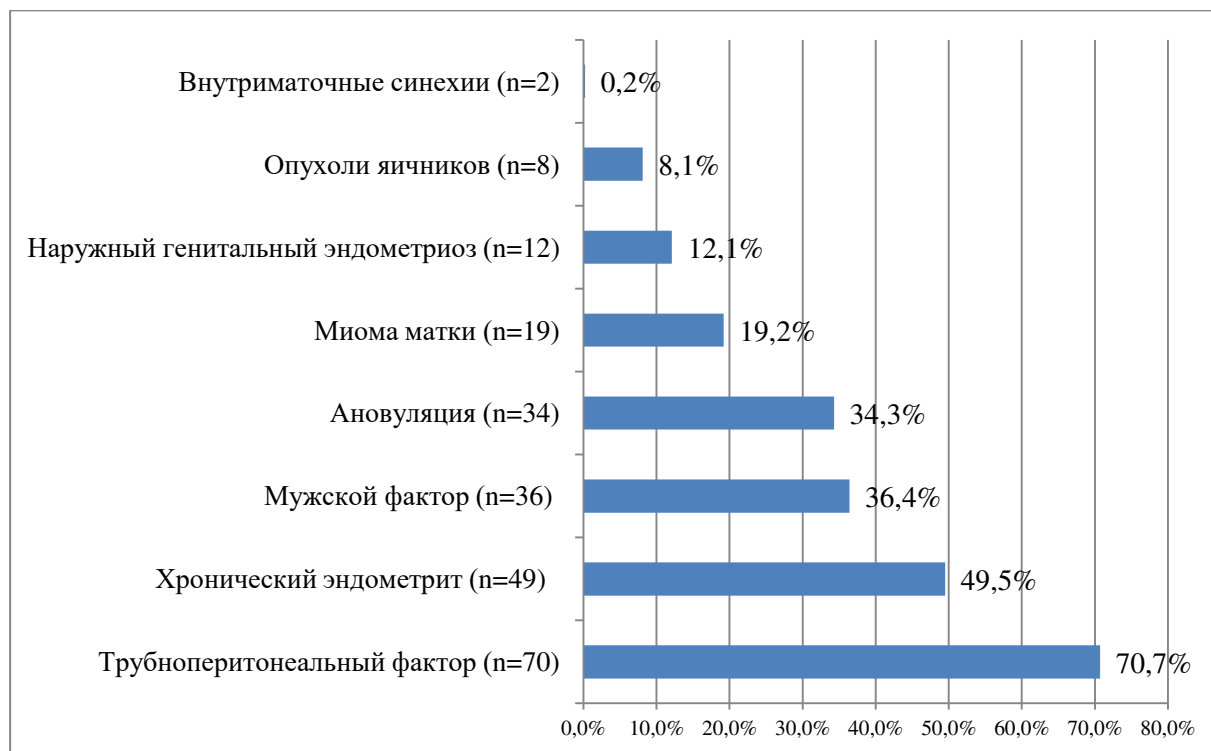


Рисунок 22 – Частота встречаемости различных факторов бесплодия у пациенток с поликаузальными формами инфертильности (n=99)

Трубно-перитонеальный фактор был выявлен у 62,8% пациенток, имеющих два фактора бесплодия, у 83,3% и у 77,8% женщин с сочетанием трех и четырёх факторов соответственно (Таблица 12). Хронический эндометрит выступал в качестве ко-фактора у 35,9% с двумя установленными причинами инфертильности и у всех женщин с тремя и четырьмя факторами бесплодия. Мужской фактор присутствовал у всех пациенток с сочетанием трех и четырех причин бесплодия, а также у 19,2% пациенток с двумя факторами инфертильности. Следует особо отметить, что в целом мужской фактор наиболее часто встречался у пациенток, имеющих одновременно трубно-перитонеальное бесплодие и хронический эндометрит (17,2%), а также у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия (15,2%) или хроническим эндометритом (4,0%). Нами не обнаружено сочетания мужского фактора с другими установленными причинами женской инфертильности, также не установлено взаимосвязи мужского фактора с

риском развития первичного (11%) или вторичного бесплодия (7,9%, уровень значимости  $p=0,338$ ).

Таблица 12 – Сочетание факторов бесплодия у пациенток (n=99)

Факторы бесплодия	Число пациенток (n=99)		$\chi^2, P$	$\chi^2_{2,3,4}, P$	
	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>	$\chi^2_{3-4}=0,479,$ $p=0,489$		
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

Полученные нами статистические данные служат основанием для заключения, что мужское и женское репродуктивное здоровье в паре взаимообусловлены, мужской фактор чаще выступает в ассоциации с женским, что совпадает с результатами других современных исследований [Даржаев З.Ю., 2017; Elhussein O.G. et al., 2019].

В целом, наибольший риск развития бесплодия выявлен для сочетания трубно-перитонеального фактора и хронического эндометрита, удельный вес которых составил в группе пациенток с поликаузальными формами инфертильности 35,4% (35/99, уровень значимости  $p=0,001$ ); в общей когорте обследованных женщин – 9,5% (35/370).

При сочетании двух факторов бесплодия наиболее часто встречались ТПБ и хронический эндометрит (23,1%), ТПБ и ановуляция (20,5%), ТПБ и мужской фактор (19,2%). Другие варианты сочетаний причин инфертильности зарегистрированы кратно реже ( $p\chi^2 > 0,05$ ).

В группе пациенток с комбинацией трех факторов бесплодия преобладало сочетание ТПБ + хронический эндометрит + мужской фактор – 83,3%, реже в качестве ко-факторов выступали хронический эндометрит + ановуляция + мужской фактор – 16,7% ( $p\chi^2 = 0,005$ ).

У 77,8% бесплодных женщин с установленными четырьмя факторами диагностированы ТПБ + хронический эндометрит + ановуляция + мужской фактор, у 22,2% (в 3,5 раза реже) отмечено сочетание хронический эндометрит + ановуляция + НГЭ + мужской фактор.

Таким образом, ведущей причиной бесплодия в браке у городских и сельских женщин молодого фертильного возраста является трубно-перитонеальный фактор, удельный вес которого был наибольшим как при монокаузальных, так и при поликаузальных формах инфертильности. Хронический эндометрит выступил второй по частоте причиной при сочетанных формах бесплодия. Мужской фактор бесплодия в качестве ко-фактора зарегистрирован только у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и хроническим эндометритом, что служит основанием для активизации образовательной работы по профилактике репродуктивно-значимых инфекций, как среди мужчин, так и среди женщин.

Обобщая полученные данные, выделим ключевые из полученных результатов.

Во-первых, частота бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае, существенно превышает критический уровень 15%, установленный ВОЗ, и составляет 24,9% (22,3% – в городе, 25,8% – в селе).

Во-вторых, преобладание вторичного бесплодия (54,2% vs 45,8%) в группе женщин молодой возрастной группы (18-35 лет) служит основанием для их широкого информирования о профилактике генитальных инфекций, абортов, активизации работы по безопасности сексуальных отношений, прогнозирования и минимизации рисков и осложнений первой беременности.



В-третьих, важный медико-демографический аспект проблемы, что 44,0% молодых инфертильных женщин являются «добровольно бесплодными», т.е. не планируют беременность, а потому не обследуются и не лечатся.

В четвертых, значимый медико-экономический и социально-демографический факт: ведущей причиной женского бесплодия в браке у городских и сельских женщин молодого репродуктивного возраста является трубно-перитонеальный фактор (44,6%), для восстановления фертильности при котором требуется применение финансово-затратных высокотехнологичных методов лечения (эндоскопическая хирургия) и вспомогательных репродуктивных технологий.

В-пятых, каждая четвертая бесплодная женщина молодого репродуктивного возраста (26,7%) имеет более одного фактора инфертильности. 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%).

Приведенные показатели отражают низкое качество воспроизводственных ресурсов у жителей Забайкалья, что, безусловно, имеет долгосрочные медико-демографические последствия. Социальная и демографическая значимость этих 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.

**Заключение.** Медико-демографическую ситуацию в России следует признать на грани чрезвычайной за счет прогрессивно снижающейся численности девушек-подростков и женщин детородного возраста, высокой распространенности у них репродуктивных нарушений, снижения количества браков, доминирующих установок на малодетную модель семьи. С этих позиций в фокусе пристального внимания должно находиться репродуктивное здоровье каждой женщины, как потенциальной матери, и проводиться углубленный анализ причин утраты фертильности. Менеджмент пациенток с репродуктивными нарушениями должен осуществляться на основе лучших клинических практик, с использованием алгоритмов и протоколов, основанных на сведениях доказательной медицины.

Для повышения качества репродуктивного потенциала россиян недостаточно достижений репродуктивной медицины и усилий медицинских работников – необходимо межведомственное взаимодействие (педагоги, медики, психологи, социальные работники, представители конфессий, общественные организации, движения и др.) по санитарному просвещению населения, воспитанию ответственности за собственное здоровье и здоровье потомства. При этом в фокусе самого пристального внимания должны быть мероприятия профилактической направленности по охране репродуктивного здоровья населения.

## **ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ РЕПРОДУКТИВНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

### **4.1. Факторы риска репродуктивных нарушений и потерь у молодежи как основы демографического потенциала популяции**

Изучение факторов, влияющих на формирование сексуального поведения, репродуктивных установок и состояние репродуктивного здоровья молодежи, сегодня является междисциплинарной проблемой, которая находится в сфере внимания медиков, демографов, социологов, педагогов, эпидемиологов [ВОЗ, WHA64.28. Пункт 13.16, 24.05.2011; Фролова Н.И. и др., 2011; Солдатова Н.В., 2012; Лещенко Я.А. и др., 2013; Рябинкина Т.С. и др., 2013]. Для решения этой проблемы необходим системный анализ этих факторов и минимизация связанных с ними рисков. Одним из способов эффективного воздействия является внедрение образовательных программ для молодежи по вопросам репродуктивного здоровья, которые, как показывает опыт, способствуют формированию самоохранительной концепции гендерного поведения [ВОЗ, WHA64.28. Пункт 13.16, 24.05.2011; Фролова Н.И. и др., 2011; Лещенко О.Я., 2012; Лещенко Я.А. и др., 2013].

Для выявления наиболее значимых факторов риска репродуктивных нарушений нами проведена оценка взаимосвязей показателей частоты гинекологических заболеваний и нарушений в зависимости от возраста начала половой жизни, исходов первой беременности, количества половых партнеров, методов контрацепции.

#### **4.1.1. Конфаундинг-факторы папилломавирусной инфекции и цервикальной дисплазии у молодых женщин**

Неблагоприятной тенденцией современности является прогрессивное увеличение распространенности заболеваний шейки матки, в том числе неоплазий, у женщин молодого фертильного возраста [Bosch F.X. et al., 2013; Роговская С.И., Липова Е.В., 2014]. Нами показано, что в структуре причин плановых гистерэктомий у пациенток 18-35 лет удельный вес рака шейки матки составил 13,3% [Фролова Н.И. и др., 2018].

В свете современных представлений триггером канцерогенеза шейки матки является инфицирование ВПЧ [Bosch F.X. et al., 2013]. Помимо онкологического аспекта проблемы и сопряженной с этим утратой фертильности и потерь жизни потенциальных матерей, следует отметить, что у женщин с ВПЧ-инфекцией повышен риск невынашивания и недонашивания

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].

Известно, что генитальные ко-инфекции значительно повышают риск трансмиссии ВПЧ и способны привести к плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям шейки матки (squamous intraepithelial lesion – SIL) [Malhotra M. et al., 2013; Роговская С.И., Липова Е.В., 2014]. Выделены ведущие эпидемиологические факторы, связанные с большей распространенностью ВПЧ-инфекции: молодой возраст женщин, раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров, курение [Bosch F.X. et al., 2013; Remschmidt C. et al., 2013]. Однако существует мнение о взаимосвязи между контаминацией ВПЧ и другими генитальными микроорганизмами [Roeters A.M. et al., 2010].

Для выявления конфаундинг-факторов ПВИ и SIL шейки матки у женщин молодого фертильного возраста в июне-июле 2014 г. нами проведено одномоментное исследование, в которое были включены две группы сексуально активных женщин раннего репродуктивного возраста (18–35 лет): 141 пациентка с ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ-ВКР – основная группа) и 145 ВПЧ-негативных женщин (группа сравнения). Средний возраст участниц обеих групп был сопоставимым и составил в основной группе  $30,0 \pm 4,6$  года, в группе сравнения –  $31,1 \pm 3,8$  года ( $p > 0,05$ ). При оценке акушерского анамнеза и паритета различий не выявлено, однако, в группе инфицированных ВПЧ-ВКР отмечено повышение риска преждевременных родов 8,5% (12/141) против 1,3% (2/145) (ОШ=6,65; ДИ 1,47-30,28;  $\chi^2=7,81$ ;  $p=0,006$ ).

Выявлена статистически значимая ассоциативная связь между ВПЧ-ВКР и использованием КОК в течение 5 лет и более (ОШ=17,28;  $p\chi^2=0,001$ ), хроническим тонзиллитом (ОШ=6,93;  $p=0,002$ ); частыми острыми респираторными инфекциями (ОШ=4,65;  $p\chi^2=0,001$ ); курением (ОШ=4,37;  $p\chi^2=0,001$ ); хроническим пиелонефритом (ОШ=3,45;  $p\chi^2=0,004$ ); молодым возрастом (особенно 20–26 лет, ОШ=1,89;  $p\chi^2=0,014$ ); отказом от использования презерватива (ОШ=1,97;  $p\chi^2=0,005$ ). Пациентки с ВПЧ-инфекцией в 3,8 раза чаще страдали частыми острыми респираторными инфекциями ( $p\chi^2=0,001$ ), а неинфицированные женщины чаще использовали презерватив, хоть и нерегулярно ( $p\chi^2=0,005$ ) (Таблица 13). Более одного фактора риска выявлено у 63 (44,7%; 95% ДИ 39,5-50,9%) участниц основной группы. Ранний возраст коитархе и число сексуальных партнеров в течение жизни не имели статистически значимых взаимосвязей с ВПЧ-ВКР-инфицированием, что, вероятно, обусловлено относительно молодым возрастом (18-35 лет) включенных в исследование пациенток.

Таблица 13 – Факторы риска ВПЧ-ВКР-инфицирования пациенток 18-35 лет

Факторы риска	Основная группа (n=141), n (%)	Группа сравнения (n=145), n (%)	$\chi^2$ , 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 комбинированных оральных контрацептивов 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

При инфекционном скрининге сифилис и ВИЧ не обнаружены ни у одной из пациенток обеих групп. Отметим, что по данным других наблюдений, их частота встречаемости у ВПЧ-положительных пациенток более высокая, на основании чего сделано заключение о необходимости периодического скрининга на эти инфекции, поскольку они являются факторами риска развития патологической трансформации цервикального эпителия [Bosch F.X. et al., 2013; Роговская С.И., Липова Е.В., 2014].

Условно-патогенные микроорганизмы в диагностически значимом титре в целом выявляли в 4,6 раза чаще у ВПЧ-инфицированных женщин (41,1% vs 9,0% в группе сравнения;  $p=0,001$ ). Генитальный тракт ВПЧ-положительных пациенток был чаще колонизирован *S. albicans* (23,4% vs 2,1% в группе сравнения;  $p=0,001$ ) и *G. vaginalis* (14,2% vs 2,8%;  $p=0,001$ ). Среди женщин обеих групп в цервикальном секрете в большинстве случаев обнаружены *U. urealyticum* в титре  $>10^4$ , при этом их частота встречаемости у ВПЧ-положительных пациенток была в 3,6 раза выше, чем у женщин без ВПЧ: 14,9% и 4,1% соответственно ( $p=0,002$ ).

Общая частота выявления патогенных микроорганизмов была в 2,4 раза выше в группе носительниц ВПЧ по сравнению с группой сравнения: 14,9% и 6,2% соответственно ( $p=0,017$ ). У носительниц ВПЧ-ВКР более чем в 3 раза чаще идентифицирована *S. trachomatis*: 6,4% vs 2,1% случаев в группе сравнения ( $p=0,069$ ). Генитальная цитомегаловирусная инфекция обнаружена у 4,3% ВПЧ-ВКР-инфицированных и у 1,4% ВПЧ-отрицательных женщин ( $p=0,140$ ); ВПГ-2 – в 4,3% и 0,7% случаях соответственно ( $p=0,051$ ). *T. vaginalis* присутствовала в вагинальных мазках только у 3 (2,1%) ВПЧ-негативных женщин. Ни в одном случае не зарегистрирована *N. gonorrhoeae*, что, возможно, обусловлено методикой, примененной в данном исследовании (Таблица 14).

У пациенток, инфицированных ВПЧ-ВКР, отмечена более высокая частота аномальных цервикальных мазков. У них в 7,1 раза чаще обнаруживали SIL (5% vs 0,7%;  $p=0,028$ ). HSIL были только у ВПЧ-ВКР-положительных женщин (1,4%). У обеих женщин HSIL ассоциировались с ВПЧ-ВКР 16, 18, 33 типов, цитомегаловирусом и *S. trachomatis*. LSIL были найдены у 3,6% пациенток основной группы и у 0,7% женщины в группе сравнения ( $p=0,092$ ).

Существует предположение, что альтерация влагалищного эпителия *G. vaginalis* может предрасполагать к ВПЧ-инфицированию и повышать восприимчивость к различным патогенным микроорганизмам, таким как *N. gonorrhoeae*, *S. trachomatis*, *T. vaginalis* и ВПГ-2 [Allsworth J.E., Peipert J.F., 2011; Bosch F.X. et al., 2013; Kenyon C.R., Osbak K., 2014], которые, в свою очередь, значительно увеличивают риск передачи ВПЧ [Malhotra M. et al., 2013; Роговская С.И., Липова Е.В., 2014].

Полученные нами сведения о высокой колонизации *S. albicans* у ВПЧ-положительных пациенток совпадают со сведениями литературы, что кандидозная инфекция может способствовать трансмиссии ВПЧ-ВКР-инфекции за счет воспаления и нарушения локальной иммунной защиты [Roeters A.M. et al., 2010; Роговская С.И., Липова Е.В., 2014]. L. Mendoza et al. (2013) не выявили статистически значимой связи между ВПЧ и *U. urealyticum*, *T. vaginalis*, *G. vaginalis* или кандидозом.

Таблица 14 – Частота встречаемости условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и интраэпителиальных поражений шейки матки у обследованных пациенток

Выявленные патологии	Основная группа (n=141), n (%)	Группа сравнения (n=145), n (%)	$\chi^2$ , 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>
<i>Candida albicans</i>	33 (23,4)	3 (2,1)	29,6; ,001*	14,46 (4,32–48,41)*
<i>Gardnerella vaginalis</i>	20 (14,2)	4 (2,8)	12,1; 0,001*	5,83 (1,94–17,52)*
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	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>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	9 (6,4)	3 (2,1)	3,3; 0,069	3,23 (0,86–12,18)*
Цитомегаловирусная инфекция	6 (4,3)	2 (1,4)	2,2; 0,140	3,18 (0,63–16,02)*
Вирус простого герпеса 2 типа	6 (4,3)	1 (0,7)	3,8; 0,051	6,40 (0,76–53,76)*
<i>Trichomonas vaginalis</i>	–	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)*

Примечание:

\* различия между группами статистически значимы соответственно по  $\chi^2$  или ОШ

Данные нашего исследования согласуются с результатами этих авторов только относительно патогенного микроорганизма *T. vaginalis*, который не обнаружен у ВПЧ-положительных женщин. Что касается других инфекционных агентов, то мы, напротив, обнаружили ассоциативную связь между инфицированием ВПЧ-ВКР и контаминацией *U. urealyticum* (титр > 10<sup>4</sup>) (ОШ= 3,6), *G. vaginalis* (ОШ=5,83), *C. albicans* (ОШ=14,46).

В свете современных представлений роль ВПЧ в этиологии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки несомненна [Bosch F.X. et al., 2013; Роговская С.И., Липова Е.В., 2014; протокол РОАГ, 2017], однако имеются сообщения об участии в канцерогенезе и других микробных агентов, например ВПГ и *C. trachomatis* [Paba P. et al., 2008;

Martin D.H., 2012; Malhotra M. et al., 2013]. L. Mendoza и соавт. (2013) сделали вывод, что существует ассоциация между инфицированием *S. trachomatis* и ВПЧ, которую следует учитывать при диагностике и лечении CIN. Мы также выявили высокий риск сочетания ВПЧ-ВКР с хламидийной инфекцией (ОШ=3,23) и ВПГ-2 (ОШ=6,4).

Среди обследованных нами женщин ни в одном случае не был идентифицирован патогенный микроорганизм *N. gonorrhoeae*. Другие авторы, проводившие исследования в сходное с нами время, также не обнаружили его ни у ВПЧ-положительных, ни у ВПЧ-отрицательных пациенток [Mendoza L. et al., 2013]. Такие результаты, возможно, обусловлены методикой бактериоскопии, примененной в обоих исследованиях, и позволяют сделать вывод о необходимости совершенствования методов тестирования и диагностики *N. gonorrhoeae* в целях повышения качества ее выявления, особенно в популяциях с высокой частотой встречаемости других ИППП.

Ко-инфекция *S. trachomatis* и ВПЧ как фактор риска развития CIN широко обсуждается [Malhotra M. et al., 2013]. Мы обнаружили, что все случаи HSIL у носительниц ВПЧ-ВКР ассоциировались и с *S. trachomatis* и генитальной ЦМВИ. По мнению экспертов, ко-инфицирование *S. trachomatis* и ВПЧ является значимым фактором развития CIN за счет развития хронического воспаления и влияния на иммунитет хозяина [Roeters A.M. et al., 2010].

Нами подтверждена ассоциативная связь между ВПЧ-ВКР и частотой встречаемости SIL (ОШ=7,52). Относительный шанс развития LSIL у ВПЧ-положительных женщин составил 5,29, а HSIL зарегистрированы только в группе женщин с ВПЧ-ВКР.

**Заключение.** Факторами риска инфицирования ВПЧ-ВКР женщин молодого фертильного возраста являются использование КОК в течение 5 лет и более, хронический тонзиллит; частые острые респираторные инфекции; курение; хронический пиелонефрит; возраст 20–26 лет; отказ от использования презерватива; колонизация генитального тракта условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Ко-инфицирование ВПЧ-ВКР (16, 18, 33 типов), *S. trachomatis*, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса 2 типа также можно рассматривать в качестве конфаундинг-фактора развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени.

#### 4.1.2. Конфаундеры гинекологических заболеваний

При оценке конфаундеров гинекологических заболеваний, послуживших основными причинами госпитализаций у пациенток 26-35 лет, ведущая роль отведена хирургическому аборту в анамнезе. В целом в группе женщин молодого детородного возраста наиболее сильная прямая связь по Z-критерию долей выявлена между хирургическим абортом в анамнезе и

воспалительными заболеваниями органов малого таза ( $p=0,001$ ), далее в порядке ранжирования следовали прямые связи с незавершенным медикаментозным абортом ( $p=0,004$ ), спонтанными выкидышами при последующих беременностях ( $p=0,010$ ), бесплодием ( $p=0,027$ ) и осложнениями послеродового периода (эндометрит, гематометра, плацентарный полип) ( $p=0,048$ ) (Рисунок 23).



Рисунок 23 – Взаимосвязи хирургического аборта в анамнезе и гинекологических заболеваний

Известно, что хирургический аборт вносит существенный вклад в ухудшение состояния репродуктивного здоровья. По данным В.Е. Радзинского (2017), инструментальный аборт сопряжен с нарушениями всех противoinфекционных барьеров женских гениталий: микрофлора наружных половых органов и влагалища, полость матки обсеменяется микроорганизмами влагалища и шейки матки, травмируется эндомиетрий, способствуя гематогенному распространению инфекции, что в 15% случаев приводит к развитию эндомиетрита с последующими репродуктивными нарушениями. По статистике ВОЗ (2012), в мире около 40% искусственных прерываний беременности выполняют по желанию женщины, 23% – по социальным показаниям, несмотря на то, что около 20-30% инструментальных абортов являются причиной воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы женщины, которые в 20-40% приобретают генерализованный характер [Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. World Health Organization, 2012].

Эпидемиологические исследования бесплодия по стандартизованному протоколу ВОЗ, показали, что на территории всей России превалирует вторичное бесплодие [Кузьменко Е.Т.,



2008; Устинова Т.А. и др., 2010; Фролова Н.И. и др., 2014; Даржаев З.Ю., 2017], немалую лепту в формирование которого вносят медицинские аборт и вызванные ими осложнения.

**Резюме.** Аборты, особенно хирургические, это управляемый конфаундинг-фактор гинекологических заболеваний и репродуктивных нарушений. Исходя из этого, все меры, направленные на предупреждение нежелательной беременности и повышение безопасности её прерывания, являются одновременно и мероприятиями по устранению ведущих причин госпитализаций в гинекологический стационар пациенток молодого репродуктивного возраста.

С этих позиций первоочередной медицинской задачей по сохранению качества воспроизводственных ресурсов населения следует считать совершенствование системы планирования деторождения и профилактики абортов, повышения степени информированности и доступности фармакологического прерывания нежеланной беременности, как метода, минимизирующего частоту осложнений и негативных последствий для репродуктивного здоровья. Для решения этих задач следует проводить образовательную работу, не только с подростками и молодежью, но и с женщинами в возрастной группе 26-35 лет, на которую приходится основная доля повторных деторождений.

#### **4.1.3. Факторы риска хронического цервицита**

Заболевания шейки матки в исследуемой группе были представлены хроническим цервицитом (МКБ-10 N72). Актуальность проблемы хронического цервицита обусловлена сочетанным поражением не только цервикса, но и эндометрия с возникновением хронического эндометрита, являющегося причиной нарушений менструального цикла, бесплодия, невынашивания беременности [Унанян А.Л. и др., 2013; Kroon S.J. et al., 2018]. В связи с этим на следующем этапе исследования нами были оценены факторы риска развития хронических цервицитов по результатам корреляционного анализа Спирмена, который выявил высокую значимость в развитии хронических цервицитов у пациенток молодого фертильного возраста следующих факторов (представлены в порядке ранжирования степени значимости): 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 ( $Z=0,329$ ;  $p<0,001$ ) (Таблица 15).

Таблица 15 – Клинико-anamнестические факторы риска развития хронического цервицита

Переменные факторов риска	Коэффициент Z	Уровень значимости, P
Возраст	-0,035319	0,493675
<b>Возраст начала половой жизни</b>	<b>0,713514</b>	<b>0,000010</b>
Менархе	-0,089138	0,049134
Брак	0,005801	0,907926
<b>Длительность периода сексуальной активности</b>	<b>0,696524</b>	<b>0,000011</b>
<b>Количество половых партнёров</b>	<b>0,522455</b>	<b>0,000812</b>
<b>ИППП в анамнезе</b>	<b>0,482466</b>	<b>0,000000</b>
Курение	0,074454	0,137151
Нерегулярные менструации	0,032245	0,520197
<b>Хирургический аборт</b>	<b>0,453426</b>	<b>0,000000</b>
Роды	0,067089	0,163566
<b>Отказ от использования презерватива</b>	<b>0,380622</b>	<b>0,000020</b>
КОК	-0,009650	0,847421
ВМС	0,056313	0,217623
Спермициды	-0,107958	0,008791
<b>Сальпингоофорит</b>	<b>0,328536</b>	<b>0,000000</b>
<b>Эндометрит после абортов, родов</b>	<b>0,212452</b>	<b>0,000016</b>

Примечание: жирным шрифтом выделены переменные, у которых  $p < 0,05$ .

При оценке силы взаимосвязи изучаемых явлений нами выявлены прямые сильные корреляционные связи между наличием у пациентки хронического цервицита и ранним возрастом начала половой жизни ( $R=0,71$ ;  $p < 0,05$ ), длительностью периода сексуальной активности 5 лет и более ( $R=0,70$ ;  $p < 0,05$ ). Прямые связи средней силы обнаружены между исследуемым заболеванием и количеством половых партнеров более 2-х ( $R=0,52$ ;  $p < 0,05$ ), ИППП ( $R=0,48$ ;  $p < 0,05$ ), хирургическим абортом в анамнезе ( $R=0,45$ ;  $p < 0,05$ ), отказом от использования презерватива в качестве метода контрацепции ( $R=0,38$ ;  $p < 0,05$ ), воспалительными заболеваниями придатков матки ( $R=0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Прямая связь слабой силы присутствовала между данной патологией шейки матки и воспалительными заболеваниями матки в анамнезе ( $R=0,21$ ;  $p < 0,05$ ).

**Резюме.** Частота хронического цервицита у пациенток раннего фертильного возраста определяется особенностями их сексуального поведения. Основные факторы риска заболеваний шейки матки являются управляемыми и во многом зависят от системы действий и установок конкретной личности. С целью воспитания индивидуальных здоровьесберегающих установок у

детей, подростков и молодежи не теряет актуальности постоянное повышение информированности и образовательного уровня о медико-социальной значимости самоохранительной концепции поведения в целом и гендерных отношений, в частности, распространение знаний о роли хронического цервицита в формировании других заболеваний органов репродуктивной системы, имеющих долгосрочные риски для здоровья и даже жизни.

#### 4.1.4. Факторы риска воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы

Факторы риска развития воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы оценены по Z-критерию долей и представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Факторы риска развития воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы

Переменные факторов риска	Коэффициент <i>Z</i>	Уровень значимости, <i>p</i>
<b>Биологические и социальные факторы</b>		
Возраст	1,659	0,097
Возраст менархе	-0,508	0,612
Возраст коитархе	-2,535*	0,011*
Состоит в браке	1,352	0,177
Длительность периода сексуальной активности	1,246	0,193
Количество половых партнёров	2,111*	0,035*
<b>Гинекологические заболевания в анамнезе</b>		
Генитальные инфекции	2,066*	0,039*
Нерегулярные менструации	1,127	0,260
<b>Репродуктивный анамнез</b>		
Хирургические аборты	3,891*	0,000*
Роды	0,622	0,534
<b>Метод контрацепции</b>		
ВМС	3,001*	0,003*
КОК	-0,625	0,532
Презерватив	-2,225*	0,026*
Спермициды	0,986	0,324

Примечание: \* статистически значимые переменные факторов риска ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что в развитии воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы высокую значимость имеют факторы (представлены в порядке ранжирования по степени значимости): 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 ( $Z=2,225$ ;  $p=0,026$ ), более двух половых партнеров ( $Z=2,11$ ;  $p=0,035$ ), генитальные инфекции в анамнезе ( $Z=2,066$ ;  $p=0,039$ ).

Проведенный анализ не выявил зависимости частоты воспалительных заболеваний репродуктивных органов от таких факторов, как: возраст наступления менархе, характер менструального цикла, половая жизнь в браке, роды в анамнезе, курение, использование КОК и спермицидов.

**Резюме.** Частота воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы у женщин 18-35 лет определяется главным образом характером их гендерного поведения. Основными факторами риска являются хирургические аборты в анамнезе, внутриматочная контрацепция, ранний возраст сексуального дебюта, отказ от использования презерватива, количество половых партнеров более 2, генитальные инфекции в анамнезе. Нами не установлено взаимосвязи воспалительных заболеваний органов малого таза с длительностью периода сексуальной активности, а также протективного действия КОК и спермицидов, используемых с целью контрацепции.

#### 4.1.5. Факторы риска нарушений менструального цикла

В структуре расстройств менструального цикла у женщин раннего репродуктивного возраста преобладали дисменорея (38,8%) (МКБ-10 N94 «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом»), на втором месте была олигоменорея (26,3%) (МКБ-10 N91.5), на третьем – АМК (22,3%) (МКБ-10 N93.9), с одинаковой частотой зарегистрирована полименорея (МКБ-10 (N92.0, N92.1) и аменорея (МКБ-10 N91.1) (по 5,8%) .

Анализ таблиц сопряженности показал наличие связей первичной дисменореи со следующими медико-биологическими факторами: дефицит массы тела ( $\chi^2=7,13$ ,  $p=0,042$ ); синдром дисплазии соединительной ткани (пролапс митрального клапана, миопия) ( $\chi^2=6,83$ ,  $p=0,051$ ); заболевания желудочно-кишечного тракта (гастродуодениты, бульбиты, холецисто-панкреатиты, колиты) ( $\chi^2=5,25$ ,  $p=0,026$ ); заболевания сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторная дистония) ( $\chi^2=3,87$ ,  $p=0,036$ ).

Статистически значимыми факторами риска вторичной дисменореи были внутриматочные контрацептивы ( $\chi^2=7,61$ ,  $p=0,005$ ); перенесенные воспалительные заболевания

внутренних гениталий ( $\chi^2=7,81$ ,  $p=0,005$ ); хирургические аборты в ( $\chi^2=4,57$ ,  $p=0,038$ ); кесарево сечение в анамнезе ( $\chi^2=5,25$ ,  $p=0,026$ ).

Для олигоменореи факторами риска оказались: 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) ( $\chi^2=7,02$ ,  $p=0,018$ ); крупная масса тела при рождении ( $> 4000$  г) ( $\chi^2=5,23$ ,  $p=0,012$ ). Сходные связи обнаружены между аменореей и заболеваниями щитовидной железы с нарушением функции ( $\chi^2=26,70$ ,  $p=0,001$ ), ожирением ( $\chi^2=14,11$ ,  $p=0,001$ ), дефицитом массы тела ( $\chi^2=9,12$ ;  $p=0,003$ ), хроническими заболеваниями лор-органов с частыми обострениями ( $\chi^2=8,91$ ,  $p=0,003$ ), частыми простудными заболеваниями ( $\chi^2=5,10$ ,  $p=0,002$ ).

Статистический анализ выявил наличие связей АМК с ожирением ( $\chi^2=13,80$ ,  $p=0,001$ ), хроническими заболеваниями лор-органов с частыми обострениями ( $\chi^2=4,48$ ,  $p=0,034$ ), частыми простудными заболеваниями ( $\chi^2=4,06$ ,  $p=0,044$ ), вегетососудистой дистонией ( $\chi^2=3,93$ ,  $p=0,048$ ).

**Заключение.** Особенности сексуального поведения являются наиболее значимыми факторами риска развития патологических процессов, потенциально влияющих на репродуктивную функцию, – воспалительных заболеваний органов малого таза и хронического цервицита, как предиктора хронического эндометрита. Максимальные силы связи этих заболеваний установлены с ранним возрастом сексуального дебюта, отказом от использования презерватива, количеством половых партнеров более 2, хирургическим(ими) аборт(ами) в анамнезе, внутриматочной контрацепцией, генитальными инфекциями в анамнезе. Общим для всех репродуктивно значимых нарушений менструального цикла (олигоменореи, аменореи, АМК) является их ассоциативная связь с экстрагенитальными заболеваниями (ожирением или дефицитом массы тела, хроническими заболеваниями лор-органов с частыми обострениями, частыми простудными заболеваниями, дисфункцией щитовидной железы).

## **4.2. Гистерэктомия – как фактор снижения репродуктивного потенциала**

### **4.2.1. Медикосоциальные факторы риска оргоуносящих операций на матке у женщин молодого фертильного возраста**

Гистерэктомия – одна из наиболее частых операций, выполняемых в мире и один из критериальных показателей ВОЗ (2009, 2011) для включения пациенток с критическими акушерскими состояниями в категорию «maternal near miss» [Say L. et al., 2009; The WHO near-miss approach for maternal health, 2011]. Доступные современные информационные источники свидетельствуют о распространенности этого вида операций в популяциях женщин всех

возрастов различных стран [Canadian Institute for Health Information, 2010; Prütz F. et al., 2013; CDC, 2017].

Мы не обнаружили сведений литературы о частоте и структуре причин выполнения этих операций у женщин репродуктивного возраста вообще и в интересующей нас когорте пациенток 18-35 лет. В связи с чем, проведен ретроспективный анализ социальных и медицинских факторов у пациенток молодого фертильного возраста, перенесших гистерэктомию. Отбор документации в медицинских организациях Забайкальского края проводился сплошным методом в рамках заявленного для исследования 5-летнего временного периода. В результате была сформирована группа из 140 женщин, сведения о которых вносились в специально разработанную анкету, включающую возраст, социальный статус, вредные привычки, соматические и гинекологические заболевания, паритет, показания к гистерэктомии, исходы для пациентки.

Средний возраст женщин составил  $29,4 \pm 4,7$  года, их социальный статус представлен на Рисунке 24. В исследуемой когорте преобладали домохозяйки 51,4% ( $p < 0,05$  относительно всех других социальных групп), доля рабочих составила 33,6%, служащих 12,1%, учащихся 2,9%.

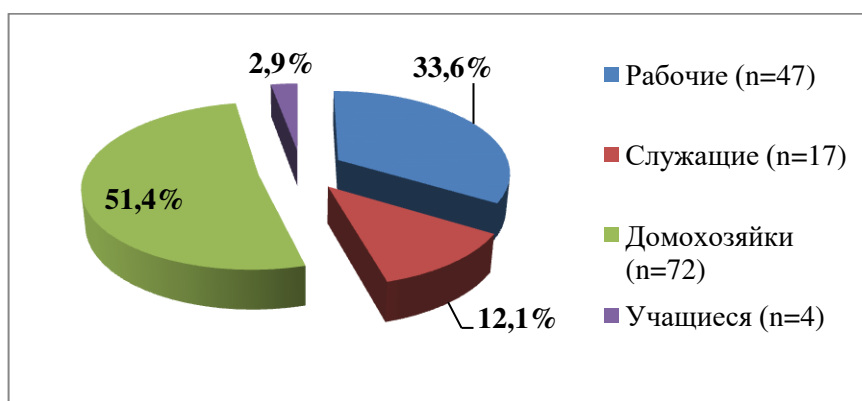


Рисунок 24 – Социальный статус пациенток, перенесших гистерэктомию (n=140)

В медицинской документации имелись сведения о наличии вредных привычек у 55,7% (78/140) женщин: 52,8% (74/140) курили табак, 2,9% (4/140) курили табак и систематически употребляли алкоголь (из них 2 пациентки (1,5%) имели диагноз хронического алкоголизма).

Средний возраст менархе составил  $13,4 \pm 1,2$  года [11; 17]; коитархе –  $17,6 \pm 1,8$  лет [13; 23]. В официальном браке не состояли 52,9% (41/140) женщин, из них 25,7% (36/140) указали на гражданский брак.

Среди общих заболеваний обращает внимание высокая частота встречаемости социально-значимых инфекций: 3,6% (5/140) женщин имели ВИЧ-инфекцию, 1,5% (2/140) – активные формы туберкулеза. Данные величины существенно выше официальных

общепопуляционных показателей за 2016 год, в котором мы проводили анализ: 0,45% ( $p=0,001$ ) и 0,05% ( $p=0,001$ ) соответственно [Росстат, 2017].

Указания на гинекологические заболевания в анамнезе имелись у 22,7% (25/110) пациенток, что ниже популяционного показателя и, на наш взгляд, обусловлено как молодым возрастом обследованных, так и их социальным статусом: 51,4% составляли домохозяйки, которые характеризуются низкой активностью участия в профилактических осмотрах [Фролова Н.И. и др., 2012].

Структура имеющихся гинекологических заболеваний представлена, главным образом, хроническими воспалительными заболеваниями: органов малого таза – 11,4% (16/110) и хроническими цервикалитами – 7,1% (10/140). При этом из ИППП лишь в одном случае (0,7%) зарегистрирован хламидиоз, что, безусловно, является результатом недостаточного обследования пациенток. У 10,7% (15/140) была интерстицио-субсерозная миома матки.

Роды были в анамнезе у большинства женщин – 77,1% (108/140,  $\chi^2=82,51$ ;  $p=0,001$ ). У 20% (28/140) пациенток беременности закончились потерями в ранние сроки (артифициальные аборт, выкидыши, эктопические беременности), 2,9% (4/140) – не имели беременностей. В среднем на одну женщину пришлось 3,78 беременностей: 1,67 родов, 1,39 абортов, 0,66 выкидышей, 0,06 эктопических беременностей (соотношение «роды:аборты» составило 1,2; 234:194).

Экстирпация матки выполнена в 85,7% (120/140) случаях, суправагинальная ампутация матки – в 14,3% (20/140,  $\chi^2=142,86$ ;  $p=0,001$ ).

В исследуемой группе у подавляющего числа пациенток гистерэктомия была выполнена в экстренном порядке по поводу угрожающего жизни состояния 89,3% (125/140), в плановом порядке – в 10,7% (15/140,  $\chi^2=172,91$ ;  $p=0,001$ ; ОШ=69,4; ДИ 32,6-148,1). Критерий  $V$  Крамера составил 0,787 и свидетельствовал о наличии сильной связи между критическим состоянием и необходимостью выполнения органосохраняющей операции.

Осложнения беременности и родов кратно чаще служили показаниями для гистерэктомии, чем гинекологические заболевания: 86,4% (121/140) и 13,6% (19/140,  $\chi^2=148,62$ ;  $p=0,001$ ). Величина скорректированного отношения шансов 81,0 (ДИ 33,6-195,5) отражает высочайший риск утраты основного органа репродукции у молодых женщин именно в связи с критическими акушерскими состояниями. Показатель критерия  $V$  Крамера 0,729 также подтверждает наличие сильной связи между осложнениями беременности/родов и необходимостью выполнения гистерэктомии.

Операции по удалению матки в плановом порядке проводились в 1,5 раза чаще по поводу гинекологических заболеваний (60%, 9/15), чем по поводу акушерских ситуаций (40%, 6/15;  $\chi^2=0,53$ ;  $p=0,466$ ). Структура показаний к плановой гистерэктомии представлена на

Рисунке 25. Наличие гигантских миом матки послужило основанием для кесарева сечения и последующей ампутации матки у 26,7% пациенток с плановыми гистерэктомиями и у 2,9% – во всей группе; симптомные миомы матки с атипичической локализацией узла и гигантскими размерами опухоли (от 22 до 36 недель беременности) составили в структуре соответственно 40,0% и 4,3%. Органоуносящие операции, выполненные по поводу злокачественных опухолей, обусловлены раком шейки матки II и III стадий (13,3% от плановых гистерэктомий, 1,4% – от всех) и раком яичника II стадии (6,7% от плановых гистерэктомий, 0,7% – от всех).

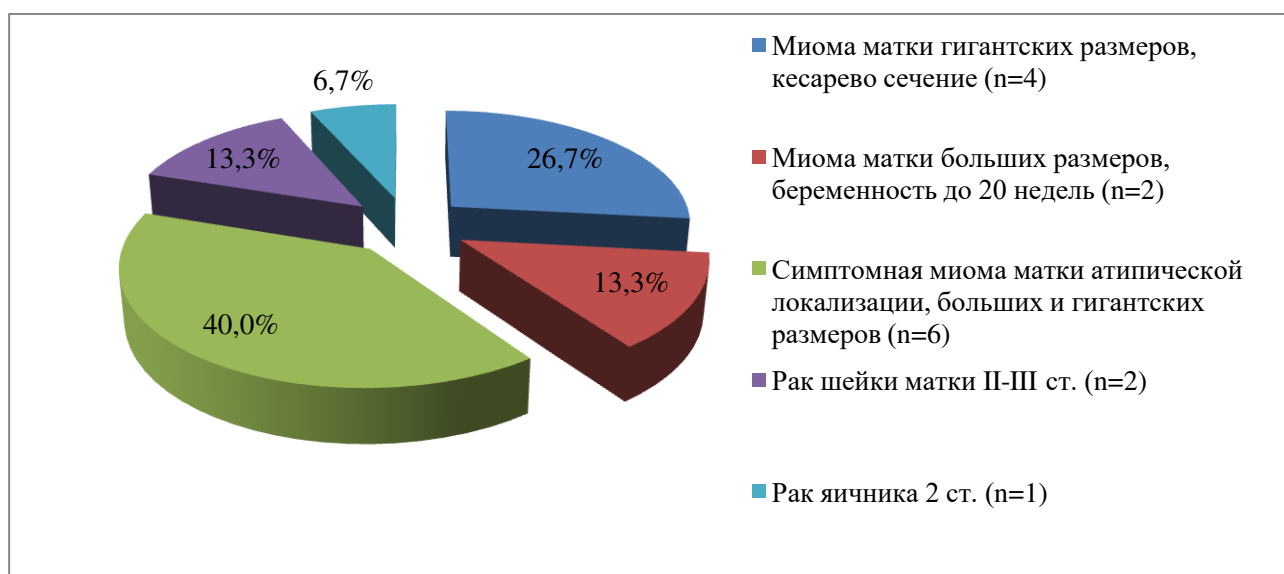


Рисунок 25 – Структура показаний к гистерэктомиям, выполненным в плановом порядке (n=15)

Общей характеристикой представительниц этой группы был низкий уровень ответственности за свое здоровье: все пациентки в течение длительного периода времени (от 4 до 7 лет) не посещали профилактические осмотры и не обращались за медицинской помощью при появлении первых симптомов заболевания; при наличии диагноза миомы матки никто не прошёл прегравидарную подготовку, все встали на учет по беременности в поздние сроки. Женщины с раком шейки матки, выявленным на 0 и I стадиях заболевания, проявили отсутствие комплаентности к лечению и обратились за медицинской помощью при появлении выраженной клинической симптоматики.

Показания к гистерэктомиям, выполненным в экстренном порядке, представлены на Рисунке 26. В этой группе пациенток колоссальный перевес имели осложнения беременности и родов – 92,0% (115/125), гинекологические заболевания составили 8,0% (10/125,  $\chi^2=176,42$ ;  $p=0,001$ ; ОШ=132,3; ДИ 53,0-329,8). В структуре показаний к гистерэктомии ведущие ранговые места заняли критические акушерские состояния, которые распределились следующим образом: первое место заняла ПОНРП, осложненная маткой Кювелера, геморрагическим шоком



и ДВС-синдромом, – 24,0%; второе место – предлежание плаценты 20,8%, которое сочеталось с вращением плаценты, подтвержденным гистологически, у 16,8% пациенток или характеризовалось массивным антенатальным кровотечением с геморрагическим шоком 4,0%; третье место – массивные гипотонические кровотечения после родов или кесарева сечения с геморрагическим шоком 2-3 ст. и ДВС-синдромом 19,2%; на четвертой позиции были выкидыши в ранние сроки гестации (от 8 до 19 недель), осложнившиеся септическим или геморрагическим шоком с ДВС-синдромом 15,2%. Далее в порядке ранжирования следовали тяжелые эндометриты / перитониты после родов или кесаревых сечений – 5,6%; осложнения миомы матки – 4,8% (из них: 5 – некроз узлов; 1 – множественная миома матки с экспульсией субмукозного узла, геморрагическим шоком 2 ст.); родовые травмы матери: разрыв матки по рубцу от предшествующего кесарева сечения и разрыв шейки матки с переходом на тело матки – 4,0%; эндомиометрит, гнойные tuboовариальные образования, перитонит (3 – на фоне внутриматочной контрацепции; 1 – у пациентки с ВИЧ инфекцией) – 3,2%; эктопическая беременность, геморрагический шок, ДВС-синдром (шеечная беременность – 2; разрыв рудиментарного рога матки с беременностью 20 недель – 1; беременность, прервавшаяся по типу разрыва трубы близко к её интерстициальному отделу – 1) – 3,2%.

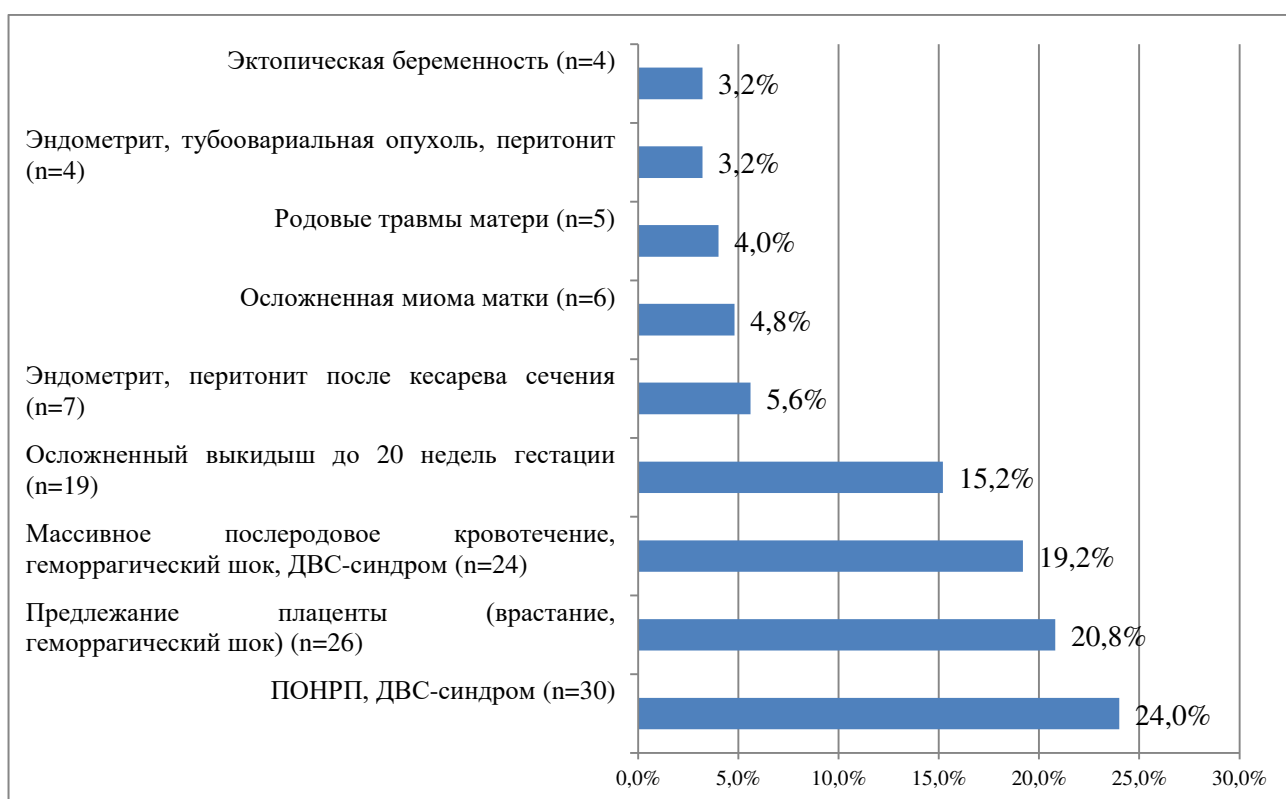


Рисунок 26 – Структура показаний к гистерэктомиям, выполненным в экстренном порядке (n=125)

Летальность в исследуемой группе пациенток была достаточно высокой – 4,3% (6/140) и по нозологическим формам была представлена следующим образом: поздний внебольничный выкидыш с септическим шоком – 33,3%; поздний самопроизвольный выкидыш с массивной молниеносной кровопотерей на фоне приобретенной артериовенозной мальформации матки – 16,7%; массивное антенатальное кровотечение на фоне сочетания предлежания и вращающегося плаценты – 16,7%; тяжелая политравма в ДТП, маточно-плацентарная апоплексия, антенатальная гибель плода, тяжелый травматический шок, ДВС-синдром – 16,7%; прервавшаяся эктопическая беременность, геморрагический шок 3 степени, ДВС-синдром – 16,7%. Представленные факты позволяют заключить, что во всех случаях летальный исход не являлся следствием оперативного вмешательства, а был обусловлен тяжестью акушерских осложнений и критическим состоянием пациенток. Значимым фактором риска явилось то, что в 66,7% из этих случаев медицинская помощь оказывалась в учреждениях первой группы, в 33,3% – второй группы [Материнская смертность в РФ. Методическое письмо МЗ РФ №15-4/и/2-8714 от 18.09.2019].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о низком уровне ответственности за свое здоровье женщин молодого фертильного возраста, перенесших гистерэктомию: у 93,3% пациенток плановая операция была предотвратима при условии надлежащего отношения к своему здоровью, регулярном участии в профилактических осмотрах и своевременном лечении выявленных заболеваний. В группе женщин, подвергнутых экстренным операциям удаления матки, особое внимание заслуживают пациентки с выкидышами: в 94,7% случаев эти беременности были незапланированными, удельный вес летальных исходов среди них был высочайший и составил 50%.

**Резюме.** Группа женщин молодого фертильного возраста, перенесших гистерэктомию, характеризуется преобладанием домохозяек (51,4%); не состоящих в официальном браке (52,9%); имеющих вредные привычки (55,7%); более высокими, чем в популяции, показателями частоты социально-значимых инфекций (ВИЧ 3,6%, активные формы туберкулеза 1,5%). Большая часть операций (89,3%,  $p=0,001$ ) выполнена в экстренном порядке по жизненным показаниям, основными из которых являлись критические акушерские состояния (92,0%,  $p=0,001$ ). Летальность зарегистрирована только при экстренных операциях и составила 4,3%, половина этих случаев (50%) произошла у пациенток с осложненными выкидышами.

#### 4.2.2. Долгосрочные демографические потери, обусловленные гистерэктомиями

Помимо прямых материнских репродуктивных потерь (летальности), мы рассчитали долгосрочные демографические потери, обусловленные гистерэктомиями.

Суммарный коэффициент рождаемости по среднему варианту прогноза, рассчитанного Росстатом, до 2035 года составляет примерно 1,837. Согласно полученным нами данным, 140 женщинам удалили матку, из них 108 женщин успели родить по одному ребенку:

$140 - 108 = 32$  женщины – вообще не успели родить ни одного ребенка.

$32 \text{ женщины} * 1,837 = 58$  детей – не рождено.

$108 \text{ женщин} * 0,837 = 90$  детей могли бы еще родиться у женщин, которые успели родить по одному ребенку.

Итого:  $90 + 58 = 148$  детей – ежегодные предполагаемые демографические потери по причине удаления матки.

Из 148 детей примерно половина – девочки = 74 девочки.

За 25 лет потери по причине удаления матки =  $148 * 25 \text{ лет} = 3700$  детей.

Демографические потери от 74 нерожденных девочек:

$74 * 1,837 = 136$  нерожденных детей.

$136 * 25 \text{ лет} = 3400$  детей.

Таким образом, долгосрочные демографические потери в результате гистерэктомий у 140 женщин молодого репродуктивного возраста составили 7100 детей в течение 25 лет.

**Заключение.** На основании изложенного, мы делаем вывод, что резервами сохранения репродуктивного потенциала женщин молодого фертильного возраста и предупреждения долгосрочных демографических потерь, обусловленных гистерэктомиями, являются, во-первых, тщательная динамическая оценка факторов акушерского риска на всех этапах оказания медицинской помощи и своевременное направление на консультацию или госпитализацию в учреждения третьего уровня; во-вторых, повышение популяционного и индивидуального социально-культурного уровня, персональной ответственности девушек и женщин за свое здоровье; в-третьих, воспитание самоохранительной концепции сексуального поведения на основании междисциплинарного и многопланового подхода (с участием общественных и образовательных организаций, медицинских и социальных работников, представителей конфессий).

#### 4.3. Критические акушерские состояния как фактор риска репродуктивных потерь

В качестве глобальных стратегий здравоохранения начала третьего тысячелетия, определенных ООН (2000) и ВОЗ (2014, 2015), является ликвидация репродуктивных потерь и,

прежде всего, предотвратимой материнской смертности [WHO\_RHR: Targets and strategies for ending preventable maternal mortality, 2014; Strategies toward ending preventable maternal mortality, 2015]. В 2016 году вышло руководство ВОЗ «Внедрение цикла анализа критических случаев в акушерской практике на уровне стационара», где описаны различные методики получения информации о том, что скрывается за цифрами предотвратимых причин материнской смертности и тяжелой заболеваемости. Системный анализ критических случаев признан экспертами, как один из эффективных подходов в снижении материнской летальности.

23 сентября 2014 года издано распоряжение Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, которое предписывало «...Провести аудит критических случаев (тяжелых акушерских осложнений у матерей без летального исхода) за 2014 год...» и с 2015 года началось внедрение системы аудита критических акушерских состояний (КАС) на всех территориях страны. В официальных отчетах и многочисленных публикациях по этому аспекту проблемы основные акценты смещены на анализ организационных мероприятий и качества оказания медицинской помощи, согласно действующим порядкам и приказам (приказы МЗ РФ №572 от 2011 г, №203 от 2017 г, федеральные законы №323 от 2011 г и №489 от 2018 г). Однако в эпоху предсказательной и персонализированной медицины концептуально важным подходом является формирование групп риска с учетом индивидуальных социально-биологических факторов с целью разработки профилактических мероприятий, ориентированных на конкретного пациента.

Реализуя задачи исследования по выявлению факторов риска материнских репродуктивных потерь, мы провели анализ структуры КАС («maternal near miss», ВОЗ, 2009) и причин материнской смертности (МС) в Забайкальском крае за 2014-2018 годы в зависимости от возрастной группы пациенток.

За исследуемый период зарегистрировано 112 случаев КАС (первая генеральная совокупность исследования) и 20 случаев МС (вторая генеральная совокупность). 102 женщины (77,3%) были в раннем репродуктивном возрасте (18-35 лет, средний возраст  $29,0 \pm 5,2$  года), 30 человек (22,7%,  $\chi^2=78,55$ ;  $p=0,001$ ) – в позднем (35-45 лет,  $37,7 \pm 2,2$  лет), т.е. у матерей младшей возрастной группы относительный шанс возникновения критического состояния был значительно выше (ОШ=11,56; ДИ 6,50-20,56).

Основная доля пациенток, переживших КАС, была в возрасте 18-35 лет – 80,4%, старше 35 лет – 19,6% ( $\chi^2=82,57$ ;  $p=0,001$ ) (Рисунок 27). Наибольший удельный вес летальных исходов отмечен так же в возрасте до 35 лет – 60% (12/20) vs 40% (8/20) в группе старше 35 лет.

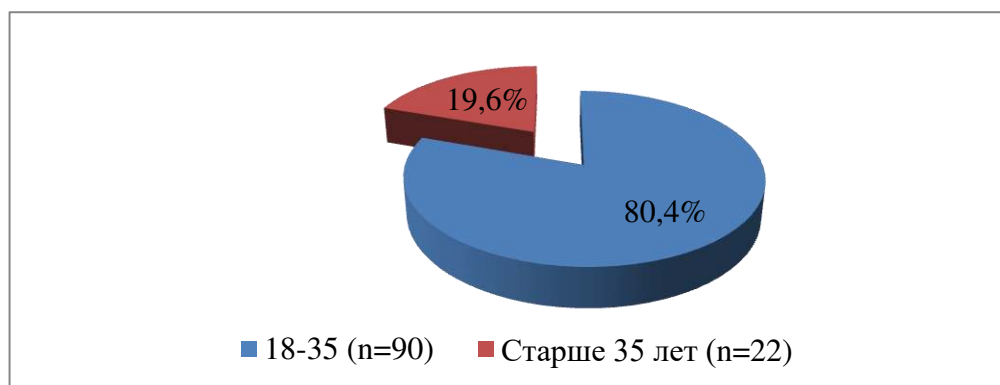


Рисунок 27 – Доля пациенток разных возрастных групп, перенесших КАС (n=112)

В целом частота развития критических состояний «near miss» в группе молодого фертильного возраста превысила таковую у пациенток старше 35 лет в 4,1 раза (ОШ=16,7; ДИ 8,66-32,36;  $p=0,001$ ), что в некоторой мере обусловлено большим количеством беременностей и родов у этих женщин [Росстат, 2014-2019]. Соотношение МС:КАС в группе 18-35 лет было – 1:7,5 (12/90 женщин), в группе старше 35 лет – 1:2,75 (8/22 человек), т.е. частота летального исхода былкратно выше в группе пациенток позднего фертильного возраста (ОШ=2,7; ДИ 1,10-7,48).

Структура «near miss» в сравниваемых группах пациенток представлена в Таблице 17. На первом месте в структуре причин «near miss» у пациенток молодого фертильного возраста находились преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром (16,7%); на втором – ПОНРП (15,5%). Третье место заняли кровотечения в родах и послеродовом периоде и септические осложнения (по 14,4%); четвертое – сочетание предлежания и вращаения плаценты (11,1%); пятое – аборт, начатый вне лечебного учреждения (10,0%); шестое – предлежания плаценты и экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ) (по 4,4%); седьмое – внематочная беременность (2,2%); реже других встречались акушерская эмболия, анафилактический шок, осложнения медицинского аборта и разрыв матки (по 1,1%).

Структура основных причин «near miss» у женщин позднего фертильного возраста была иной: на первом месте был сепсис во время родов и в послеродовом периоде (22,8%), на втором – преэклампсия/эклампсия (18,3%), на третьем – ЭГЗ (13,6%), на четвертом – внематочная беременность и осложнения медицинского аборта (по 9,1%); на пятом – предлежание плаценты, ПОНРП, сочетание предлежания и вращаения плаценты (по 4,5%). Заметим, что удельный вес причин КАС в сравниваемых возрастных группах не имел статистически значимых отличий (Таблица 17).

Таблица 17 – Структура «near miss» в сравниваемых возрастных группах пациенток (n=112)

Причины КАС	18-35 лет (n=90)	Старше 35 лет (n=22)	$\chi^2$ ; p	ОШ (95% ДИ)
	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 + вращение плаценты	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*; 0,000	16,7* (8,66-32,36)

Примечание: \* – статистически значимые различия для группы пациенток 18-35 лет

Средний возраст погибших женщин составил  $27,3 \pm 5,4$  лет в группе раннего и  $37,7 \pm 2,3$  лет – в группе позднего фертильного возраста. Структура материнской смертности в сравниваемых группах пациенток представлена в Таблице 18.

Таблица 18 – Структура материнской смертности в сравниваемых возрастных группах пациенток (n=20)

Причины МС	18-35 лет (n=12)	Старше 35 лет (n=8)	$\chi^2$ ; p*	ОШ** (95% ДИ)
	n (%)	n (%)		
Внематочная беременность	1 (8,34)	-	2,42; 0,120	
Аборт, начатый вне лечебного учреждения	3 (25,0)	1 (12,5)	0,01; 0,910	2,33; 0,20-27,57
Преэклампсия	1 (8,34)	-	0,04; 0,835	-
Кровотечение на фоне сочетания предлежания и врастания плаценты	1 (8,34)	-	0,04; 0,835	-
Осложнения анестезии	3 (25,0)	-	2,53; 0,126	-
Сепсис во время родов и в послеродовом периоде	1 (8,34)	-	0,04; 0,835	-
Акушерская эмболия	1 (8,34)	1 (12,5)	0,21; 0,649	0,64; 0,03-11,91
ЭГЗ	1 (8,34)	6 (75,0)	0,68; 0,010	0,09; 0,01-0,94
Итого	12 (100%)	8 (100%)	0,90; 0,343	2,25; 0,64-7,97

Примечание:

\* – с поправкой Йетца

\*\* – относительный шанс МС в группе 18-35 лет

На первом ранговом месте в структуре причин МС у пациенток молодого фертильного возраста были осложнения анестезии и аборты, начатые вне лечебного учреждения (по 25,0%, уровень значимости  $p < 0,001$ ), второе место поделили акушерская эмболия, внематочная беременность, преэклампсия, сепсис, ЭГЗ, кровотечения на фоне артериовенозной мальформации сосудов матки или сочетания предлежания и врастания плаценты (по 8,34%).

В группе женщин позднего фертильного возраста ведущей причиной МС были ЭГЗ (75,0%; ОШ=22,0; ДИ 10,35-46,77), которые встречались в 6,0 раз чаще двух других причин – аборта, начатого вне лечебного учреждения, и акушерской эмболии (по 12,5%;  $p\chi^2 < 0,001$ ).

В общей структуре причин КАС («near miss» и материнская летальность) в группе пациенток молодого репродуктивного возраста лидировали преэклампсия/эклампсия 15,7%, предлежание плаценты 14,7% (в т.ч. 10,8% случаев – с врастанием плаценты). С одинаковой частотой встречались ПОНРП и сепсис во время родов и в послеродовом периоде – по 13,7%;

аборты, кровотечения в родах и послеродовом периоде – по 12,7%; осложнения анестезии, ЭГЗ – по 4,9%. Далее в порядке ранжирования шли внематочная беременность – 2,9%, акушерская эмболия – 2,0%, анафилактический шок и разрыв матки – по 1,0% (Таблица 19).

Таблица 19 – Общая структура критических акушерских состояний у пациенток сравнимых возрастных групп (n=132)

Причины КАС	18-35 лет (n=102), n (%)	Старше 35 лет (n=30), n (%)	$\chi^2$ ; p*	ОШ (95% ДИ)
Внематочная беременность	3 (2,9)	2 (6,7)	0,883; 0,348	0,42 (0,07-2,67)
Аборт, начатый вне лечебного учреждения	13 (12,7)	6 (20,0)	0,99; 0,320	1,58 (0,20-1,70)
Преэклампсия, эклампсия	16 (15,7)	4 (13,3)	0,10; 0,753	1,21 (0,37-3,94)
ПОНРП	14 (13,7)	1 (3,3)	2,46; 0,150	4,21 (0,48-36,6)
ПП (в т.ч. с вращением плаценты)	15 (14,7)	2 (6,7)	1,34; 0,248	2,41 (0,52-11,21)
Кровотечения в родах и послеродовом периоде	13 (12,7)	-	4,24*; 0,040	-
Осложнения анестезии	5 (4,9)	-	1,53; 0,217	-
Сепсис во время родов и в послеродовом периоде	14 (13,7)	5 (16,7)	0,16; 0,687	0,80 (0,26-2,42)
Акушерская эмболия	2 (2,0)	1 (3,3)	0,20; 0,658	0,58 (0,05-6,63)
Разрыв матки	1 (1,0)	-	0,30; 0,587	-
Анафилактический шок	1 (1,0)	-	0,30; 0,587	-
ЭГЗ	5 (4,9)	9 (30,0)	15,40*; 0,001	0,12 (0,04-0,40)
Итого	102 (100%)	30 (100%)	78,55*; 0,001	11,56** (6,50-20,56)

Примечание:

\* – статистически значимые отличия по критерию Хи-квадрат Пирсона

\*\* – статистически значимый показатель ОШ в группе 18-35 лет

При углубленном анализе ведущих причин случаев КАС установлено, что 9 из 16 (56,25%) пациенток с преэклампсией в возрастной группе 18-35 лет относились к беременным низкого риска и не имели известных факторов риска развития этого осложнения гестации, в то время как в группе старше 35 лет все матери имели факторы риска [Адамян Л.А. и др. (РОАГ),



2016]. Аналогичная закономерность выявлена среди пациенток с ПОНРП: большая часть беременных в младшей возрастной группе относились к низкой степени риска (9 из 14, 64,2%).

**Заключение.** Риск развития состояний «near miss» статистически значимо выше у пациенток раннего фертильного возраста в сравнении с группой матерей старше 35 лет. Лидирующими причинами развития КАС в возрастной группе 18-35 лет являются преэклампсия и ПОНРП, у женщин позднего репродуктивного возраста – экстрагенитальные заболевания.

В фокусе современных стратегий профилактики материнских репродуктивных потерь аудит случаев «near miss» и материнской смертности является инструментом оптимизации оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам и принятию эффективных управленческих решений, как на региональном уровне, так и в масштабах государства [Say L. et al., 2009; Souza J.P. et al., 2011; Белокриницкая Т.Е. и др., 2015; Лебедеко Е.Ю., 2015; Тутьнина О.В. и др., 2016].

Полученные нами сведения об особенностях возрастной структуры КАС и преобладании пациенток низкой степени риска среди матерей 18-35 лет, во-первых, служат основанием для более глубокого изучения конфаундеров и предикторов развития преэклампсии и ПОНРП с целью повышения точности прогноза этих осложнений на этапе прекоцепции и ранних сроков беременности.

Во-вторых, высокая частота встречаемости осложнений аборта и септических послеродовых заболеваний среди причин «near miss» и материнской смертности диктуют необходимость непрерывного просвещения женщин всех возрастных и социальных групп в части ответственного отношения к собственному здоровью, информированности по вопросам безопасности сексуальных отношений, предупреждения нежелательной беременности, профилактики генитальных инфекций, формирования установок на планирование беременности и прегравидарную подготовку.

В-третьих, в группе женщин позднего репродуктивного возраста как потенциально возможных матерей следует уделять достаточное внимание полноценному консультированию и обучению по вопросам планирования семьи, своевременному выявлению и лечению экстрагенитальных заболеваний, динамичному мониторингу репродуктивных планов пациенток, как акушерами-гинекологами, так и врачами общей практики, терапевтами и средними медицинскими работниками.

#### 4.4. Преконцепционная оценка факторов риска у молодых женщин

##### 4.4.1. Распространенность преконцепционных факторов риска

##### у молодых здоровых женщин

В последние годы большое внимание в профилактике акушерских и перинатальных осложнений и репродуктивных потерь отводится прегравидарной подготовке, которая призвана решить две основные задачи: выявить риски для предстоящей беременности и принять меры к уменьшению их реализации. Убедительно доказано, что курение, прием алкоголя, ожирение или избыток массы тела, гипокинезия, инфекционные агенты являются одним из значимых факторов риска осложнений для матери, плода и ребенка [Karoshi M. et al., 2012; WHO. Pre-conception care, 2013; WHO. Congenital anomalies, 2016; Радзинский В.Е., 2016; Артымук Н.В. и др., 2018; WHO. World health statistics, 2018; Андреева Е.Н. и др., 2019; Miyoshi Y. et al., 2020].

Нами дана оценка распространенности преконцепционных факторов риска у 403 женщин в возрасте 19-35 лет, планировавших беременность и обратившихся в кабинеты прегравидарной подготовки женских консультаций г. Читы и поликлиническое отделение Забайкальского краевого перинатального центра. Основным критерием включения в исследование было отсутствие в анамнезе или настоящем соматических, гинекологических и венерических заболеваний, а также факторов отягощенного акушерского анамнеза. При физикальном обследовании давали оценку ИМТ, при гинекологическом исследовании обращали особое внимание на клинические маркеры генитальных инфекций (состояние слизистой преддверия влагалища и влагалища, эпителия шейки матки, характер белей).

Структура и частота факторов риска, выявленных при преконцепционном обследовании у 403 молодых здоровых женщин, представлена на Рисунке 28.

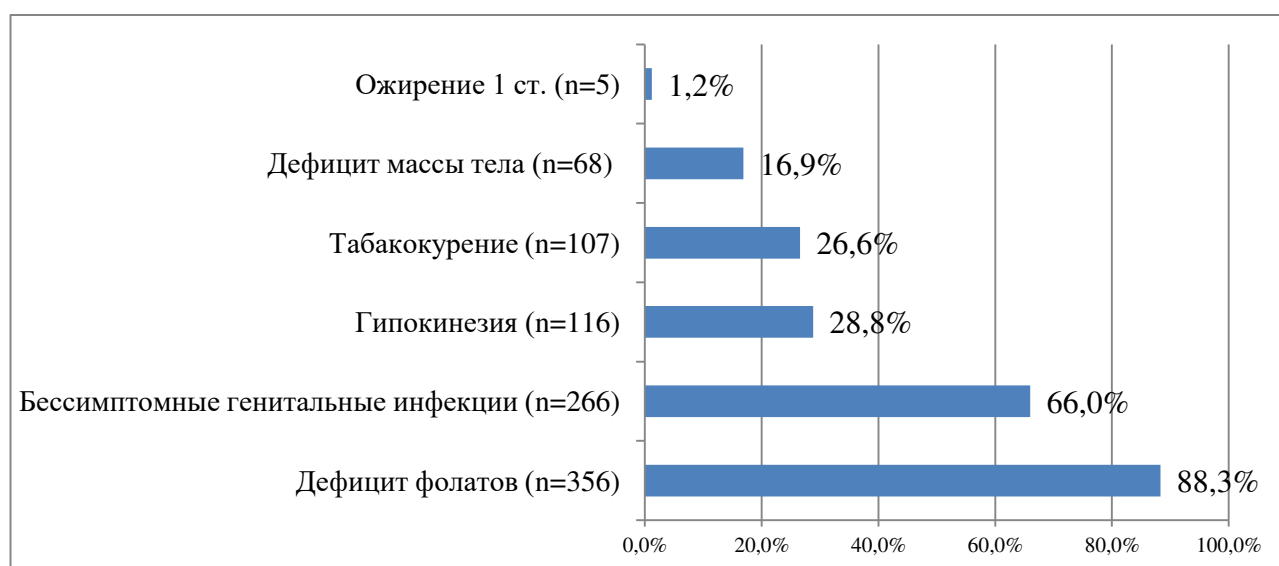


Рисунок 28 – Преконцепционные факторы риска у молодых здоровых женщин (n=403).

В исследуемой когорте выявлено 918 прекоцепционных факторов риска, т.е. в среднем на одну женщину пришлось  $2,3 \pm 0,1$  из них. Более одного фактора выявлено у 92,3% (372/403; ДИ 88,7-95,9%) обследованных.

Для оценки характера питания у планировавших беременность пациенток мы использовали метод интервьюирования с помощью модифицированного опросника, предложенного О.Я. Лещенко (2012) и разработанного на основе анкеты Норвежского университета г. Берчена (Health Behavior among School-Aged Children), которая ранее уже была протестирована нами и другими исследователями [Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., 2015]. При анализе результатов установлено, что все потенциальные матери употребляют бедную микроэлементами и витаминами пищу (Таблица 20).

Таблица 20 – Оценка питания женщин, планировавших беременность, n (%) (n=403)

Частота потребления	Хлеб	Цельное молоко, молочные продукты	Мясные продукты	Фрукты	Зелень и овощи	Бобовые
Раз в день	129 (30,0%)	61 (15,1%)	230 (57,1%)	129 (32,0%)	39 (9,7%)	0
Несколько раз в день	197 (48,9%)	181 (44,9%)	76 (18,9%)	69 (17,1%)	8 (2,0%)	0
Несколько раз в неделю	77 (38,1%)	157 (39,0%)	97 (24,1%)	197(48,9%)	240(59,6%)	0
Несколько раз в месяц	0	0	0	8 (2,0%)	111 (27,5%)	59 (14,6%)
1-2 раза в несколько месяцев	0	4 (1,0%)	0	0	5 (1,2%)	226 (56,1%)
Никогда	0	0	0	0	0	118 (29,3%)
Итого	403 (100%)	403 (100%)	403 (100%)	403 (100%)	403 (100%)	403 (100%)

Наиболее распространенным фактором риска, уровень значимости которого существенно превышал все другие показатели, был алиментарный дефицит фолатов 88,3%, основными источниками которых служат свежие овощи и зелень. На втором месте были бессимптомные генитальные инфекции – 66,0%, также продемонстрировавшие высокий уровень значимости; на третьем – гипокинезия – 28,8%, частота которой была сопоставима с табакокурением ( $p=0,479$ ) и статистически значимо отличалась от других исследуемых факторов ( $p<0,001$ ); на четвертом – табакокурение – 26,6%. В исследуемой когорте ИМТ от 16

до 18,5 кг/м<sup>2</sup> выявлен у 12,7%, менее 16 кг/м<sup>2</sup> – у 4,2%, т.е. низкая масса тела заняла пятое место, при этом показатель удельного веса статистически значимо отличался от частоты ожирения – 16,9% vs 1,2% (p=0,001). Удельный вес ожирения (1,2%) среди выявленных прекоцепционных факторов риска был наименьшим и соответствовал шестому ранговому месту (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительная оценка распространенности прекоцепционных факторов риска у молодых здоровых женщин (n=403)

№	Фактор риска	Показатель		Уровень значимости (z-критерий)
		Абсол.	%	
1	Алиментарный дефицит фолатов	356	88,3	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	p 2-3 = 0,00002 p 2-4 = 0,00002
3	Гипокинезия	116	28,8	p 2-5 = 0,00002
4	Табакокурение	107	26,6 (18,5-34,8)	p 2-6 = 0,00001 p 3-4 = 0,47924
5	Дефицит массы тела (ИМТ < 18 кг/м <sup>2</sup> )	68	16,9	p 3-5 = 0,00001 p 3-6 = 0,00001
6	Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м <sup>2</sup> )	5	1,2	p 4-5 = 0,00002 p 4-6 = 0,00001 p 5-6 = 0,00001
	Всего выявлено факторов риска	918		
	Факторов риска на 1 пациентку	2,3±0,1		

Среди обследованных пациенток не зарегистрировано указаний на злоупотребление алкоголем, употребление наркотических и психотропных средств. Мы объяснили это тем, что для прекоцепционной подготовки в медицинские организации обратились женщины, мотивированные на материнство, имеющие высокий уровень социализации, культуры и ответственности за здоровье своё и будущего потомства.

**Заключение.** У всех женщин молодого детородного возраста, не имеющих в анамнезе или настоящем соматических и гинекологических заболеваний, имеются прекоцепционные факторы риска (в среднем по 2,3±0,1 фактора), наиболее распространенные из которых – алиментарный дефицит фолатов (88,3%) и бессимптомные генитальные инфекции (66,0%). Полученные результаты подтверждают сведения доказательной медицины о необходимости

дотации фолатов всем женщинам, потенциально планирующим беременность [Hanson M.A. et al. (FIGO), 2015], и позицию экспертов ВОЗ о целесообразности прекоцепционной подготовки [WHO. Pre-conception care, 2013; WHO. Congenital anomalies, 2016].

#### 4.4.2. Распространенность бессимптомных генитальных инфекций у молодых женщин, планирующих беременность

В предыдущем разделе показано, что вторым по распространенности фактором риска у молодых женщин, считавших себя здоровыми и планирующих беременность, были бессимптомные генитальные инфекции, показатель частоты которых составил 66% и уступал только алиментарному дефициту фолатов 88,3% ( $p=0,001$ ).

При идентификации геномов инфекционных агентов методом ПЦР у 66% (266/403) женщин были обнаружены генитальные инфекции, при этом у 44,7% пациенток выявлены два и более возбудителей (Рисунок 29).

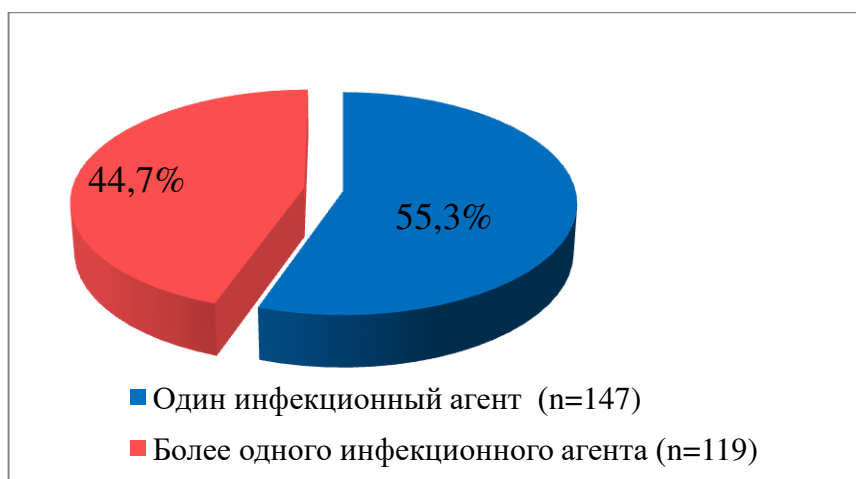


Рисунок 29 – Количество инфекционных агентов у одной пациентки (n=266)

Чаще других инфекционных агентов обнаруживалась *Ureaplasma urealyticum* в диагностически значимом титре ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл) – в 42,5% (113/226), второе ранговое место занял *Cytomegalovirus* (CMV) – 30,5% (81/226); третье – *Chlamydia trachomatis* 27,8% (74/266). *Neisseria gonorrhoeae* была идентифицирована только в ассоциации с *Chlamydia trachomatis* в 1,1% (3/266) случаев. *Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma hominis* в титре  $\geq 10^4$  КОЕ/мл были выявлены в 17,7% (47/266) и 6,8% (18/266) цервикальных проб, соответственно. Вирус простого герпеса 2 типа обнаруживался чаще, чем 1 типа: у 14,3% (38/266) и 2,3% (6/266) обследованных, соответственно. Положительный результат исследования на *Trichomonas vaginalis* был получен у 3,4% (9/266) пациенток, на ВПЧ-ВКР 6, 16, 18, 35 типов – у 1,5% (4/266) женщин (Рисунок 30). Выявленный хламидиоз во всех случаях сочетался с ВПЧ-инфекцией – 1,5% (4/266).

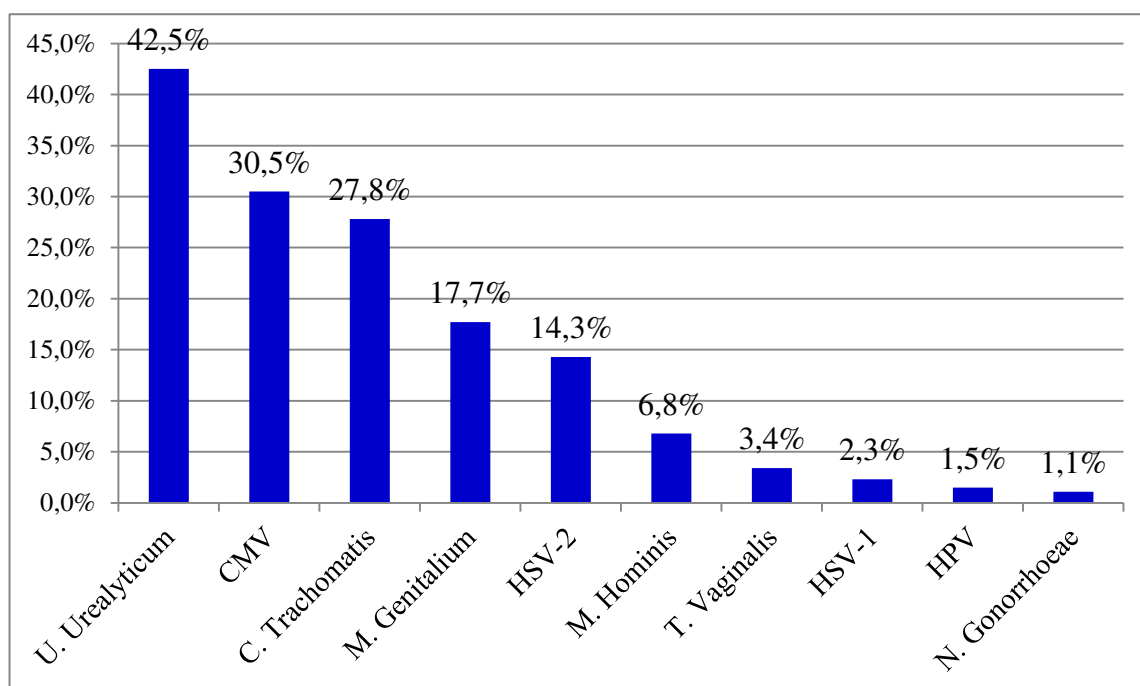


Рисунок 30 – Структура выявленных инфекционных агентов у женщин, планирующих беременность (n=266)

При оценке общей распространенности отдельных видов ИППП в популяции пациенток, обратившихся за преконцепционной подготовкой, получены следующие показатели: *U. urealyticum* в титре  $\geq 10^4$  КОЕ/мл – 28% (113/403), CMV – 20,1% (81/403), *C. trachomatis* – 18,4% (74/403), ВПГ 2 типа – 11,9% (48/403), *M. genitalium* (титр  $\geq 10^4$  КОЕ/мл) – 11,7% (47/403), *M. hominis* (титр  $\geq 10^4$  КОЕ/мл) – 4,5% (18/403), *T. vaginalis* – 2,2% (9/403), ВПГ 1 типа – 1,5% (6/403), ВПЧ-ВКР – 1% (4/403), *N. gonorrhoeae* – 0,7% (3/403) (Рисунок 31).

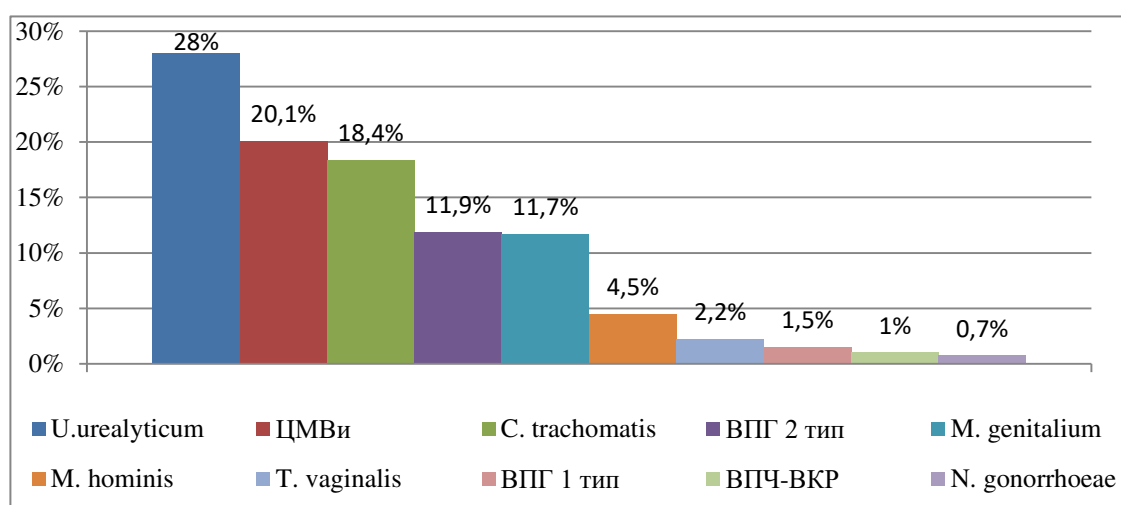


Рисунок 31 – Распространенность разных видов генитальных инфекций в группе пациенток, планирующих беременность (n=403)

**Резюме.** Среди женщин молодого фертильного возраста (19-35 лет), считающих себя здоровыми, достаточно широко распространены бессимптомные генитальные инфекции (66%), которые, не имея клинически манифестного течения, способны значительно повышать частоту неблагоприятных исходов беременности [Karoshi M. et al., 2012; Singh D., Mrazzazzo J.M. et al., 2013]. Согласно резолюции ВОЗ 2016 года и действующим клиническим протоколам, для снижения риска осложнений беременности и перинатальных инфекций прегравидарная подготовка должна включать скрининг на ИППП и, если потребуется, прекоцепционное лечение [ACOG, 2012, 2017; Karaer A. et al., 2012; WHO. Global consensus on preconception care, 2013; Радзинский В.Е., 2016].

#### **4.5. Исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском осложнений беременности и репродуктивных потерь**

##### **4.5.1. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском нарушений обмена гомоцистеина**

С позиций репродуктивной медицины, фолиевая кислота является важнейшим нутриентом, необходимым для нормального процесса эмбриогенеза и физиологического течения беременности [Karoshi M. et al., 2012; Hanson M.A. et al. (FIGO), 2015; ВОЗ, 2015; Радзинский В.Е., 2016; ACOG, 2018]. Согласно современным представлениям, полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR-677C>T* и *MTHF-1298A>C*) и метионинсинтазы редуктазы (*MTRR-66A>G*) ассоциирован с риском развития дефектов нервной трубки и аномалий сердечно-сосудистой системы плода, невынашиванием беременности, плацентарной недостаточностью, задержкой роста и/или антенатальной гибелью плода, преэклампсией, ПОНРП и некоторыми другими акушерскими и перинатальными осложнениями [Баранов В.С., 2009; Balderrábano-Saucedo N.A. et al., 2013; Parveen F. et al., 2013; Seremak-Mrozikiewicz A., 2013; Zhang T. et al., 2013; Chen H. et al., 2016; Yang Y. et al., 2016; Al-Achkar W. et al., 2017; Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И., 2019].

В разделе 4.3. показано, что в структуре критических акушерских состояний и репродуктивных потерь у пациенток молодого фертильного возраста ведущие места заняли преэклампсия и ПОНРП, в первой пятерке причин КАС находились также выкидыши. Таким образом, выявление генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском нарушений обмена гомоцистеина, представляется нам важным с позиций предикции этих осложнений гестации у молодых женщин, не имеющих соматической патологии.

Мы оценили распространенность полиморфизма основных генов, контролирующих обмен фолиевой кислоты (*MTHFR-677C>T*, *MTHF-1298A>C*, *MTRR-66A>G*) у 130 здоровых

жительниц Забайкальского края в возрасте от 19 до 35 лет (средний возраст  $26,8 \pm 3,9$  года), планирующих беременность и не имевших в прошлом осложнений беременности, семейного или индивидуального анамнеза артериальной гипертензии, тромбозов и/или тромбоземболий. Все женщины дали добровольное информированное согласие на проведение генетического картирования и обработку полученных результатов.

При исследовании обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии, при этом установленное распределение генотипов и частоты мутантных аллелей *MTHFR-677T* и *MTHFR-1298C* во всех группах соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга (Таблица 22).

Таблица 22 – Генетический полиморфизм, ассоциированный с риском развития нарушений обмена гомоцистеина (фолатный цикл) у здоровых пациенток, планирующих беременность (n=130)

Исследуемые полиморфизмы	Генотип			Частота аллелей, P	
	1	2	3		
<i>MTHFR-677 C&gt;T</i>	CC	CT	TT	C	T
	70 (53,8%)	53 (40,8%)	7 (5,4%)	0,742	0,258
Уровень значимости (z-критерий)	$p_{1-2}=0,035^*$			$p=0,001^*$	
	$p_{2-3}=0,000^*$				
	$p_{1-3}=0,000^*$				
<i>MTHFR-1298A&gt;C</i>	AA	AC	CC	A	C
	60 (46,2%)	55 (42,3%)	15 (11,5%)	0,674	0,326
Уровень значимости (z-критерий)	$p_{1-2}=0,533$			$p=0,001^*$	
	$p_{2-3}=0,000^*$				
	$p_{1-3}=0,000^*$				
<i>MTRR-66A&gt;G</i>	AA	AG	GG	A	G
	36 (27,7%)	53 (40,8%)	41 (31,5%)	0,481	0,519
Уровень значимости (z-критерий)	$p_{1-2}=0,027^*$			$p=0,098$	
	$p_{2-3}=0,122$				
	$p_{1-3}=0,498$				

Примечание: \* различия статистически значимы



Установлено, что 94,6% молодых здоровых женщин имели нормальный аллель *MTHFR*-677С в гомо- либо гетерозиготном состоянии. В этой когорте преобладали носительницы нормального *MTHFR*-677СС 53,8% и гетерозиготного *MTHFR*-677СТ 40,8% генотипов. Мутантный аллель *MTHFR*-677Т в гомозиготном состоянии зарегистрирован с частотой 5,4%. Частота встречаемости мутантного генотипа *MTHFR*-677ТТ среди женщин, проживающих в Забайкалье, не отличалась от таковой у белого населения планеты: по данным современной популяционной генетики, его распространенность составляет от 5 до 12% [Баранов В.С., 2009; Постгеномные и нанотехнологические инновации: официальный сайт <http://www.pynny.ru/>]. Распространенность аллеля С была в 3,2 раза больше, чем аллеля Т: 0,742 vs 0,258 ( $p=0,001$ ).

Известно, что у носителей дикого аллеля Т полиморфизма гена *MTHFR*-677С>Т во время беременности развивается и очень быстро прогрессирует дефицит фолиевой кислоты, являясь триггером развития перинатальных и гестационных осложнений, таких как дефекты развития плода (незаращение нервной трубки, синдром Дауна, пороки сердечно-сосудистой системы), плацентарная недостаточность, задержка роста и антенатальная гибель плода, невынашивание, преэклампсия [Баранов В.С., 2009; Seremak-Mrozikiewicz A., 2013; Chen H. et al., 2016; Yang Y. et al., 2016; Al-Achkar W. et al., 2017; Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И., 2019].

Нормальный аллель *MTHFR*1298А обнаружен в гомо- либо гетерозиготном состоянии у 88,5% женщин. Частота встречаемости нормального генотипа *MTHFR*-1298АА составила 46,2%, гетерозиготного генотипа *MTHFR*-1298АС – 42,3%. Гомозиготных носительниц по мутантному аллелю *MTHFR*-1298СС выявлено значительно меньше – 11,5%, что соответствует общепопуляционной распространенности – от 3 до 13% [Баранов В.С., 2009; Постгеномные и нанотехнологические инновации: официальный сайт <http://www.pynny.ru/>]. Частота встречаемости аллеля С полиморфизма *MTHFR*-1298А>С была в 2,1 раза меньше, чем аллеля А: 0,326 vs 0,674 ( $p=0,001$ ). Носительство мутантного аллеля *MTHFR*-1298С беременной ассоциируется с повышенной частотой дефектов нервной трубки плода, синдромом потери плода во втором или третьем триместрах гестации [Баранов В.С., 2009; Seremak-Mrozikiewicz A., 2013; Chen H. et al., 2016; Yang Y. et al., 2016; Al-Achkar W. et al., 2017; Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И., 2019].

При оценке распространенности полиморфизма редуктазы метионинсинтазы *MTRR*-66А>G выявлено преобладание гетерозиготного (AG) и мутантного гомозиготного (GG) носительства над нормальным гомозиготным генотипом (AA): гетерозиготный генотип *MTRR*-66AG идентифицирован у 40,8% женщин, гомозиготный генотип *MTRR*-66АА – у 27,7%, мутантный генотип *MTRR*-66GG – у 31,5%. Частоты встречаемости аллелей G (0,519) и А (0,481) полиморфизма *MTRR*-A66G статистически значимо не отличались. Известно, что у

плодов от матерей-носительниц мутантного аллеля *MTRR-66G* гена метионинсинтазы редуктазы повышен риск дефектов развития нервной трубки, синдрома Дауна, а беременность чаще осложняется невынашиванием [Баранов В.С., 2009; Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И., 2019].

Сопоставляя полученные нами результаты с данными современной популяционной генетики, следует заключить, что величины распространенности гомозиготных мутантных генотипов *MTHFR-677TT* (5,4%) и *MTHFR-1298CC* (11,5%) полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы у здоровых молодых жительниц Забайкальского края не имеют значимых отличий от соответствующих общероссийских и мировых популяционных показателей [Баранов В.С., 2009; <http://www.pyunny.ru/>]. Равно как и среди населения планеты, в обследованной нами когорте с наибольшей частотой регистрируется генотип *MTHFR-1298AA* – 46,2%. По данным популяционной генетики, доминирующим является генотип *MTHFR-677CT* (56%) [<http://www.pyunny.ru/>], а преобладание носительниц нормального генотипа *MTHFR-677CC* (53,8%) в исследуемой нами субпопуляции объясняется тем, что в исследование были включены только соматически здоровые женщины.

Частота мутантного варианта генотипа *MTRR-66GG* в целевой исследуемой группе составила 31,5%, что в 1,3-2,1 раза превышает популяционные показатели 15-25%. При этом сохраняется общая закономерность и преобладающим генотипом является *MTRR-66A>G* (у жительниц Забайкалья 40,8%, в популяции – 40-50% [<http://www.pyunny.ru/>]).

Сочетание мутантных аллелей разных генов является важным аспектом прогнозирования вероятности развития перинатальных и акушерских осложнений, ассоциированных с нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла [Zetterberg H. et al., 2002; Bae J. et al., 2007; Brouns R. et al., 2008; Баранов В.С., 2009; Фролова Н.И. и др., 2015; Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И., 2019]. Так, по данным H. Zetterberg et al. (2002) и J. Bae et al. (2007), наличие сочетанного наследования гомозиготных генотипов *MTHFR-677TT* и *MTHFR-1298CC* у матери и у эмбриона повышает риск невынашивания почти в 14 раз. Мы обнаружили данное сочетание у одной из 130 обследованных женщин, планирующих беременность, что составило 0,8%. Ещё у одной пациентки выявлено мультигенное наследование *MTHFR-677TT* и *MTRR-66GG* (0,8%), которое, по заключению R. Brouns et al. (2008), ассоциируется с 3-х и 4-х кратным риском развития дефектов нервной трубки плода.

**Резюме.** Наши результаты продемонстрировали соответствующую общепопуляционным данным распространенность мутантных генотипов полиморфизма генов *MTHFR* в Забайкальском крае у молодых здоровых женщин, планирующих беременность (5,4% *MTHFR-*

677TT; 11,5% *MTHFR*-1298CC); при этом частота носительства *MTRR*-66GG (31,5%) в 1,2-2,1 раза превысила популяционные показатели (15-25%). Носительство сочетаний мутантных генотипов *MTHFR*-677TT и *MTHFR*-1298CC, *MTHFR*-677TT и *MTRR*-66GG,кратно повышающих риски преэклампсии, ПОНРП, невынашивания беременности и развития дефектов нервной трубки плода, обнаружены только у 0,8% обследованных. Обобщая полученные сведения, следует признать нецелесообразным и экономически необоснованным рутинный скрининг на полиморфизм генов *MTHFR*-677C>T, *MTHF*-1298A>C и *MTRR*-66A>G среди здоровых женщин, планирующих беременность. Для снижения рисков осложнений гестации и аномалий развития плода, начиная с этапа преконцепционной подготовки и в течение первого триместра гестации, все без исключения женщины должны обязательно принимать препараты фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/сутки, регламентированной приказом №572 МЗ РФ (2011 ред. 2016 г), рекомендациями ВОЗ (2015) и FIGO (2015).

#### **4.5.2. Прекоцепционное исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском тромбофилии и артериальной гипертензии**

Лидирующие места в выявленной нами структуре «near miss» и материнской летальности у пациенток молодого фертильного возраста заняли преэклампсия/эклампсия и ПОНРП. Ряд авторов показали наличие связи между этими осложнениями беременности и полиморфными вариантами генов фактора V Лейдена (*FVL*-1691G>A) и протромбина (*FII*-20210G>A) матери [Rodger M.A. et al., 2010; Helgadottir LB. et al., 2011; Vavrinková B. et al., 2012; Xi W. et al., 2014; Dłuski D. et al., 2018]. Взаимосвязь обнаружена также между мутантными аллелями полиморфизма генов ангиотензиногена *AGTRI*-1166A>C, и эндотелиальной синтазы окиси азота *NO3*-894G>C с возникновением преэклампсии [Benedetto C. et al., 2007; Глотов А.С. и др., 2012; Kuśmierska-Urban K. et al., 2013].

В связи с этим мы изучили распространенность этих молекулярно-генетических предикторов осложнений гестации у 130 здоровых женщин 19-35 лет, планирующих беременность.

В ходе исследования обнаружены все искомые аллельные варианты в гомо- и гетерозиготном состоянии, распределение генотипов которых соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (Таблица 23). В заявленной когорте пациенток нами не зарегистрировано гомозиготных генотипов по мутантному аллелю *FVL*-1691G>A и *FII*-20210G>A. Частота *FVL*-1691GG и *FVL*-1691GA составила: 99,2% и 0,8% соответственно. Среди обследуемых 98,5% были нормальными гомозиготными (20210GG), 1,5% гетерозиготными (20210GA) носителями полиморфизма *FII*-20210G>A. Показатели частоты встречаемости аллелей 20210A и 20210G

для мутации *FII-20210G>A* составили 0,992 и 0,008, соответственно. Таким образом, частота гетерозиготного носительства вариант *FVL-1691GA* 0,8% и *FII-20210GA* 1,5%, ассоциированных с риском тромбозов и репродуктивных нарушений, среди обследованных нами пациенток была в 3 раза меньше, чем популяционные показатели в Забайкалье – 2,5% и 4,5%, соответственно ( $p<0,05$ ) [Богданов И.Г. и др., 2007]. Данный факт закономерен, поскольку все женщины были соматически здоровы.

Таблица 23 – Частота аллелей и генотипов, ассоциированных с тромбофилией и артериальной гипертензией, у молодых женщин, планирующих беременность (n=130)

Исследуемые полиморфизмы	Генотип			Частота аллелей, P	
	1	2	3		
<b><i>FVL-1691G&gt;A</i></b>	<b>GG</b>	<b>GA</b>	<b>AA</b>	<b>G</b>	<b>A</b>
	129 (99,2)	1 (0,8)	0	0,996	0,004
Уровень значимости (z-критерий)	p <sub>1-2</sub> =0,000			p=0,001	
	p <sub>2-3</sub> =0,317				
	p <sub>1-3</sub> =0,000				
<b><i>FII-20210G&gt;A</i></b>	<b>GG</b>	<b>GA</b>	<b>AA</b>	<b>G</b>	<b>A</b>
	128 (98,5)	2 (1,5)	0	0,992	0,008
Уровень значимости (z-критерий)	p <sub>1-2</sub> =0,000			p=0,001	
	p <sub>2-3</sub> =0,156				
	p <sub>1-3</sub> =0,000				
<b><i>AGTRI-1166A&gt;C</i></b>	<b>AA</b>	<b>AC</b>	<b>CC</b>	<b>A</b>	<b>C</b>
	93 (71,5)	27 (20,8)	10 (7,7)	0,819	0,181
Уровень значимости (z-критерий)	p <sub>1-2</sub> =0,001			p=0,001	
	p <sub>2-3</sub> =0,003				
	p <sub>1-3</sub> =0,000				
<b><i>NO3-894G&gt;C</i></b>	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>G</b>	<b>C</b>
	75 (57,7)	42 (32,3)	13 (10,0)	0,739	0,261
Уровень значимости (z-критерий)	p <sub>1-2</sub> =0,000			p=0,001	
	p <sub>2-3</sub> =0,000				
	p <sub>1-3</sub> =0,000				

Примечание: \* – различия статистически значимы

1166A-аллель гена рецептора 1-го типа ангиотензиногена-2 в гомо- либо гетерозиготном состоянии идентифицирован у 92,3% пациенток. Частота встречаемости нормального генотипа *AGTR1*-1166AA составила 71,5%, гетерозиготного генотипа *AGTR1*-1166AC – 20,8%. Гомозиготных носительниц по мутантному аллелю *AGTR1*-1166CC, ассоциированному с артериальной гипертензией (АГ), выявлено лишь 7,7%, что статистически значимо отличается от показателя в европейских популяциях 21,5% ( $p < 0,05$ ) [<http://www.snpedia.com/index.php/SNPedia>] и объясняется, тем, что в исследование были включены лишь здоровые женщины без отягощенного личного и/или семейного анамнеза. В целом, распространенность мутантного аллеля *AGTR1*-1166C среди молодых здоровых жительниц Забайкальского края, планирующих беременность, соответствовала общепопуляционной – 0,181 [<http://www.pyunny.ru/>].

Активное участие окиси азота (NO) в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления позволяет рассматривать функционально-значимые полиморфизмы гена *eNOS* как возможные маркеры риска развития АГ, тяжелой преэклампсии, эклампсии [Benedetto C. et al., 2007; Баранов В.С., 2009; Мальцева Л.И., Павлова Т.В., 2011; Цахилова С.Г. и др., 2012, 2015; Фетисова И.Н. и др., 2014; Osol G. et al., 2017]. Проведенное нами прекоцепционное картирование на носительство полиморфизма гена *NO3*-894G>C показало, что 90% молодых здоровых женщин имели нормальный гомозиготный (894GG) или гетерозиготный (894GC) генотип заявленного полиморфизма эндотелиальной синтазы окиси азота. Распространенность нормального генотипа 894GG составила 57,7%, гетерозиготного генотипа 894GC – 32,3%. Гомозиготных носительниц по мутантному аллелю 894CC, связанному с риском АГ, идентифицировано значительно меньше 10,0%, чем в европеоидных популяциях (30-40%,  $p < 0,05$ ) [Benedetto C. et al., 2007; <http://www.pyunny.ru/>; <http://www.snpedia.com/index.php/SNPedia>], что обусловлено критериями включения в наше исследование. В целом частота встречаемости мутантного аллеля С полиморфизма G894C была в 2,8 раза меньше, чем аллеля G: 0,261 vs 0,739 ( $p = 0,001$ ; сильная связь  $V_{Крамера}$  0,478).

**Резюме.** Отсутствие мутантных гомозиготных генотипов *FVL*-1691AA и *FII*-20210AA, меньшие, чем в популяции, показатели встречаемости гетерозиготных генотипов *FVL*-1691GA (0,8%), *FII*-20210GA (1,5%) и мутантных генотипов *AGTR1*-1166CC (7,7%), *NO3*-894CC (10,0%), ассоциированных с риском осложнений беременности, позволяют 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 и/или венозных тромбозов/тромбоэмболий.

#### 4.6. Молекулярно-генетические предикторы рецидивирующих потерь в ранние сроки беременности

Повторные ранние самопроизвольные выкидыши являются распространенной причиной репродуктивных потерь потомства. Согласно результатам проведенного нами анализа (раздел 4.3) выкидыш в ранние сроки беременности являлся также распространенной причиной критических акушерских состояний и материнской летальности в группе пациенток 18-35 лет.

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 (группа невынашивания беременности – НБ). Малая численность данной группы обусловлена строгими критериями отбора: у всех пациенток были исключены антифосфолипидный синдром, генитальные инфекции, общие инфекционные заболевания (в том числе, обусловленные TORCH-агентами), аномалии развития и заболевания матки, эндокринные нарушения, как причины повторных ранних выкидышей [ESHRE, 2017; Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J., 2015; Акушерство. Национальное руководство, 2018]. Контрольную группу составили 50 женщин с нормальными родами, завершившимися рождением здорового ребенка, не имевших в прошлом спонтанных выкидышей, преждевременных родов, антенатальной гибели плода, преэклампсии/эклампсии и других акушерских осложнений. Средний возраст пациенток обеих групп варьировал от 21 до 35 лет, не имел значимых отличий и составил  $31,3 \pm 2,9$  лет (группа НБ,  $p > 0,05$ ) и  $31,0 \pm 3,3$  лет (группа контроля).

Распространенность заявленных генетических полиморфизмов изучена на основании общей и мультипликативной модели наследования. Распределение частот генотипов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-675-5G>4G* и их аллелей соответствовало закону Харди-Вайнберга (Таблицы 24, 25, 26).

Полученные нами результаты в целом подтвердили сведения современной литературы, что пациентки с повторными ранними потерями беременности чаще являются носителями гетерозиготного варианта гена *FVL-1691G>A* [Pasińska M. et al., 2012; Sergi C. et al., 2015; Kamali M. et al., 2018]. У этих пациенток значительно чаще, чем в группе контроля, мы идентифицировали гетерозиготный генотип *PAI-1-5G4G*: 72% vs 32% ( $\chi^2=0,001$ ) (Таблица 25).

Таблица 24 – Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df = 2)

Генотипы	Группа НБ* (n=50)	Группа контроля*(n=50)	$\chi^2$	p	ОШ (95% ДИ)
<b><i>FVL-1691G&gt;A</i></b>					
GG	0,940	0,980	1,04	0,59	0,32 (0,03–3,18)
GA	0,060	0,020			3,13 (0,31–31,14)
AA	0,000	0,000			1,00 (0,02–51,39)
<b><i>FH-20210G&gt;A</i></b>					
GG	0,960	1,000	2,04	0,36	0,19 (0,01–4,10)
GA	0,040	0,000			5,21 (0,24–111,24)
AA	0,000	0,000			1,00 (0,02–51,39)
<b><i>PAI-1-5G&gt;4G</i></b>					
5G/5G	0,020	0,220	18,80**	8,0E-5	0,07 (0,01–0,58)
5G/4G	0,720	0,320			5,46** (2,32–12,87)
4G/4G	0,260	0,460			0,41 (0,18–0,96)
<b><i>MTHFR-677C&gt;T</i></b>					
CC	0,340	0,440	3,11	0,21	0,66 (0,29–1,47)
CT	0,620	0,460			1,92 (0,86–4,25)
TT	0,040	0,100			0,38 (0,07–2,03)
<b><i>MTHFR-1298A&gt;C</i></b>					
AA	0,020	0,220	0,39	0,82	0,79 (0,36–1,72)
AC	0,720	0,320			1,28 (0,58–2,82)
CC	0,260	0,460			1,00 (0,24–4,24)

Примечание:

\* распределение соответствует закону Харди-Вайнберга

\*\* различия статистически значимы (p<0,05)

Таблица 25 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *PAI-1-5G4G*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C* в исследуемых группах\*

Генотипы /аллели**	Группа НБ (n=50), n (%)	Группа контроля (n=50) n (%)	$\chi^2$	$p\chi^2$	ОШ	95% ДИ
<b><i>FVL-1691G&gt;A</i></b>						
GG	47 (94%)	49 (98%)	0,26	0,610	0,32	0,03–3,18
GA	3 (6%)	1 (2%)	1,0	0,617	3,13	0,31–31,14
AA	0 (0%)	0 (0%)			1,00	0,02–51,39
G	97 (0,970)	99 (0,990)	1,02		0,33	0,03–3,19
A	3 (0,030)	1 (0,010)		0,31	3,06	0,31–29,95
<b><i>FII-20210G&gt;A</i></b>						
GG	48 (96%)	50 (100%)	0,51	0,475	0,19	0,01–4,10
GA	2 (4%)	0 (0%)	0,51	0,475	5,21	0,24–111,24
AA	0 (0%)	0 (0%)				
G	98 (0,980)	100 (1,000)	2,02	0,16	0,20	0,01–4,14
A	2 (0,020)	9 (0,000)			5,10	0,24–107,62
<b><i>PAI-1-5G&gt;4G</i></b>						
5G/5G	1 (2%)	11 (22%)	7,67#	0,006	0,07	0,01–0,58
5G/4G	36 (72%)	16 (32%)	14,46#	0,001	5,46#	2,32–12,87
4G/4G	13 (26%)	23 (46%)	3,52	0,061	0,41	0,18–0,96
5G	38 (0,380)	38 (0,38)	0,00	1,000	1,00	0,56–1,77
4G	62 (0,620)	62 (0,62)			1,00	0,56–1,77
<b><i>MTHFR-677C&gt;T</i></b>						
CC	17 (34%)	22 (44%)	0,67	0,412	0,66	0,29–1,47
CT	31 (62%)	23 (46%)	1,97	0,160	1,92	0,86–4,25
TT	2 (4%)	5 (10%)	0,61	0,433	0,38	0,07–2,03
C	65 (0,650)	67 (0,670)	0,09	0,77	0,91	0,51–1,64
T	35 (0,350)	33 (0,330)			1,09	0,61–1,96
<b><i>MTHFR-1298A&gt;C</i></b>						
AA	23 (46%)	26 (52%)	0,16	0,689	0,79	0,36–1,72
AC	23 (46%)	20 (40%)	0,16	0,686	1,28	0,58–2,82
CC	4 (8%)	4 (8%)	0,00	1,000	1,00	0,24–4,24
A	69 (0,690)	62 (0,620)	0,22	0,64	0,87	0,47–1,59
C	31 (0,310)	28 (0,280)			1,16	0,63–2,12

Примечание:

\* с учетом равновесия Харди-Вайнберга

\*\* мультипликативная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)

# различия статистически значимы



Не обнаружено статистически значимых различий в группах в частоте распространенности нормального генотипа *MTHFR-677CC*, гетерозиготного генотипа *MTHFR-677CT* и мутантного гомозиготного генотипа *MTHFR-677TT*. Аналогичная закономерность обнаружена для нормального генотипа *MTHFR-1298AA*, гетерозиготного генотипа *MTHFR-1298AC*, мутантного генотипа *MTHFR-1298CC*. В целом в обеих группах мутантный генотип *MTHFR-1298CC* выявлялся кратно реже, чем нормальный генотип *MTHFR-1298AA*: 8% vs 46% (группа НБ,  $p < 0,05$ ) и 8% vs 52% (группа контроля,  $p < 0,05$ ).

При анализе мультипликативной модели наследования не обнаружено ассоциации минорных аллелей полиморфизмов генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-675-5G>4G* с риском повторных выкидышей (Таблица 25). Из всех заявленных полиморфизмов статистически значимое увеличение риска НБ установлено только для гетерозиготного генотипа *PAI-1-5G4G* (ОШ=5,5; ДИ 2,3-12,8). Данная закономерность описана в мета-анализе X. Li et al. (2015), также показавшем взаимосвязь генетического полиморфизма *PAI-1 4G5G* с риском повторных ранних выкидышей ( $p = 0,0003$ ).

Исходя из представления, что сочетание нескольких генетических полиморфизмов, являющихся потенциальными предикторами заболевания, увеличивают риск его развития [Баранов В.С. и др., 2009; Kwon M. et al., 2018], на втором этапе исследования нами проведен анализ межгенных взаимодействий (Таблица 26).

Комбинации изучаемых полиморфизмов у женщин с НБ регистрировались в 2,4 раза чаще ( $p\chi^2 = 0,000$ ; сильная связь ВКрамера), что существенно увеличивало риск развития заболевания (ОШ=3,69; ДИ 1,52-8,97). Максимальный риск развития осложнения (ОШ=4,64; ДИ 1,55-13,84) выявлен для сочетания двух гетерозиготных вариантов минорных аллелей полиморфизма *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT* или *MTHFR-1298AC* или *FV-1691GA*, которые встречались в 3,4 раза чаще у женщин основной группы ( $p\chi^2 = 0,004$ ; средняя связь ВКрамера).

Наибольшая величина показателя относительного риска обнаружена при сочетании генотипов *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT* (ОШ=5,27; ДИ 1,1-25,7). Важной находкой явилось то, что комбинация генотипов *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* имела место только у пациенток с рецидивирующими ранними потерями беременности.

Таблица 26 – Комбинации генетических полиморфизмов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *PAI-1-5G4G*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C* у пациенток сравнимых групп

Частота и виды комбинации полиморфизмов	Группа НБ (n=50)	Группа контроля (n=50)	$\chi^2$ ; p	Критерий V Крамера, сила связи	ОШ (95% ДИ)	Стандартная ошибка ОШ (S)
	n (%)	n (%)				
<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)	0,453
<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)	0,558
<i>PAI-1-5G4G + MTHFR-677CT</i>	9 (18%)	2 (4%)	3,68; 0,055	0,224, средняя	5,27* (1,1-25,7)	0,810
<i>PAI-1-5G4G + MTHFR-1298AC</i>	7 (14%)	3 (6%)	3,07; 0,081	0,200, средняя	2,55 (0,62-10,49)	0,722
<i>PAI-1-5G4G + 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, незначительная	1,47 (0,43-4,97)	0,623
<i>PAI-1-5G4G + MTHFR-677CT + MTHFR-1298AC</i>	7 (14%)	5 (10%)	0,09; 0,758	0,062, незначительная	1,47 (0,43-4,97)	0,623

Примечание: \* различия статистически значимы (p<0,05)

**Закключение.** Полученные нами результаты подтверждают наличие синергического взаимодействия между полиморфными локусами генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-675-5G>4G* при повторных ранних выкидышах: комбинации двух гетерозиготных вариантов минорных аллелей повышают риск развития данного осложнения беременности. Сочетание генотипов *FV-1691GA* и *PAI-1-5G4G* может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора рецидивирующих ранних потерь беременности. Таким образом, при ведении пациенток с повторяющимися самопроизвольными выкидышами в ранние сроки гестации после исключения основных причин невынашивания [Адамян Л.В. и др. (РОАГ), 2016; ESHRE, 2017] целесообразно проводить типирование генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *PAI-1-675 5G>4G* и давать оценку не только идентифицированным генетическим полиморфизмам, но и их сочетаниям. Мы убеждены, что такой подход позволит повысить прогностическую точность генетического исследования.

#### **4.7. Факторы риска и предикторы тяжелой преэклампсии**

По результатам проведенного нами анализа, на первом месте в структуре причин КАС у пациенток молодого фертильного возраста находились преэклампсия/эклампсия (раздел 4.3). В свете достижений современной науки и практики ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения разных стран заключили, что при надлежащем подходе большинство неблагоприятных исходов предотвратимы [RCOG, 2010; Gillon T.E. et al., 2014; SOGC, 2014; Адамян Л.А. и др. (РОАГ), 2016; Ukah U.V. et al., 2018].

Согласно современным представлениям, наиболее распространенными факторами риска развития ПЭ являются: ПЭ в анамнезе, раннее начало ПЭ и преждевременные роды в сроке менее 34 недель в анамнезе, ПЭ больше чем в одной предшествующей беременности, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия, сахарный диабет 1 или 2 типа, хроническая гипертония, семейная история сердечно-сосудистых заболеваний, семейная история ПЭ (мать или сестра), возраст  $\geq 40$  лет, ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при первом посещении, чрезмерная прибавка веса во время беременности и другие [ВОЗ, 2011; RCOG, 2010, 2014; SOGC, 2014; Адамян Л.В. и др. (РОАГ), 2016].

В разделе 1.7. «Обзора литературы» показано, что в настоящее время не установлено специфических молекулярных и генетических маркеров преэклампсии. Однако, по мнению исследователей, необходимо продолжать поиск генетических маркеров и их комбинаций, ассоциированных с ПЭ [Цахилова С.Г. и др., 2017]. Это и послужило задачей следующего этапа нашего исследования.

##### **4.7.1. Молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии у женщин молодого фертильного возраста**

Полиморфизмы генов, участвующих в реакциях системы гемостаза, обмене фолатов, регуляции сосудистого тонуса и функции эндотелия, особенно привлекают внимание ученых для прогнозирования риска развития ПЭ [Радьков О.В. и др., 2012; Jebbink J. et al., 2012; Haram K. et al., 2014; Фролова Н.И. и др., 2015; Liao X. et al., 2015; Vamsi U.M. et al., 2016]. Современный подход к решению проблемы основан, во-первых, на представлении, что неаллельные гены могут взаимодействовать между собой, в результате чего при определенных сочетаниях генетических полиморфизмов могут меняться реализуемые ими эффекты [Moore J.H. et al., 2006; Баранов В.С., 2009]; во-вторых, на оценке комплексного влияния и генетических и внешних факторов [Баранов В.С., Баранова Е.В., 2012; Костюк С.А., 2016].

В связи с этим мы проанализировали частоту встречаемости полиморфизмов и комбинаций описанных в разделе 1.7 генов *ADD1-1378G>T*, *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *eNO3-786T>C*, *eNOS3-894G>C*, *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T* и дали оценку их ассоциации с риском развития тяжелой ПЭ.

Данное исследование проводилось на базе ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» г. Читы в течение 2014-2017 гг. Клиническую группу составили 100 пациенток с тяжелой преэклампсией (группа ПЭ), группу сравнения – 100 женщин с неосложненным течением гестации (контрольная группа), сопоставимых по возрасту, социальному статусу и паритету. Критерии включения в исследование: возраст матери от 20 до 35 лет, спонтанная одноплодная беременность, индекс массы тела  $\leq 35$  кг/м<sup>2</sup> в первом триместре гестации, отсутствие вредных привычек (курение, прием алкоголя или наркотических средств), экстрагенитальных заболеваний, семейной (мать или сестра) или индивидуальной истории ПЭ.

Диагноз тяжелой ПЭ основывался на критериях, предписанных в клинических рекомендациях РОАГ «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», утвержденных Минздравом России (2016), при наличии таких симптомов как: тяжелая АГ (АД сист.  $\geq 160$  мм рт.ст., АД диаст.  $\geq 110$  мм рт.ст.), протеинурия более 5 г/л в 24 часовой пробе мочи или  $> 3$  г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, а также одного или более критериев тяжелой ПЭ, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности (HELLP/ELLP)-синдром; устойчивые головные боли, рвота или другие церебральные или зрительные расстройства; олигурия  $< 500$  мл/сут, повышение уровня креатинина; отек диска зрительного нерва; повышение ферментов АлАТ, АсАТ, ЛДГ; тромбоцитопения и/или её прогрессирование; боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота и др. [Адамян Л.В. и др. (РОАГ), 2016].

Средний возраст женщин варьировал от 20 до 35 лет и не имел значимых различий в группах сравнения:  $31,1 \pm 3,9$  лет (группа контроля) и  $31,5 \pm 3,3$  лет (группа ПЭ,  $p > 0,05$ ).

Белок альфа-аддуцин найден в большинстве тканей, в частности, он регулирует внутриклеточную передачу сигнала в клетках почечных канальцев. Замещение триптофана на глицин в аминокислоте номер 460 (полиморфизм Gly460Trp) цитоскелета аддуцина увеличивает почечную реабсорбцию натрия и может быть вовлечено в патогенез развития преэклампсии [Haram K. et al., 2014]. Нами не установлено ассоциативной связи между полиморфизмом генов альфа-аддуцина и развитием ПЭ: в группах ПЭ и контроля частота носительства гетерозиготного (1378GT) и мутантного (1378TT) вариантов гена альфа-аддуцина не имела статистически значимых отличий ( $p\chi^2 > 0,05$ ) (Таблица 27).

Таблица 27 – Частота генетических полиморфизмов и частота аллелей в сравниваемых клинических группах

Генотипы/частоты аллелей	Группа тяжелой ПЭ (n=100), n(%)	Группа контроля (n=100), n(%)	$\chi^2$ ; p	Критерий V Крамера, сила связи	ОШ (95% ДИ)	Стандартная ошибка ОШ (S)
<b><i>ADD1-1378G&gt;T</i></b>						
GG	60 (60,0%)	68 (68,0%)	1,389; 0,239	0,083, незначительная	0,71 (0,395–1,26)	0,296
GT	32 (32,0%)	27 (27,0%)	0,601; 0,439	0,055, незначительная	1,27 (0,692–2,34)	0,311
TT	8 (8,0%)	5 (5,0%)	0,740; 0,390	0,061, незначительная	1,65 (0,52–5,24)	0,589
G	76 (0,760)	81,5 (0,815)	1,81	0,18	0,72 (0,44–1,16)	
T	24 (0,240)	18,5 (0,185)			1,39 (0,86–2,25)	
<b><i>AGT-704T&gt;C</i></b>						
TT	20 (20,0%)	21 (21,0%)	0,031; 0,861	0,012, незначительная	0,94 (0,47–1,87)	0,350
TC	55 (55,0%)	45 (45,0%)	2,000; 0,158	0,100, слабая	1,49 (0,86–2,61)	0,284
CC	25 (25,0%)	34 (34,0%)	1,947; 0,163	0,099, незначительная	0,65 (0,35–1,20)	0,313
T	47,5 (0,475)	43,5 (0,435)	0,65; 0,420	0,060, незначительная	1,18 (0,79–1,74)	
C	52,5 (0,525)	56,5 (0,565)			0,85 (0,57–1,26)	
<b><i>AGT-521C&gt;T</i></b>						
CC	70 (70,0%)	69 (69,0%)	0,024; 0,878	0,011, незначительная	1,05 (0,57–1,91)	0,307
CT	29 (29,0%)	19 (19,0%)	2,741; 0,098	0,117, слабая	1,74 (0,90–3,37)	0,337

TT	1 (1,0%)	12 (12,0%)	9,955*; 0,002	0,223, средняя	0,07 (0,01–0,58)	1,051
C	84,5 (0,845)	78,5 (0,785)	1,170; 0,280	0,076, несущественная	1,49 (0,90–2,49)	
T	15,5 (0,155)	21,5 (0,215)			0,67 (0,40–1,12)	
<b><i>AGTR1-1166A&gt;C</i></b>						
AA	64 (64,0%)	63 (63,0%)	0,022; 0,884	0,010, несущественная	1,04 (0,59–1,86)	0,294
AC	31 (31,0%)	37 (37,0%)	0,802; 0,371	0,063, несущественная	0,77 (0,43–1,38)	0,299
CC	5 (5,0%)	0 (0,0%)	5,128*; 0,024	0,160, слабая		
A	79,5 (0,795)	81,5 (0,815)	0,130; 0,719	0,025, несущественная	0,88 (0,54–1,44)	
C	20,5 (0,205)	18,5 (0,185)			1,14 (0,69–1,86)	
<b><i>AGTR2-1675G&gt;A</i></b>						
GG	28 (28,0%)	21 (21,0%)	1,325; 0,250	0,081, несущественная	1,44 (0,75–2,77)	0,332
GA	45 (45,0%)	47 (47,0%)	0,081; 0,777	0,020, несущественная	0,92 (0,53–1,61)	0,284
AA	27 (27,0%)	32 (32,0%)	0,601; 0,439	0,055, несущественная	0,79, 0,43–1,45	0,311
G	50,5 (0,505)	44,5 (0,445)	0,721; 0,396	0,060, несущественная	1,27, 0,86–1,89	
A	49,5 (0,495)	55,5 (0,555)			0,79 (0,53–1,16)	
<b><i>NO3-894G&gt;C</i></b>						
GG	62 (62,0%)	63 (63,0%)	0,021; 0,884	0,010, несущественная	0,96 (0,54–1,70)	0,292

GC	32 (32,0%)	33 (33,0%)	0,023; 0,880	0,011, несущественная	0,96 (0,53–1,73)	0,302
CC	6 (6,0%)	4 (4,0%)	0,421; 0,517	0,046, несущественная	1,53 (0,42–5,60)	0,662
G	78,0 (0,780)	79,5 (0,795)	0,121; 0,729	0,025, несущественная	0,91 (0,57–1,48)	
C	22,0 (0,220)	20,5 (0,205)			1,09 (0,68–1,77)	
<b>NO3-786T&gt;C</b>						
TT	34 (34,0%)	55 (55,0%)	8,928*; 0,003	0,211, средняя	0,42 (0,24–0,75)	0,291
TC	48 (48,0%)	45 (45,0%)	0,181; 0,671	0,030, несущественная	1,13 (0,65–1,97)	0,284
CC	18 (18,0%)	0 (0)	19,780*; 0,000	0,314, средняя		
T	58,0 (0,580)	77,5 (0,775)	8,228*; 0,005	0,203, средняя	0,40 (0,26–0,62)	
C	42,0 (0,480)	22,5 (0,225)			2,49 (1,61–3,85)	
<b>FVL-1691G&gt;A</b>						
GG	98 (98,0%)	100 (100,0%)	2,020; 0,156	0,101, слабая		
GA	2 (2,0%)	-	2,020; 0,156			
AA	-	-				
G	99,0 (0,990)	100,0 (1,000)	1,005; 0,317	0,071, несущественная	0,20 (0,01–4,15)	
A	1,0 (0,010)	0			5,05 (0,24–105,87)	
<b>FII-20210G&gt;A</b>						
GG	94 (94,0%)	96 (96,0%)	0,421; 0,517	0,046, несущественная	0,65 (0,18–2,39)	0,662
GA	6 (6,0%)	4 (4,0%)	0,421; 0,517	0,046, несущественная	1,53 (0,42–5,60)	0,662

AA	-	-				
G	97,0 (0,970)	98,0 (0,980)	0,205; 0,651	0,032, несущественная	0,66 (0,18–2,37)	
A	3,0 (0,030)	2,0 (0,020)			1,52 (0,42–5,45)	
<b><i>CYP11B2-304C&gt;T</i></b>						
CC	22 (22,0%)	18 (18,0%)	0,500; 0,480	0,050, несущественная	1,29 (0,64–2,58)	0,355
CT	48 (48,0%)	53 (53,0%)	0,500; 0,480	0,050, несущественная	0,69 (0,40–1,18)	0,278
TT	30 (30,0%)	29 (29,0%)	0,024; 0,877	0,011, несущественная	1,05 (0,57–1,93)	0,310
C	46,0 (0,460)	44,5 (0,445)	0,081; 0,777	0,020, несущественная	1,06 (0,72–1,58)	
T	54,0 (0,540)	55,5 (0,555)			0,94 (0,63–1,40)	
<b><i>GNB3-825C&gt;T</i></b>						
CC	55 (55,0%)	46 (46,0%)	1,620; 0,204	0,090, несущественная	1,44 (0,82–2,50)	0,284
CT	39 (39,0%)	50 (50,0%)	2,450; 0,118	0,111, слабая	0,64 (0,37–1,12)	0,286
TT	6 (6,0%)	4 (4,0%)	0,421; 0,517	0,045, несущественная	1,53 (0,42–5,60)	0,662
C	74,5 (0,745)	71 (0,710)	0,62; 0,43	0,045, несущественная	1,19 (0,77–1,85)	
T	25,5 (0,255)	29 (0,290)			0,84 (0,54–1,30)	

Примечание: \* различия статистически значимы



Ангиотензиноген является предшественником вазоактивных гормонов ангиотензина I и II. Генетические вариации гена ангиотензиногена (AGT) могут существенно влиять на концентрацию белка в плазме и на уровень других компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Из более тридцати полиморфных вариантов гена AGT наиболее изучены *AGT-704T>C* и *AGT-521C>T*, детерминирующие повышенный уровень экспрессии ангиотензиногена, что ряд авторов расценивает как фактор риска развития ПЭ [Радьков О.В. и др., 2012; Kuśmierska-Urban K. et al., 2013].

У пациенток групп сравнения не выявлено статистически значимых различий в частоте генотипов *AGT-704T>C* и повышенного риска развития ПЭ при гетерозиготном и мутантном генотипах (Таблица 27). Большинство женщин имели гетерозиготный вариант полиморфизма *AGT-704TC*: 55,0% – в группе ПЭ; 45,0% – при неосложненной гестации ( $p\chi^2=0,158$ ). Показатели частоты дикого аллеля С также не имели отличий (0,525 и 0,565, соответственно), однако в целом распространенность аллеля С гена *AGT-704T>C* была несколько выше, чем общепопуляционный показатель 41% [Баранов В.С., 2009; <http://www.pynny.ru/>].

Согласно нашим результатам, вероятность развития ПЭ при гетерозиготном генотипе *AGT-521CT* была низка. Заслуживает внимания, что мутантный гомозиготный вариант полиморфизма *AGT-521TT* выявлялся кратно реже у женщин с тяжелой ПЭ, чем в группе контроля: 1,0% vs 12,0% ( $p\chi^2=0,002$ ). Выявленный факт представляет большой научный интерес и требует дальнейшего изучения, поскольку в настоящее время появились работы, указывающие на взаимосвязь генов ангиотензин-конвертирующих ферментов и женского бесплодия [Al-Mutawa J., 2018].

Показатель распространенности гомозиготного состояния генотипа по мутантному аллелю *AGT-521TT* у женщин с физиологическим течением гестации полностью совпадает с показателями общепопуляционной статистики – 10-12% [<http://www.pynny.ru/>]. Мы не установили взаимосвязи между мутантным аллелем Т и развитием ПЭ (Таблица 27).

Основная биологическая роль гена рецептора 1-го типа ангиотензиногена-2 (*AGTR1*) заключается в регуляции артериального давления. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм, локализованный в 3'-нетранслирующем регионе гена, приводящий к замене в 1166 позиции А>С (rs5186) и ассоциированный с риском развития АГ [Баранов В.С., 2009].

У женщин сравниваемых групп не выявлено статистически значимых отличий в распространенности генотипов *AGTR1-1166AA* и *AGTR1-1166AC* (Таблица 27). Однако в группе неосложненного течения беременности не идентифицировано носительниц мутантного генотипа *AGTR1-1166CC*, в то время как 5,0% пациенток с ПЭ имели данный генотип ( $p\chi^2=0,024$ ; критерий V-Крамера 0,160 – слабая связь между мутантным генотипом *AGTR1-*

1166CC и развитием ПЭ). Частота встречаемости мутантного аллеля С не имела в группах значимых различий, а критерий V-Крамера 0,025 свидетельствовал об отсутствии связи с ПЭ.

Нами также не обнаружено отличий в распространенности полиморфизмов *AGTR2*-1675G>A и мутантного аллеля *AGTR2* 1675A у женщин исследуемых групп. Оценка ассоциативных связей не выявила повышенного риска развития ПЭ у гетерозиготных и мутантных носителей генотипа *AGTR2*-1675G>A.

Исследование полиморфизма *eNOS3*-894G>C, как возможного маркера риска развития тяжелой преэклампсии/эклампсии [Баранов В.С., 2009], показало, что большинство женщин в обеих группах имели нормальный гомозиготный генотип *eNOS3*-894GG: 62,0% (группа ПЭ) vs 63,0% (группа контроля,  $p\chi^2=0,884$ ). Не выявлено значимых различий в распространенности гетерозиготного *eNOS3*-894GC и мутантного *eNOS3*-894CC генотипов и не установлено ассоциации между данными полиморфизмами и развитием ПЭ (Таблица 27).

Выявлены статистически значимые отличия у женщин групп сравнения в распространенности полиморфизмов *eNO3*-786T>C и частоте встречаемости мутантных аллелей С. Так, у пациенток с ПЭ показатель частоты встречаемости нормального гомозиготного генотипа *eNO3*-786TT был ниже такового в группе с неосложненным течением гестации: 34,0% vs 55,0% ( $p\chi^2=0,003$ ), значение критерия V-Крамера 0,211 отражало связь средней силы. Мутантный генотип *eNO3*-786CC был идентифицирован только у пациенток с ПЭ – 18,0% vs 0%. Величина критерия V-Крамера 0,314 свидетельствовала о наличии связи средней силы между генотипом *eNO3*-786CC и развитием ПЭ. Мутантный аллель С встречался в 2,1 раза чаще у пациенток с ПЭ: 0,480 vs 0,225 ( $p\chi^2=0,005$ ) и продемонстрировал наличие связи средней силы (критерий V-Крамера 0,203) с развитием данного осложнения (Таблица 27).

Современные мета-анализы не исключают наличие ассоциативной связи преэклампсии с полиморфизмами генов тромбофилии – фактора V Лейдена *FVL*-169G>A и протромбина *FII*-20210G>A [Xi W. et al., 2014].

В последние годы показано, что в передаче сигналов от множества рецепторов с поверхности клетки важную роль выполняют гуанин связывающие белки (G-белки), которые экспрессируются во всех клетках организма. Полиморфизм *GNB3*-825C>T связывают с прекращением поступления сигналов в ядро клетки и нарушением гуморальной регуляции с последующими многочисленными эффектами в тканях, в том числе с вазоконстрикцией. Так, S.E. Neveen et al. (2016) выявили ассоциативную связь полиморфизма гена *GNB3*-825C>T с эндотелиальной дисфункцией при АГ. В исследовании В.В. Заварина и др. (2011) установлено синергическое взаимодействие между полиморфными локусами *GNB3*-825CT и *eNOS3*-786TC,

тогда как полиморфный локус NOS3/Glu298Asp оказывает независимый эффект в развитии АГ, а в случае ПЭ остается предметом дискуссий [Bahado-Singh R. et al., 2017].

В настоящее время внимание исследователей привлекают полиморфизмы гена, кодирующего фермент суперсемейства цитохрома P450 – белков, которые катализируют многие реакции, в т.ч. синтез альдостерона и 18-оксокортизола. Установлено, что полиморфизм С-344Т в CYP11B2 ассоциирован с возрастающими уровнями альдостерона и, в свою очередь, задержкой натрия и воды в организме [Moon J.Y. et al., 2014].

Изложенные факты обосновывают наш интерес к исследованию данных полиморфизмов: не обнаружив значимых взаимосвязей между генами-предикторами артериальной гипертензии и развитием преэклампсии, мы провели исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилией, системой цитохрома 11b2 CYP11B2 (С344Т) и гуанин-связывающего протеина GNB3 (С825Т).

Среди женщин обеих групп, включенных в исследование, нами не зарегистрировано носителей мутантных генотипов *FVL-1691AA* или *FII-20210AA*. Гетерозиготные варианты носительства *FVL-1691GA* выявлены только у пациенток с ПЭ. Нормальный гомозиготный генотип *FVL-1691GG* имели 98,0% пациенток с ПЭ и абсолютно все женщины группы контроля. Большинство матерей этих групп были носителями нормального гомозиготного генотипа *FII-20210GG* 94,0% и 96,0%, значительно меньшая доля имела гетерозиготный генотип *FII-20210GA* – 6,0% и 4,0%, соответственно ( $p\chi^2=0,517$ ) (Таблица 27).

Мы не обнаружили ассоциативной связи полиморфизмов *CYP11B2-304C>T* и *GNB3-825C>T* с ПЭ. Показатели ОШ, критерия ВКрамера не подтвердили, что эти генетические полиморфизмы могут претендовать на роль предикторов ПЭ, как об этом предположили В.В. Заварин и др. (2011), R. Bahado-Singh et al. (2017). Однако, исходя из действующего правила эффекта накопления генетических влияний, мы также придерживаемся мнения, что данные генетические полиморфизмы могут выступать в качестве промоутеров в реализации полиорганных нарушений и системной эндотелиальной дисфункции, которые присущи преэклампсии [Moon J.Y. et al., 2014; Ma L. et al., 2015; Bahado-Singh R. et al., 2017].

Известно, что важным аспектом прогнозирования вероятности развития перинатальных и акушерских осложнений является сочетание минорных аллелей разных генов. При этом гомозиготность по одному функционально неполноценному аллелю является фактором повышенного риска осложнений гестации, а присутствие двух и более неблагоприятных аллелей полиморфизма различных генов в гетерозиготном состоянии могут увеличить вероятность развития данного осложнения [Баранов В.С., 2009; Заварин В.В. и др., 2011; Al-Mutawa J., 2018].

Исходя из отрицательных результатов поиска полиморфизмов генов предрасположенности к ПЭ, мы предположили, что, возможно, причиной её развития у молодых соматически здоровых пациенток является именно сочетание неблагоприятных аллелей известных и описанных в литературе полиморфизмов. При оценке комбинаций заявленных полиморфизмов и риска развития ПЭ нами установлено, что у женщин с ПЭ в геноме чаще регистрируются комбинации потенциально предиктивных генотипов аллелей полиморфизма рассматриваемых генов сердечно-сосудистого риска ( $p\chi^2 < 0,001$ ;  $V$ Крамера 0,327), что увеличивает риск развития заболевания (ОШ=11,36; ДИ 3,31- 38,98) (Таблица 28).

Таблица 28 – Комбинации полиморфизмов в исследуемых группах беременных и относительный шанс развития тяжелой преэклампсии

Частота и виды комбинации полиморфизмов	Группа тяжелой ПЭ (n=100), n(%)	Группа контроля (n=100), n(%)	$\chi^2$ ; p	Критерий $V$ Крамера, сила связи	ОШ (95% ДИ)	Стандартная ошибка ОШ (S)
Всего комбинаций	26 (26%)	3 (3%)	21,34*; <0,001	0,327*, средняя	11,36* (3,31- 38,98)	0,629
2 гомозиготных варианта минорных аллелей	20 (20%)*	3 (3%)	14,198*; <0,001	0,266*, средняя	8,08* (2,32-28,19)	0,637
<i>ADD1</i> -1378ТТ + <i>AGT</i> -704СС	1 (1,0%)	0				
<i>AGT</i> -704СС + <i>eNOS3</i> -786СС	2 (2,0%)	0				
<i>AGT</i> -704СС + <i>AGTR1</i> -1166СС	1 (1,0%)	0				
<i>AGT</i> -704СС + <i>AGTR2</i> -1675АА	8 (8,0%)	3 (3,0%)	2,405; 0,121	0,110, слабая	2,81 (0,72-10,92)	0,692
<i>AGTR2</i> -1675АА + <i>eNOS3</i> -786СС	8 (8,0%)	0	8,333*; 0,004	0,204, средняя		
2 гомозиготных по минорному аллелю и 1 гетерозиготный вариант	2 (2%)	0				
<i>AGT</i> -704СС + <i>CYP11B2</i> -304ТТ + <i>FVL</i> -1691GA	1 (1,0%)	0				
<i>AGT</i> -704СС + <i>AGTR1</i> -1166СС + <i>FII</i> -20210GA	1 (1,0%)	0				

Таблица 28 (продолжение) – Комбинации полиморфизмов в исследуемых группах беременных и относительный шанс развития тяжелой преэклампсии						
3 гомозиготных варианта минорных аллелей	3 (3%)	0	3,046; 0,081	0,123, слабая		
<i>ADD1</i> -1378ТТ + <i>AGT</i> -704СС + <i>AGT</i> -521ТТ	1 (1,0%)	0				
<i>AGT</i> -704СС + <i>eNOS3</i> -786СС + <i>GNB3</i> -825ТТ	1 (1,0%)	0				
<i>AGTR1</i> -1166СС + <i>eNOS3</i> -786СС + <i>eNOS3</i> -894СС	1 (1,0%)	0				
4 гомозиготных варианта минорных аллелей	1 (1%)	0				
<i>AGTR1</i> -1166СС + <i>eNOS3</i> -786СС + <i>CYP11B2</i> -304ТТ + <i>FVL</i> -1691GA	1 (1,0%)	0				

Примечание: \* различия статистически значимы

**Резюме.** Оценивая полученные результаты с позиции выявления молекулярно-генетических предикторов тяжелой преэклампсии, мы заключаем, что важным аспектом прогнозирования является: 1) комбинация не менее двух мутантных аллелей генов-кандидатов артериальной гипертензии; 2) их сочетание с мутантным(и) геном(ами) альфа-адудина *ADD1*-1378ТТ, *GNB3*-825ТТ или цитохрома Р-450 (*CYP11B2*-304ТТ) и гетерозиготным носительством генов тромбофилии *FVL*-1691GA (фактор Лейдена) или *FII*-20210GA (протромбина).

#### 4.7.2. Системные и локальные инфекции при беременности как конфаундинг-факторы развития тяжелой преэклампсии

В предыдущем разделе показано, что мы не выявили статистически значимую ассоциативную связь генов *AGTR1*-1166СС и *NOS3*-894ТТ с ПЭ, как это обнаружили другие авторы [Радьков О.В. и др., 2012; Jebbink J. et al., 2012; Haram K. et al., 2014]. Учитывая взаимообусловленность генетических, эпигенетических и внешних влияний при развитии многофакторных заболеваний [Баранов В.С., Баранова Е.В., 2012; Ванюшин Б.Ф., 2013; Cazaly E. et al., 2019] и представление о роли инфекционных факторов в патогенезе ПЭ [Rustveld L.O. et al., 2008; Kell D.B. et al., 2016], на следующем этапе исследования мы проанализировали

ассоциацию острых инфекционных процессов, возникших при беременности, с риском тяжелой ПЭ у матерей-носителей полиморфизмов *AGTRI-1166CC* и *NOS3-894TT*.

Проведен ретроспективный анализ течения беременности у 50 пациенток с тяжелой ПЭ (основная группа) и 50 женщин с неосложненным течением гестации (группа сравнения), которые имели одноплодную беременность, были сопоставимы по социальному статусу, паритету и являлись носителями генетических полиморфизмов *AGTRI-1166CC*, *NOS3-894TT* или их сочетаний. Критерии исключения из исследования: возраст матери < 20 или > 35 лет, ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> в 1-ом триместре гестации, курение, прием алкоголя/наркотических средств, ЭГЗ, личный/семейный анамнез (мать или сестра) ПЭ, беременность после ЭКО, многоплодие.

Пациентки сравниваемых групп были сопоставимы по основным медико-биологическим характеристикам: возрасту (средний возраст в группе ПЭ  $31,5 \pm 3,3$  года, в группе сравнения –  $31,1 \pm 3,9$  лет,  $p=0,126$ ), ИМТ ( $23,6 \pm 4,2$  vs  $24,1 \pm 3,2$ ,  $p=0,093$ ), паритету (первородящих было 50 vs 44%,  $p\chi^2=0,687$ ; многорожавших не было), количеству в анамнезе родов (59 vs 56%,  $p\chi^2=0,687$ ), искусственных абортов (48 vs 41%,  $p\chi^2=0,688$ ), спонтанных выкидышей (28 vs 32%,  $p\chi^2=0,827$ ).

Острые инфекционно-воспалительные заболевания, перенесенные при беременности пациентками сравниваемых групп, представлены в Таблице 29. Полученные данные свидетельствуют, что у матерей с системными инфекционными процессами риск развития ПЭ был выше более чем в 11 раз (ОШ=49,6; ДИ 13,05-188,64) в сравнении с беременными, имевшими локальные инфекции нижнего отдела генитального тракта (ОШ=4,5; ДИ 1,49-6,71). При анализе отдельных нозологических форм заболеваний установлен высокий риск развития ПЭ при бессимптомной бактериурии (ОШ=17,0; ДИ 4,66-61,81) и гестационном пиелонефрите (ОШ=5,4; ДИ 1,69-10,54). Только в группе женщин с ПЭ в период гестации зарегистрированы такие серьезные инфекционные заболевания, как цитомегаловирусная инфекция и токсоплазмоз, по поводу которых пациентки получали системную терапию, назначенную врачом-инфекционистом.

Из локальных инфекционных процессов в исследуемых группах пациенток отмечены только острые вагиниты и цервициты, перенесенные во 2-3 триместре беременности, которые повышали риск развития тяжелой ПЭ (ОШ=4,5; ДИ 1,49-6,71). При этом максимальный риск развития ПЭ установлен для острого неспецифического бактериального вагинита, вызванного условно патогенной флорой (ОШ=6,7; ДИ 1,90-11,02). С 4-х-кратным увеличением риска ПЭ был ассоциирован острый кандидозный вульвовагинит (ОШ=4,3; ДИ 1,45-9,99). Нами не выявлено рисков развития тяжелой ПЭ у пациенток с цервицитами, ассоциированными с *U. parvum*, *U. species*, *U. urealyticum* (ОШ=1,23; ДИ 0,21-3,98). В то же время только у матерей с

тяжелой ПЭ зарегистрированы при беременности цервицит, вызванный *S. trachomatis*, острый трихомонадный цервикалит, бактериальный вагиноз (Таблица 29).

Таблица 29 – Структура, частота инфекционных заболеваний при беременности и риск развития преэклампсии, n (%)

Инфекции при беременности	Тяжелая ПЭ (основная группа), n=50	Группа сравнения, n=50	$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ
<b>Системные инфекции (всего)</b>	47 (94%)	7 (14%)	50,64*	0,001	49,6*	13,05-188,64
Бессимптомная бактериурия	26 (52%)	3 (6%)	25,7*	0,001	17,0*	4,66-61,8
Гестационный пиелонефрит	5 (10%)	1 (2%)	1,60	0,207	5,4*	1,69-10,54
Острые респираторные вирусные инфекции	14 (28%)	8 (16%)	1,46	0,228	2,0	0,71-4,59
Цитомегаловирусная инфекция	1 (2%)	0	-	-	-	
Токсоплазмоз	1 (2%)	0	-	-	-	
<b>Локальные инфекции нижнего отдела генитального тракта (всего)</b>	21 (42%)	7 (14%)	9,72*	0,003	4,5*	1,49-6,71
Острый неспецифический бактериальный вагинит (условно патогенные бактерии)	6 (12%)	1 (2%)	1,69	0,193	6,7*	1,90-11,02
Кандидозный вульвовагинит	4 (8%)	1 (2%)	0,84	0,359	4,3*	1,45-9,99
Цервицит, ассоциированный с <i>Ureaplasma species, urealyticum, parvum</i>	6 (12%)	5 (10%)	0,51	0,475	1,23	0,21-3,98
Бактериальный вагиноз	2 (4%)	0	0,51	0,475	-	-
Цервицит, ассоциированный с <i>Chlamydia trachomatis</i>	2 (4%)	0	-	-	-	-
Трихомонадный цервикалит	1 (2%)	0	-	-	-	-

Примечание: \* результаты статистически значимы

В целом результаты нашего исследования показали высокую частоту возникновения ПЭ у пациенток, имеющих генетическую предрасположенность к гипертензивным нарушениям (носительницы полиморфизмов генов AGTR1-1166CC и NOS3-894TT) и перенесших в период беременности инфекции органов мочевыделительной системы.

Нами установлено, что гестационный пиелонефрит повышает вероятность развития ПЭ в 17 раз, бессимптомная бактериурия – в 5,4 раза. Аналогичные результаты получены S.R. Easter et al. (2016), по данным которых, относительный риск развития ПЭ при инфекциях мочевыводящего тракта у беременных составил 5,29 (ДИ 3,54-7,89). Мы не обнаружили статистически значимого повышения риска возникновения ПЭ у женщин, имевших в период гестации ОРВИ (ОШ=2,0; ДИ 0,71-4,59), что согласуется с данными других исследователей [Minassian C. et al., 2013]. При этом следует особо отметить, что исследования на большой когорте пациенток (n=682) с гриппом A(H1N1)pdm09 показали, что среднетяжелая и тяжелая гриппозная инфекция у беременных повышает риск развития ПЭ в 11,2 раза [Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., 2015]. Противоречия этих двух исследований обусловлены существенной разнородностью клинических групп. В настоящем исследовании, во-первых, мы анализировали только случаи тяжелой ПЭ и только у беременных-носителей полиморфизмов генов артериальной гипертензии AGTR1-1166CC и NOS3-894TT; во-вторых, группа беременных, перенесших ОРВИ, была неоднородна по виду инфекционного агента и включала пациенток с гриппом A(H3N2), парагриппом, респираторным синцитиовирусом, метапневмовирусом.

**Резюме.** Полученные нами данные и сведения современной литературы свидетельствуют, что инфекционные заболевания при беременности являются значимым фактором риска развития тяжелой ПЭ у соматически здоровых матерей со спонтанной одноплодной беременностью, имеющих генетическую предрасположенность к гипертензивным осложнениям. Данная взаимообусловленность, на наш взгляд, может быть связана с развитием реакций системного воспалительного ответа, однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения патогенетических механизмов, лежащих в основе этой ассоциации.

С позиций полученных результатов в перспективе необходимо дать оценку клинической и экономической эффективности профилактики, ранней диагностики, адекватного лечения бактериальных, вирусных, паразитарных инфекций у беременных как мер снижения частоты тяжелой ПЭ и вызванных ею материнских и перинатальных осложнений и потерь.



#### **4.8. Характеристика факторов риска первичных венозных тромботических осложнений**

В практике современного врача акушера-гинеколога увеличивается частота венозных тромбозов, в том числе, осложненных тромбозом легочной артерии [Российские клинические рекомендации РОАГ, 2014; общества флебологов, 2015]. Согласно современным мета-анализам, отечественным и международным протоколам, значимыми факторами риска тромбозов являются: возраст старше 35 лет, курение, АФС, наследственные тромбофилии, ожирение, беременность, послеродовой период, хирургические операции, малоподвижный образ жизни (в том числе иммобилизация, связанная с госпитализацией), применение КОК и менопаузальной гормонотерапии [ESHRE Capri Workshop Group, 2013; Российские клинические рекомендации, 2014, 2015; Gourbil M. et al., 2014; Heit J.A., 2015].

В разделе 4.3 показано, что тромбоз явился причиной критических акушерских состояний у 8,34% пациенток в возрасте 18-35 лет, и у 12,5% в группе старше 35 лет. Отметим, что все пациентки молодого репродуктивного возраста были в категории «near miss», а старшей возрастной группы – в группе материнской летальности.

Исходя из задач исследования, мы дали характеристику факторам риска первичных венозных тромбозов и эмболий у женщин молодого детородного возраста, связанных с их репродуктивным поведением. В ретроспективное и проспективное исследование включено 106 женщин репродуктивного возраста, госпитализированных в лечебные учреждения г. Читы по поводу впервые возникших венозных тромбозов и эмболий. Пациентки были отобраны сплошным методом за период 2013-2017 гг. Основные критерии включения пациенток в исследование: возраст 18-35 лет; первый в жизни эпизод венозного тромбоза; отсутствие тяжелой соматической патологии. Во всех случаях дополнительно к специфической картине заболевания и повышенному уровню D-димера, диагноз тромбоза был подтвержден ультразвуковым дуплексным ангиосканированием, ТЭЛА – электро- и эхокардиографией, рентгенографией органов грудной клетки [Российские клинические рекомендации, 2015].

Средний возраст женщин составил  $30,8 \pm 3,1$  [18; 35] лет. Варикозное расширение вен нижних конечностей выявлено в 79,2% случаев, малоподвижный образ жизни – в 60,4%, использование КОК – в 43,4%, курение и ожирение – по 33,9%, отягощенный семейный анамнез по тромбозам/генетически подтвержденная тромбофилия – в 20,8%. 17,0% женщин были беременными, 7,5% находились в послеродовом периоде.

Среди верифицированных репродуктивных причин ВТЭО наибольший удельный вес составили осложнения, возникшие в период беременности или пуэперия или с началом использования КОК, – 67,9% (ОШ=4,48; ДИ 2,52-7,98). Прием КОК явился более значимым

триггером первичных ВТЭО (63,9%; ОШ=5,48; ДИ 2,74-11,00), чем беременность и послеродовой период (36,1 %; ОШ=0,18; ДИ 0,09-0,37;  $\chi^2=25,58$ ;  $p=0,001$ ).

ВТЭО на фоне КОК у всех пациенток развились в первые 4 месяца от начала приема препарата, что согласуется с данными экспертов о повышенной тромбоопасности КОК в течение первых 3-6 месяцев их использования [Position statement, SOGC, 2013].

Следует особо отметить, что у 95,7% ( $p<0,001$ ) женщин-пользователей КОК с первичными ВТЭО, нами выявлены ко-факторы риска тромбозов. Наиболее распространенным сопутствующим фактором риска ВТЭО была варикозная болезнь вен нижних конечностей – 39,1%, малоподвижный образ жизни – 34,8%, курение – 30,4%, ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) – 26,1%, наследственные тромбофилии и/или отягощенный семейный анамнез по тромбозам (у ближайших родственников) – 21,7% (Таблица 30).

Таблица 30 – Частота встречаемости ко-факторов риска первичных ВТЭО у пациенток, принимавших КОК (n=46)

Фактор риска/ Число факторов	Всего	
	n	%
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	18	39,1
Курение	14	30,4
Малоподвижный образ жизни	16	34,8
Наследственные тромбофилии	4	8,7
Семейный анамнез по тромбозам (у ближайших родственников)	6	13,0
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )	12	26,1
Прием КОК в течение первого года после родов	6	13,0
Заболевания органов эндокринной системы	6	13,0
- щитовидной железы с нарушением функции	5	
- пролактинома	1	
Итого ко-факторов риска без КОК	82	
Среднее число факторов риска на одну пациентку, кроме КОК	1,8 $\pm$ 0,1	
Общее число факторов риска (с КОК)	128	
Среднее общее число факторов риска на одну пациентку (с КОК)	2,8 $\pm$ 0,1	

Современные сведения литературы свидетельствуют, что применение КОК в течение первого года после родов существенно повышает риск ВТЭО [Petersen J.F. et al., 2014]. В исследуемой группе 13,0% женщин начали прием КОК через 3-6 месяцев после родов. Одна из

этих женщин в возрасте 26 лет погибла от массивной ТЭЛА (2,2% от всех пользователей КОК, 16,7% – от принимающих КОК в послеродовом периоде).

В последние годы получено большое количество доказательств, что эндокринопатии модулируют нарушения гемостатического баланса, при этом нарушения коагуляции и фибринолиза варьируют от легких лабораторных изменений до клинически серьезных тромботических событий [Squizzato A. et al., 2011; Wahlberg J. et al., 2013; Kyriakakis N. et al., 2015]. По нашим данным, у 13,0% женщин с первичными тромбозами, возникшими с началом приема КОК, имелись эндокринные заболевания (болезни щитовидной железы с нарушением функции – 8,7%, микропролактинома – 4,3%).

На одну пациентку с ВТЭО, возникшими при приеме КОК, в среднем пришлось  $2,8 \pm 0,1$  фактора риска тромбоза (Таблица 30). У 21,7% (10/46) женщин этой группы тромбоз илеофemorальных и подвздошных вен осложнился тромбозом легочной артерии. Их средний возраст составил  $32,0 \pm 2,1$  года [25; 35 лет], все они имели от 3 до 7 факторов риска (в среднем  $4,4 \pm 0,3$ ).

Среди молодых женщин, перенесших первый в жизни эпизод ВТЭО, доля беременных и находящихся послеродовом периоде составила 24,5% (уровень значимости  $p=0,001$ ). У 61,5% их женщин этой группы дополнительно выявлены от одного до трех акушерских факторов – преэклампсия, родоразрешение операцией кесарева сечения, гестационная и/или постгеморрагическая анемия [Клинические рекомендации РОАГ, 2014]. На одну беременную в среднем пришлось  $2,7 \pm 0,1$ , на родильницу –  $3,5 \pm 0,2$  ко-фактора риска тромбоза, а общее число факторов риска на одну женщину, включая беременность и пуэрперий, составило  $3,7 \pm 0,2$  и  $4,5 \pm 0,1$  соответственно. Общее среднее число факторов риска у женщин-матерей составило  $3,9 \pm 0,2$  (Таблица 31).

Наиболее распространенными фоновыми факторами риска тромбозов у беременных были курение и ожирение – по 44,4%. Второе по частоте встречаемости место заняли варикозная болезнь вен нижних конечностей, анемия средней степени тяжести, малоподвижный образ жизни, отягощенный семейный анамнез (тромбозы у близких родственников) – по 33,3%. Наследственные тромбофилии находились на третьем ранговом месте – их удельный вес составил 22,2%. С наименьшей частотой зарегистрированы преэклампсия и заболевания органов эндокринной системы (диффузный зоб с нарушением функции щитовидной железы) – по 11,1%.

Основными фоновыми факторами риска тромбозов у родильниц были кесарево сечение и варикозная болезнь вен нижних конечностей по 75,0%. Половина этих пациенток (50%) вели

малоподвижный образ жизни, страдали ожирением и анемией; каждая четвертая (25%) указала на отягощенный семейный анамнез по тромбозам.

Таблица 31 – Частота встречаемости ко-факторов риска первичных ВТЭО при беременности и в послеродовом периоде

Фактор риска/ Число факторов	Беременность (n=18)		Послеродовый период (n=8)		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	6	33,3	6	75	12	46,2
Курение	8	44,4	-		8	30,8
Малоподвижный образ жизни	6	33,3	4	50	10	38,5
Наследственные тромбофилии	4	22,2	-		4	15,4
Семейный анамнез по тромбозам (у ближайших родственников)	6	33,3	2	25	8	30,8
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )	8	44,4	4	50	12	46,2
Заболевания органов эндокринной системы	2	11,1	-		2	7,7
Преэклампсия	2	11,1	2	25	4	15,4
Кесарево сечение			6	75	6	23,1
Анемия	6	33,3	4	50	10	38,5
Итого ко-факторов риска (без/вместе с беременностью или послеродовым периодом)	48/66		28/36		76/102	
Среднее число ко-факторов риска на одну пациентку (без учета беременности/ послеродового периода)	2,7 $\pm$ 0,1		3,5 $\pm$ 0,2		2,9 $\pm$ 0,1	
Общее среднее число факторов риска на одну пациентку (вместе с беременностью/ послеродовым периодом)	3,7 $\pm$ 0,2		4,5 $\pm$ 0,1		3,9 $\pm$ 0,2	

**Заключение.** У женщин молодого фертильного возраста, не имеющих тяжелой соматической патологии и перенесших первичные ВТЭО на фоне начала приема КОК, при беременности или в послеродовом периоде, зарегистрирована высокая распространенность известных ко-факторов риска тромбозов. Подавляющее большинство пользователей КОК с ВТЭО (95,7%) имели дополнительные факторы риска, основными из них были курение,

ожирение, тромбофилия/отягощенный семейный анамнез по тромбозам. С этих позиций резервами снижения риска тромбозов у принимающих КОК следует считать: сбор личного и семейного анамнеза (тромбозы, акушерские факторы – преэклампсия, синдром потери плода, курение и др.), соблюдение критериев приемлемости контрацептивов и их рецептурный отпуск, обратная связь врача и пациентки, междисциплинарный подход у пациенток группы риска по ВТЭО.

Беременные и родильницы с тромбозами имели от 2 до 5 сопутствующих фактора риска ВТЭО, из которых 42,1% являются управляемыми (курение, ожирение, малоподвижный образ жизни, дисфункция щитовидной железы). Летальность от ВТЭО в исследуемой группе составила 0,94%. Данный исход мог быть предотвращен (самостоятельный прием КОК в течение первых 3 месяцев после родов), если бы пациентка получила компетентную информацию о гормональной контрацепции после родов.

Таким образом, необходимо не формально и своевременно информировать пациенток об индивидуальных рисках ВТЭО и мерах по их устранению или минимизации, которые надлежит начать с этапа прекоцепционной подготовки и продолжать в гестационном и послеродовом периодах [NICE, 2008; Karoshi M. et al., 2012; Клинические рекомендации РОАГ, 2014; Mason E. et al., 2014; Радзинский В.Е. и др., 2016]. Кроме того, пациенткам, планирующим беременность, необходимо проводить оценку риска тромбозов в динамике, начиная с прегравидарного этапа, затем при беременности и в послеродовом периоде [Клинические рекомендации РОАГ, 2014; Gourbil M. et al., 2015].

## ГЛАВА 5. ПУТИ МИНИМИЗАЦИИ РИСКА РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

### 5.1. Модели прогноза тяжелой преэклампсии и ПОНРП как ведущих причин критических акушерских состояний у пациенток молодого фертильного возраста

#### 5.1.1. Персонализированное прогнозирование развития тяжелой преэклампсии

Исходя из того, что преэклампсия явилась одной из ведущих причин КАС в группе женщин молодого фертильного возраста и в 56,25% случаев возникла у матерей изначально низкой степени акушерского риска (раздел 4.3), мы предприняли попытку определения наиболее информативных анамнестических, клинических и молекулярно-генетических предикторов развития данного осложнения беременности у соматически здоровых женщин 18-35 лет, не имеющих отягощенного акушерского анамнеза. Когортным, проспективным и ретроспективным исследованием выполнен анализ анамнестических и клинических данных и результатов исследований полиморфизмов генов-кандидатов преэклампсии у 100 пациенток с тяжелой ПЭ и 100 женщин с неосложненной беременностью, сопоставимых по возрасту, социальному статусу, паритету, анамнезу соматических заболеваний и не имеющих известных факторов риска ПЭ [Адамян Л.В. и др. (РОАГ), 2016], родоразрешенных в период с 2014 по 2017 гг. в ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр». Критерии включения в исследование представлены в разделе 4.7.1.

Таблица данных наблюдений включала следующие параметры: преэклампсия, курение, бактериурия, гестационный пиелонефрит, ОРВИ, ЦМВ, токсоплазмоз, острый неспецифический вагинит, острый вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, трихомониаз, наличие в цервикальных пробах уреоплазмы в титре  $>10^4$ , хламидий – дихотомические переменные (принимают два значения), полиморфизмы генов *ADD1-1378G>T*, *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *eNO3-786T>C*, *eNOS3-894G>C*, *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T* – ранговые переменные, какие роды – порядковая переменная, срок гестации и аборт в анамнезе – количественные переменные.

Сформированная база клинико-лабораторных показателей позволила образовать массив статистических данных (группа исследования и группа сравнения). На первом этапе работы построена матрица коэффициентов непараметрической корреляции (по Спирмену). Исследование матрицы выявило значимые (при уровне значимости  $p\text{-value}<0,05$ ) связи между исследуемыми независимыми переменными и зависимым признаком в уравнении – преэклампсией (Таблица 32).

Таблица 32 – Матрица независимых переменных, ассоциированных с тяжелой преэклампсией ( $p < 0,05$ ; Spearman's rank correlation rho)

Переменные	S*	p-value	rho
<i>AGTR2-1675AA + eNOS3-786CC</i>	195240	0,03939	-0,207424
Курение	310050	2,2e-16	-0,9174245
Аборты в анамнезе	123020	0,01709	0,2392317
Бактериурия	99199	7,757e-05	0,3865256
ОРВИ во 2-3 триместре гестации	120360	0,01065	0,255655
Острый вульвовагинит во 2-3 триместре гестации	121640	0,01342	0,247735

Примечание: \* статистически значимые коэффициенты непараметрической корреляции  
Спирмена

На следующем этапе проведены непараметрические тесты Краскела-Уоллиса межгрупповых различий по отношению к независимой переменной «тяжелая преэклампсия». В результате были выявлены значимые межгрупповые различия ПЭ по группам значений факторов *AGTR2-1675AA + eNOS3-786CC*, курение, бактериурия, ОРВИ, кандидоз при уровне значимости  $p < 0,05$  (Таблица 33).

Таблица 33 – Межгрупповые различия независимых переменных в тесте Краскела-Уоллиса по отношению к тяжелой преэклампсии ( $p < 0,05$ ; Kruskal-Wallis rank sum test)

Группирующий фактор	$\chi^2$ Краскела-Уоллиса *	df	p
<i>AGTR2-1675AA + eNOS3-786CC</i>	7,6382	2	0,02195
Курение	94,113	13	2,272e-14
Бактериурия	14,641	1	0,00013
ОРВИ во 2-3 триместре гестации	6,4052	1	0,01138
Острый вульвовагинит во 2-3 триместре гестации	6,0145	1	0,01419

Примечание: \* статистически значимые различия в тесте Краскела-Уоллиса

Далее использовали метод поэтапного включения и исключения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Были построены логистические

модели тяжелой ПЭ, в которых в качестве предикторов выступили в различных сочетаниях *AGTR2-1675AA* + *eNOS3-786CC*, курение, бактериурия, ОРВИ, острый вульвовагинит. Из множества моделей заслуживает внимания модель со следующими предикторами: бактериурия, ОРВИ, острый вульвовагинит во 2-3 триместре гестации.

В Таблицах 34 и 35 приведены данные остаточной девиации (аномалии) и коэффициенты построенной модели прогнозирования тяжелой ПЭ.

Таблица 34 – Данные остаточной девиации (аномалии) модели прогнозирования преэклампсии (Deviance Residuals)

Min	1Q	Median	3Q	Max
2,0409	-0,4910	-0,4910	0,5698	2,0859

Таблица 35 – Коэффициенты модели прогнозирования тяжелой преэклампсии (Coefficients)

Переменные (предикторы)	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка	Критерий Вальда Z value	Pr(> z ) (уровни значимости)
Константа (Intercept)	-2,0548	0,4750	-4,326	1,52e-05
Бактериурия	3,7907	0,7855	4,826	1,40e-06
ОРВИ во 2-3 триместре гестации	4,0044	1,1687	3,426	0,000611
Острый вульвовагинит во 2-3 триместре гестации	2,8658	0,6373	4,497	6,90e-06

Пусть  $x$ ,  $y$ ,  $a$  – фиктивные переменные, соответствующие ранговым переменным бактериурия, острый вульвовагинит во 2-3 триместре гестации, ОРВИ, тогда модель тяжелой преэклампсии можно представить в следующей форме:

$$\ln(p/(1-p)) = -2,0548 + 3,7907 * x + 2,8658 * y + 4,0044 * a,$$

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).

Итоговое уравнение вероятности развития тяжелой ПЭ приняло вид:

$$p = 1 / (1 + \exp(-z)), \text{ где:}$$

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

$$z = -2,0548 + 3,7907 * x + 2,8658 * y + 4,0044 * a$$



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.

В данной модели избыточность дисперсии не наблюдается, поскольку отношение остаточной девиации 86,196 к числу степеней свободы 95 меньше 1 (Таблица 36).

Таблица 36 – Девиации и степени свободы в модели прогнозирования тяжелой ПЭ

Вид девиации	Величина	Число степеней свободы
Нулевая девиация	137,152	98
Остаточная девиация	86,196	95

Из всех построенных логистических моделей со значимыми коэффициентами описываемая модель имеет наименьший информационный критерий Акаике АIC: 94,196. Следовательно, именно эту модель предпочтительнее использовать в целях прогноза тяжелой ПЭ. Очевидно, что в рамках рассматриваемой модели наибольший вклад в развитие этого осложнения вносят ОРВИ во 2-3 триместре гестации (4,0044), наименьший – острый вульвовагинит во 2-3 триместре гестации (3,7907).

Для построения прогностической модели использован метод линейной пошаговой регрессии, для определения диагностической ценности модели применен ROC-анализ (Receiver operating characteristic) [Реброва О.Ю., 2002; Ланг Т.А., 2011; Леонов В.П., интернет-ресурс]. На основе полученной модели была построена ROC-кривая [Hernandez-Orallo J., 2013] (Рисунок 32).

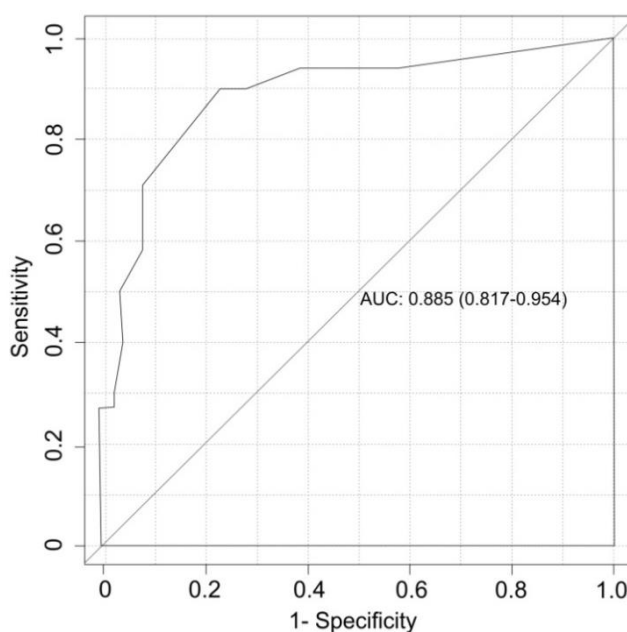


Рисунок 32 – ROC-анализ для оценки вероятности прогнозирования тяжелой преэклампсии по разработанной логистической модели

Как следует из Таблицы 37, пороговое значение функции в точке отсечения (cut-off) составило 0,54, в 89,58% случаев логистическая модель правильно предсказывает тяжелую ПЭ (чувствительность), и в 76,47% – правильно предсказывает отсутствие риска развития ПЭ (специфичность). Значение AUC (Area Under Curve – площадь под кривой) равно 0,885, что согласно экспертной шкале оценки характеризует качество логистического уравнения как «очень хорошее» [Hernandez-Orallo J., 2013]. Однако следует учитывать, что это сравнительная характеристика модели, а не абсолютная (из моделей качественнее та, у которой AUC больше).

Таблица 37 – Показатели чувствительности и специфичности модели прогноза тяжелой ПЭ

Порог (Threshold)	Чувствительность (Sensitivity)	Специфичность (Specificity)
0,5380444	0,8958333	0,7647059

Результаты расчетов, приведенных ниже, демонстрируют различный вклад предикторов в развитие тяжелой преэклампсии:

- при ОРВИ во 2-3 триместре беременности в отсутствие бактериурии и острого вульвовагинита вероятность ПЭ равна 0,875;
- при бактериурии и отсутствии прочих предикторов вероятность ПЭ равна 0,850;
- при остром вульвовагините, перенесенном во 2-3 триместре гестации, вероятность ПЭ равна 0,692;
- при сочетании предикторов ОРВИ во 2-3 триместре беременности, бактериурии, острого вульвовагинита вероятность ПЭ максимальна и составляет 0,9998;
- если ни один из перечисленных предикторов не зарегистрирован, то риск развития тяжелой ПЭ минимален и равен 0,11356.

Таким образом, методом логистического регрессионного анализа нами установлены значимые и доступные для применения в клинической практике предикторы зависимой переменной «тяжелая преэклампсия», которые, не требуя дополнительных вложений, открывают новые возможности прогнозирования этого грозного осложнения беременности, ассоциированного с высоким риском развития КАС у женщин молодого фертильного возраста (раздел 4.3), перинатальных заболеваний и потерь. Внедрение указанных предикторов в практическую деятельность позволит выделять пациенток в группу риска тяжелой ПЭ и в динамике персонализированно мониторить клиничко-лабораторные показатели, являющиеся ранними признаками развития осложнения.

### 5.1.2 Модель прогноза ПОНРП как ведущей причины критических акушерских состояний у пациенток молодого фертильного возраста

Согласно проведенному анализу причин КАС у пациенток 18-35 лет, ПОНРП в сроки 24-39 недель занимала второе ранговое место после ПЭ среди ведущих причин «near miss» и 64,2% случаев возникла у беременных исходно низкой степени акушерского риска (раздел 4.3). Современные исследования свидетельствуют, что в 24% случаев причина преждевременной отслойки плаценты остается невыясненной [Li Y et al., 2019].

В связи с этим, мы поставили задачу построения модели прогнозирования ПОНРП, для чего были проанализированы клиничко-анамнестические и лабораторные данные 112 соматически здоровых пациенток раннего фертильного возраста с подтвержденной ПОНРП в сроки 24-39 недель, родоразрешенных за период 2012-2015 гг. в ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» г. Читы. Диагноз «ПОНРП» основывался на клиничко-анамнестических данных, УЗИ с доплерографией и во всех случаях был верифицирован после родов визуально и подтвержден патоморфологическим исследованием.

Исследование матрицы коэффициентов непараметрической корреляции и сравнение по модулю коэффициентов для предикторов, вошедших в уравнение, позволило выделить девять значимых признаков, взаимосвязанных с зависимой переменной «ПОНРП» (Таблица 38).

Наибольший вклад в зависимую переменную «ПОНРП» продемонстрировали независимые предикторы «задержка роста плода» (критерий Вальда 13,143,  $p=0,001$ ) и «плацентарные нарушения» (критерий Вальда 9,629,  $p=0,002$ ). Предиктор «плацентарные нарушения» означал структурные изменения плаценты и признаки ее несоответствия гестационному сроку по данным УЗИ, а также нарушения маточно-плацентарного кровотока по данным УЗДГ. Практически одинаково предопределяли развитие отслойки плаценты факторы «плод мужского пола», «преэклампсия», «сочетание генотипов *PAI-1-5G4G/FV-1691GA* или *PAI-1-5G4G/MTHFR-677CT*» (критерий Вальда 6,158-6,965,  $p=0,002-0,013$ ). Далее в порядке ранжирования следовали «патология амниона» (критерий Вальда 4,497,  $p=0,034$ ) и «инфекционные процессы при беременности» (критерий Вальда 4,277,  $p=0,039$ ). Отметим, что переменная «патология амниона» включала и многоводие и маловодие, а критериями отнесения в группу «инфекционные процессы при беременности» были системные и/или локальные инфекционно-воспалительные процессы при беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек с безводным промежутком более 12 часов.

Таблица 38 – Параметры уравнений логистического регрессионного анализа для зависимой переменной «преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты»

№	Переменные (предикторы)	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка	Критерий Вальда $\chi^2$	p ( $\chi^2$ )	SE
	Константа (Intercept)	-2,967	0,931	10,155	0,001**	
1	Сочетание генотипов PAI-1-5G4G и FV-1691GA	-0,459	0,179	6,613	0,010**	-0,295
2	Сочетание генотипов PAI-1-5G4G и MTHFR-677CT	0,204	0,081	6,158	0,013*	0,401
3	Задержка роста плода	1,538	0,424	13,143	0,000***	0,601
4	Плацентарные нарушения (УЗИ, доплер)	1,843	0,594	9,629	0,002**	0,509
5	Плод мужского пола	-1,525	0,578	6,965	0,008**	-0,419
6	Преэклампсия	-1,696	0,651	6,779	0,009**	-0,412
7	Патология амниона	-1,605	0,757	4,497	0,034*	-0,316
8	Инфекционные процессы при беременности	1,227	0,593	4,277	0,039*	0,319
9	Табакокурение	-0,949	0,477	3,963	0,047*	-0,255

Примечание: значимость (p) \*\*\* – <0,001, \*\* – <0,01, \* – <0,05

Процент конкордантности = 82,0. Коэффициент Somers' D = 0,64

На основании значимости вышеизложенных параметров построена математическая модель, основанная на методе логистической регрессии, и разработан способ прогнозирования вероятности развития ПОНРП по уравнению:

$$p = 1 / 1 + \exp(-\beta), \text{ где}$$

$$\beta = \beta_0 + \beta_1 * x_1 + \beta_2 * x_2 + \dots \beta_9 * x_9, \text{ где}$$

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

В результате выполненного анализа переменных факторов риска развития с зависимой переменной «ПОНРП» построена ROC-кривая (Рисунок 33). Величина процента согласия (Percent Concordant) по уравнению логистической регрессии составила 82%, что отражает правильность выбора модели. Показатель коэффициента Д-Зоммера составил 0,64 и свидетельствует о наличии сильной связи исследуемых переменных. Показатель AUC, выражающий численное значение клинической значимости построенной модели, составил

0,836 и характеризовал по экспертной шкале качество модели как «очень хорошее» [Hernandez-Orallo J., 2013]. Чувствительность используемой логистической функции, определяемая как доля правильно предсказанных случаев ПОНРП, составила 77,42%. Специфичность модели, соответствующая доле верных прогнозов об отсутствии ПОНРП, составила 82,64%.

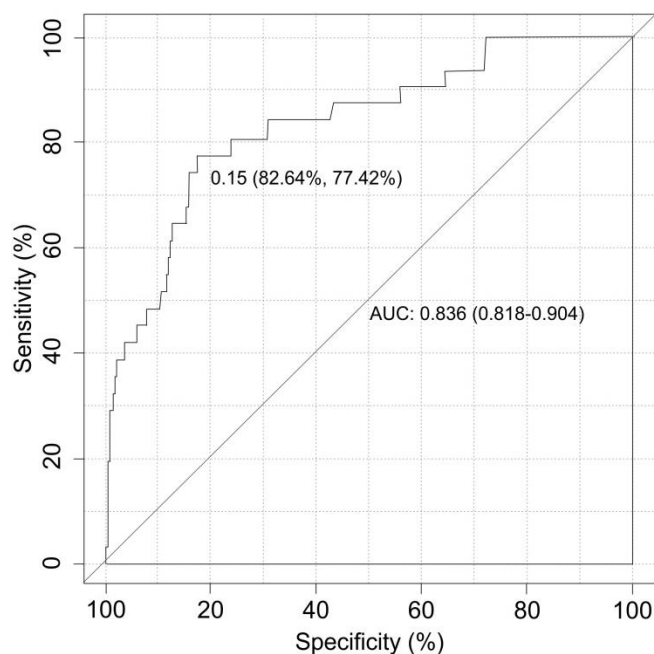


Рисунок 33 – ROC-анализ для оценки вероятности прогнозирования ПОНРП по разработанной логистической модели

Таким образом, используя метод логистического регрессионного анализа, мы установили значимые клинико-лабораторные предикторы зависимой переменной «преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты» в сроки 24-39 недель гестации. ROC-анализ определил высокую специфичность (82,64%) и чувствительность (77,42%) построенной модели, а оценка величин интегральных показателей их прогностической эффективности ( $AUC=0,836$ ) по экспертной шкале свидетельствует о хорошем качестве модели. Высокая информативность предложенных предикторов открывает перспективы их использования в клинической практике для персонализированного прогнозирования риска развития ПОНРП, представляющей серьезную угрозу для матери и её потомства.

**Резюме.** Обобщая результаты собственных исследований и сведения литературы, мы заключаем, что поиск клинических предикторов и молекулярных маркеров предрасположенности к осложнениям беременности является перспективным направлением современных исследований в биологии человека и медицине и по праву находится в фокусе повышенного внимания. Выявленные нами взаимосвязи и построенные математические модели прогнозирования тяжелой преэклампсии и ПОНРП вносят, на наш взгляд, определенный вклад

в повышение качества оценки индивидуального риска беременной и позволяют повысить информативность персональных прогностических критериев этих осложнений беременности, сопряженных с риском критических акушерских состояний, материнских и плодовых репродуктивных потерь.

## **5.2. Пути повышения безопасности медикаментозного прерывания беременности**

Проблема нежеланной беременности нередко возникает в жизни женщин молодого репродуктивного возраста. В разделе 3.3 показано, что 5,7% пациенток 18-35 лет впервые обращаются к акушеру-гинекологу первичной медико-санитарной помощи по поводу прерывания нежеланной беременности, а в структуре причин их госпитализаций в гинекологический стационар 8,9% составляют осложнения аборт. Осложнения абортов стабильно вносят вклад в формирование показателей «near miss» и материнской летальности. Так в 2014-2018 гг в Забайкальском крае удельный вес абортов, начатых вне лечебного учреждения, у женщин 18-35 лет в 2,0 раза превысил таковой в группе старше 35 лет и составил в структуре материнской летальности 25% vs 12,5% ( $\chi^2$ МакНемара<0,001) (раздел 4.3).

По данным ВОЗ (2012), аборт стабильно занимает лидирующие места в структуре материнской смертности в мире. В связи с этим современные стратегии прерывания нежеланной беременности направлены на переход от инструментальных методов к медикаментозным. Для минимизации побочных эффектов и осложнений фармакологического аборта совершенствуются его схемы: так, в настоящее время рекомендовано использовать Мифепристон в дозе 200 мг, вместо 600 мг, используемых ранее [WHO. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems, 2012]. В региональных клинических протоколах проведения медикаментозного аборта, утвержденных Министром Здравоохранения Забайкальского края от 8.10.2012 г. [Белокриницкая Т.Е. и др., 2012], клинических рекомендациях РОАГ «Медикаментозный аборт», утвержденных информационным письмом МЗ РФ 2015 года, была предписана схема ВОЗ, описанная в 2000 г и рекомендованная в протоколе ВОЗ 2012 года [ВОЗ, 2000; 2012]. Однако у данного метода имелось достаточно много оппонентов, в связи с чем, мы провели сравнительное исследование для оценки эффективности и осложнений медикаментозного прерывания беременности ранних сроков (до 63 дней аменореи) с использованием 200 мг и 600 мг Мифепристона в комбинации с Мизопростолом (400 мкг).

В проспективное исследование вошли 1728 женщин 18-35 лет, отобранных сплошным методом, обратившихся в период 2012-2013 гг в женские консультации г. Читы и ООО Медицинский Центр «Здоровье плюс» г. Читы (директор И.А. Белокриницкая) по поводу

нежелательной беременности с целью ее прерывания в ранние сроки (срок аменореи до 63 дней). Перед проведением процедуры медикаментозного аборта всем женщинам выполнены УЗИ для подтверждения факта наличия маточной беременности и лабораторные исследования, регламентированные приказами МЗ РФ. Во всех случаях фармакологический аборт выполнен при наличии добровольного информированного согласия пациентки.

В группу 1 вошли 908 женщин, которым беременность была прервана с использованием 3 таблеток (600 мг) мифепристона. Группу 2 составили 820 пациенток, медикаментозный аборт которым выполнен 1 таблеткой (200 мг) мифепристона. Через 24-48 часов после приема мифепристона пациентки обеих групп получали 400 мкг мизопростола под язык. Контрольное УЗИ для подтверждения завершения беременности выполнялось в среднем на 13-14 сутки после приема мизопростола.

Пациентки 1-ой и 2-ой клинических групп были сопоставимы по возрасту ( $27,2\pm 3,7$  vs  $29,8\pm 3,5$  лет), возрасту менархе ( $13,2\pm 0,4$  vs  $13,6\pm 0,7$  лет), и коитархе ( $17,4\pm 1,5$  vs  $18,2\pm 1,7$  лет), количеству беременностей ( $2,5\pm 0,9$  vs  $2,7\pm 0,9$ ), родов ( $1,1\pm 0,1$  vs  $1,2\pm 0,1$ ), медикаментозных ( $0,06\pm 0,01$  vs  $0,07\pm 0,01$ ) и хирургических абортов (по  $1,0\pm 0,2$ ), выкидышей в 1 триместре гестации (по  $0,11\pm 0,02$ ) (все  $p>0,05$ ).

Срок беременности в обеих группах был так же сопоставим и колебался от 4 до 9 недель: до 6 недель (42 дня) 88% (799/908) vs 89,63% (735/820,  $\chi^2=1,161$ ,  $p=0,282$ ); до 9 недель (63 дня) – 12% (109/908) vs 10,37% (85/820,  $\chi^2=1,161$ ,  $p=0,282$ ).

Начало кровянистых выделений, объем кровопотери, интенсивность болевого синдрома и другие особенности оценивались ретроспективно во время контрольного визита или при внеочередном обращении пациентки в случае возникновения осложнений. Перед проведением медикаментозно аборта все женщины были проинструктированы о возможности и видах побочных эффектов или осложнений. Также им была предоставлена информация о симптомах, требующих срочного обращения к врачу.

Общее число зарегистрированных побочных эффектов было в 1,24 раза больше при приеме 600 мг мифепристона: 85,79% vs 69,39% ( $p\chi^2<0,001$ ) (Таблица 39). Относительный шанс развития побочных реакций на фоне приема препаратов для прерывания беременности был статистически значимо выше в 1-ой группе пациенток (600 мг мифепристона), чем во 2-ой (200 мг мифепристона) (ОШ=1,54; 95% ДИ 1,27–1,88).

Таблица 39 – Частота и относительный шанс развития побочных реакций при проведении медикаментозного аборта (n=1728)

Клинические симптомы	1 группа (3 таблетки) n=908		2 группа (1 таблетка) n=820		ОШ (95% ДИ)	$\chi^2$ ; p	Критерий VKрамера, сила связи
	n	%	n	%			
<b>Всего зарегистрировано побочных эффектов</b>	<b>779</b>	<b>85,79</b>	<b>569</b>	<b>69,39</b>	<b>2,66*</b> <b>(2,10–3,38)</b>	<b>69,28**;</b> <b>&lt;0,001</b>	<b>0,198,</b> <b>слабая</b>
Тошнота	382	42,07	255	31,10	1,61* (1,32–1,96)	67,58**; <0,001	0,114, слабая
Рвота	31	3,41	19	2,32	1,49 (0,84–2,66)	1,85; 0,175	0,032, несущ.
Боли	238	26,21	219	26,71	0,98 (0,79–1,21)	0,06; 0,816	0,006, несущ.
Кровянистые выделения после или на фоне приема мифепристона	69	7,60	32	3,90	2,03* (1,32–3,11)	10,70**; 0,002	0,079, несущ.
Головокружение	48	5,29	35	4,27	1,25 (0,80–1,96)	0,98; 0,324	0,024, несущ.
Чувство жара	8	0,88	7	0,85	1,03 (0,37–2,86)	0,004; 0,952	0,001, несущ.
Лихорадка	3	0,33	2	0,24	1,36 (0,226–8,14)	0,11, 0,739	0,008 несущ.
<b>Всего пациенток с жалобами</b>	<b>601</b>	<b>66,19</b>	<b>458</b>	<b>55,85</b>	<b>1,54*</b> <b>(1,27–1,88)</b>	<b>19,40**;</b> <b>0,001</b>	<b>0,106,</b> <b>слабая</b>
1 симптом	413	45,49	317	38,66	0,98 (0,75–1,27)	8,23**; 0,005	0,005, несущ.
2 симптома и более	188	20,71	141	17,20	1,02 (0,79–1,33)	3,44, 0,064	0,005, несущ.

Примечания:

\* значимая сила связи между воздействием и побочным эффектом (p<0,05)

\*\* различия статистически значимы по критерию Хи-квадрат (p<0,05).



Экспульсия плодного яйца произошла у равного числа пациенток групп сравнения: у 99,34% (902/908) в 1-ой группе (600 мг мифепристона) и 99,88% – во 2-ой группе (200 мг мифепристона) (819/820,  $\chi^2=0,079$ ,  $p>0,05$ ). По данным А. Šeřčíková et al. (2017), эффективность медикаментозного аборта в сроки до 9 недель беременности варьирует от 93,79% до 98%, при этом наименьшая эффективность выявлена при дозе мифепристона 600 мг.

В зарубежной литературе отмечается, что при оральном приеме 400 мкг мизопростола при увеличении срока беременности (аменорея 56-63 дня) происходит некоторое снижение эффективности методики, в связи с чем, в настоящее время рекомендуется доза мизопростола 800 мкг вагинально или под язык при сроках более 49 дней аменореи [Сухих Г.Т. и др. (РОАГ), 2015]. Мы не выявили такой зависимости и достигнутый эффект оказался высоким только при изменении орального пути введения препарата на сублингвальный с учетом его фармакокинетики без увеличения дозы, что совпадает с результатами отечественных [Дикке Г.Б., Кутуева Ф.Р., 2012] и иностранных авторов [Boersma A.A. et al., 2011; Winikoff B. et al., 2012].

Сроки экспульсии плодного яйца в 1-ой и 2-ой клинических группах не имели статистически значимых отличий (все  $p\chi^2>0,05$ ). У большей части пациенток аборт произошёл в первые сутки после приема мизопростола (67,85% vs 71,67%,  $p\chi^2=0,251$ ) (Рисунок 34).

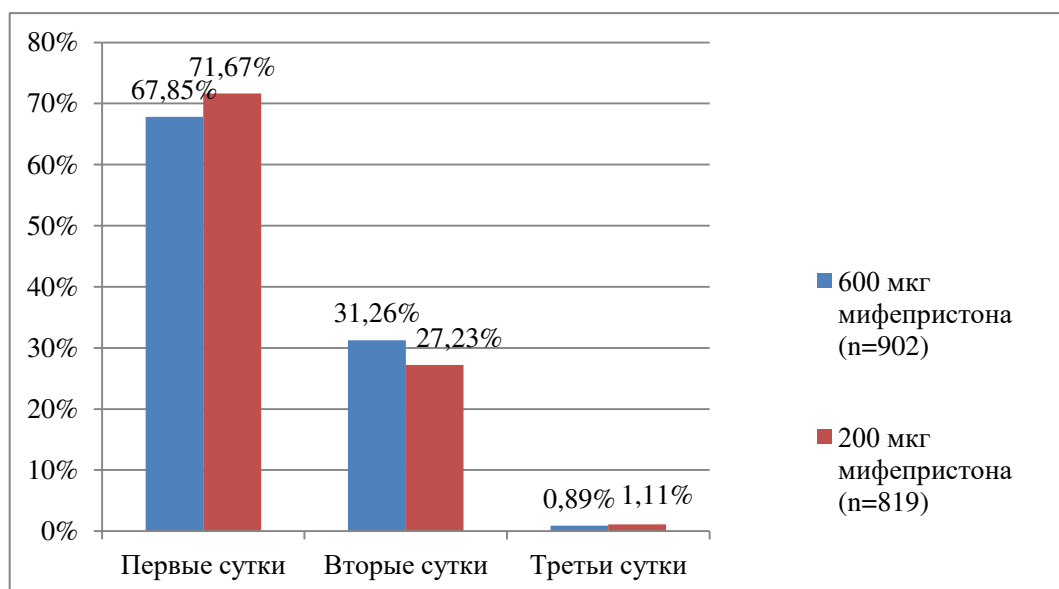


Рисунок 34 – Сроки экспульсии плодного яйца у пациенток групп сравнения (n=1721)

Общая частота и относительный риск осложнений медикаментозного аборта не имели статистически значимых различий у пациенток, получивших 600 и 200 мг мифепристона (Таблица 40). У женщин 1-ой группы в 5,5 раза чаще отмечено прогрессирование беременности 0,66% vs 0,12% ( $p\chi^2>0,05$ ). При анализе анамнеза пациенток установлено, что все они имели в

прошлом неразвивающиеся беременности в ранние сроки, что может быть расценено, как фактор риска хронического эндометрита, который, как известно, сопровождается нарушением рецепции эндометрия [Kitaya K. et al., 2014; Радзинский В.Е. (ред), 2016].

Таблица 40 – Частота и относительный шанс развития осложнений при проведении медикаментозного аборта (n=1728)

Осложнения	1 группа (3 таблетки) n=908		2 группа (1 таблетка) n=820		ОШ (95% ДИ)	$\chi^2$ ; p	Критерий V-Крамера, сила связи
	n	%	n	%			
Прогрессирующая беременность	6	0,66	1	0,12	5,45 (0,65–45,35)	3,10; 0,079	0,042, несущественная
Кровотечения, потребовавшие лечебных мероприятий	9	0,99	5	0,61	1,63 (0,55–4,89)	0,78; 0,378	0,021, несущественная
Остатки плодного яйца	6	0,66	11	1,34	0,49 (0,18–1,33)	2,05; 0,153	0,034, несущественная
<b>Всего</b>	21	2,31	17	2,07	1,12 (0,59–2,14)	0,12; 0,735	0,008, несущественная

Обильные кровотечения отмечены у равного количества пациенток групп сравнения (0,99% vs 0,61%,  $p\chi^2 > 0,05$ ). По заключению экспертов, в структуре осложнений фармаборта кровотечение является наиболее значимым. Обильное и длительное кровотечение, приводящее к клинически значимому снижению уровня гемоглобина и/или АД, наблюдается очень редко. При сроках беременности до 63 дней частота кровотечений, требующих гемостатической терапии, составляет 0,33-2,6%, а при сроках до 49 дней – 1,4%. Хирургический гемостаз (ревизия полости матки) выполняется в мире примерно в 1% случаев [WHO. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems, 2012].

Остатки плодного яйца диагностированы у 0,66% женщин, получивших 600 мг мифепристона, и у 1,34% – в группе с дозой препарата 200 мг ( $p\chi^2 > 0,05$ ), по поводу чего во всех случаях выполнена вакуум-аспирация полости матки. Следует отметить, что у всех этих пациенток имелись указания на хирургические аборты в анамнезе, при этом 47,1% (8/17) женщин имели по два таких аборта. По данным ВОЗ (2000), частота инструментальной ревизии полости матки и вакуум-аспирации после незавершенного фармакологического аборта составляет 2-5% [WHO. Task Force on Postovulatory Methods for Fertility Regulation, 2000].

Длительность кровянистых выделений после экспульсии плодного яйца, произошедшей у 902 из 908 пациенток, получивших 600 мг Мифепристона, и 819 из 820 женщин, принявшим препарат в дозе 200 мг, не зависела от схемы медикаментозного аборта (Рисунок 35).

Нами не выявлено повышения риска длительных постабортных кровянистых выделений при уменьшении дозы мифепристона. У 1-ой и 2-ой клинических групп умеренные кровянистые выделения до 7 суток отмечены в 41,13% (371/902) и 40,03% (336/819, ОШ=0,99, ДИ 0,82–1,20). До 14 суток сохранялись выделения от умеренных до скудных в 40,47% (365/902) и 40,78% (334/819, ОШ=0,98 ДИ 0,81–1,19); до 21 дня – в 9,98% (90/902) и 10,13% (83/819, ОШ=0,98, ДИ 0,71–1,34); небольшие и мажущие выделения свыше 21 дня – в 8,43% (76/902) и 8,06% (66/819, ОШ=1,05, ДИ 0,74–1,48). В целом эти сроки варьируют от 9 до 45 дней [WHO. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems, 2012].

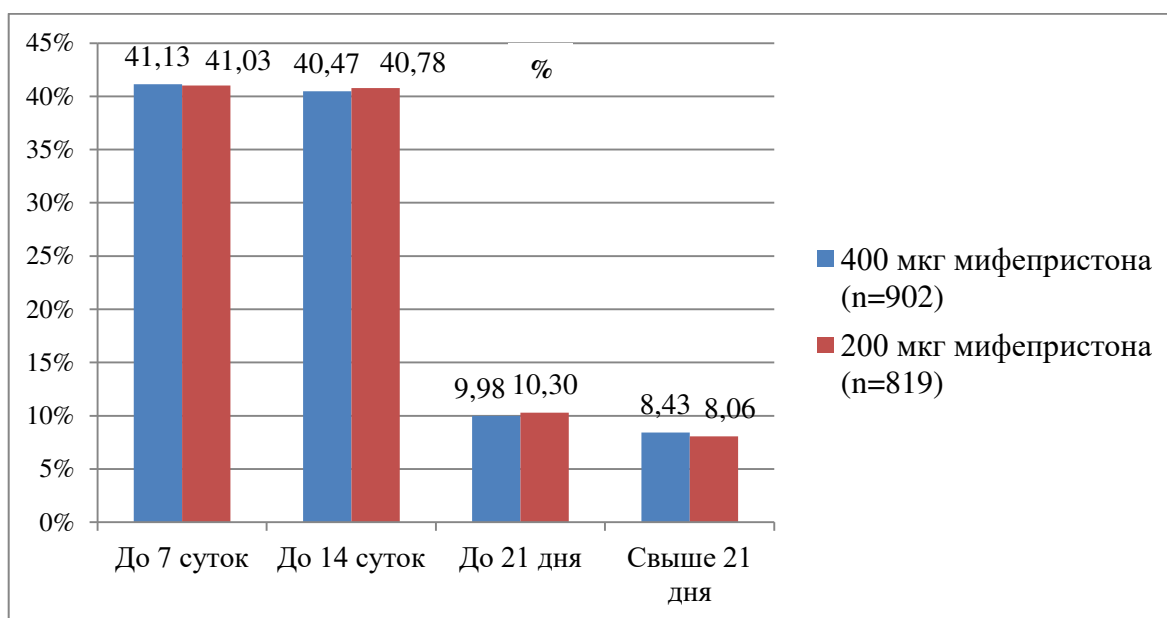


Рисунок 35 – Длительность кровянистых выделений после экспульсии плодного яйца при проведении медикаментозного аборта (все  $p > 0,05$ )

**Резюме.** На основании проведенного масштабного исследования, мы заключаем, что уменьшение дозы мифепристона с 600 мг до 200 мг в комбинации с сублингвальным приемом 400 мкг мизопростала не снижает эффективности медикаментозного аборта при сроках аменореи до 63 дней и не увеличивает количества его осложнений. Наличие хирургических аборт и неразвивающихся беременностей в анамнезе повышает частоту таких осложнений фармакологического аборта как прогрессирование беременности и остатки плодного яйца, независимо от дозы вводимого мифепристона, что обусловлено нарушением рецепции эндометрия. Таким образом, отказ от хирургических абортов и кюретажа матки являются

мерами, способными повысить эффективность и безопасность фармакологического завершения нежеланной беременности.

### **5.3. Усовершенствование методов выявления ВПЧ и лечения предраковых заболеваний шейки матки, как факторов риска репродуктивных нарушений**

В условиях неуклонного роста числа случаев цервикального рака у молодых женщин [Каприн А.Д. и др., 2018] и производимых в связи с этим гистерэктомий (раздел 4.2.1.), профилактику заболеваемости РШМ следует рассматривать как важный элемент сохранения репродуктивного потенциала популяции. В большинстве развитых стран мира за последние три десятилетия отмечено существенное снижение заболеваемости РШМ, главным образом, за счет планомерной работы государственных скрининговых программ [Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., 2012; WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women, 2013]. Исходя из роли вируса папилломы человека в цервикальном канцерогенезе, во многих странах выявление ВПЧ-ВКР включено в программы скрининга РШМ [WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women, 2013; Адамян Л.В. и др. (РОАГ), 2017].

#### **5.3.1. Методы повышения приверженности пациенток к обследованию на ВПЧ**

Как показано в главе 3, патология шейки матки занимает первое ранговое место в структуре гинекологической заболеваемости женщин 18-25 лет, которые являются основой репродуктивного потенциала популяции [WHA64.28. Пункт 13.16. 24 мая 2011 г., ВОЗ, 2011] и при этом характеризуются низкой приверженностью к профилактическим осмотрам [Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., 2011]. Кроме того, в РФ начало цитологического исследования цервикальных проб предписано с возраста 21 года [приказ МЗ РФ от 03.02.2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»], а стартовый возраст скрининга на ВПЧ составляет 30 лет [клинические рекомендации РОАГ «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака», утв. МЗ РФ, 2017].

В настоящее время убедительно показано, что в возрастной группе женщин старше 25 лет использование только ВПЧ-теста в качестве скринингового метода имеет равнозначную эффективность по сравнению с ко-тестированием (цитологическое исследование и ВПЧ-тест) [Wright T.C. et al., 2015]. Более того, чувствительность ВПЧ-теста для выявления HSIL статистически значимо выше, чем у цитологического исследования [Agorastos T. et al., 2015].

Важным аспектом проблемы организации цервикального скрининга, как в России, так и в других странах с разным социально-экономическим уровнем развития, является нежелание

пациенток посещать медицинских работников из-за неприятных ощущений, возникающих во время забора образца для цитологического исследования или ВПЧ-теста [Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., 2012; ВОЗ, 2013; Роговская С.Н., Липова Е.В., 2014]. В связи с этим в мире разработаны различные устройства для самостоятельного приготовления образца для ВПЧ-теста, и дана высокая оценка их диагностической ценности и экономической эффективности [Deleré Y. et al., 2011; Arbyn M. et al., 2014].

Целью этого этапа исследования явилась сравнительная оценка приверженности пациенток молодого и старшего репродуктивного возраста к методам самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста и диагностическая эффективность методов.

В кросс-секционное исследование вошли 200 сексуально активных женщин репродуктивного возраста (средний возраст  $32,7 \pm 6,9$  года), обратившихся в поликлинику №4 города Читы для прохождения медицинского осмотра. Критериями включения в исследование являлись репродуктивный возраст (18-45 лет), отсутствие беременности и кровянистых выделений из половых путей, информированное добровольное согласие пациентки. Все женщины были проинформированы о целях и дизайне исследования, ознакомлены с инструкцией по применению устройства Qvintip для самостоятельного забора вагинальных выделений для ВПЧ-теста и противопоказаниями. Забор материала для ВПЧ-ВКР-теста выполнен сначала самостоятельно женщиной из влагалища посредством устройства Qvintip, затем врачом из цервикального канала с помощью урогенитального зонда (раздел 2.2.8).

Участницы исследования были поделены на 3 возрастные группы: 18-25 лет (молодежь, согласно определению ВОЗ) – 38 девушек, 26-35 лет (оптимальный репродуктивный возраст) – 88 женщин, 36-45 лет (поздний репродуктивный период) – 74 женщин. Группа женщин старше 35 лет была взята 1) для сравнения распространенности ВПЧ у пациенток молодого и позднего репродуктивного возраста; 2) для оценки приемлемости метода самозабора материала для ВПЧ-теста в возрастном аспекте.

Приемлемость самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста оценены по системе полярных оценок «да» или «нет» на основании письменного опроса пациенток о болезненности, конфиденциальности, техническом удобстве, ощущаемых эмоциях (неуверенность, смущение и др.).

Положительный результат ВПЧ-ВКР-теста получен у 42% (84/200) обследованных. В Таблице 41 представлена частота и относительный шанс инфицирования ВПЧ-ВКР в зависимости от возраста. Наибольшее число ВПЧ-положительных пациенток выявлено в группе 25-35 лет (41,7%). В возрастной группе 18-25 лет были наибольшими доля женщин с ВПЧ-ВКР(+) (27,4% vs 12,9%  $\chi^2_{\text{МакНимара}} < 0,001$ ) и шанс инфицирования (ОШ=2,54, ДИ 1,23-5,24).

Таблица 41 – Частота и относительный шанс инфицирования ВПЧ-ВКР в зависимости от возраста

Возраст	Группы пациенток		$\chi^2$ ; p	Критерий VKрамера, сила связи	ОШ	95% ДИ
	С ВПЧ-ВКР (n=84)	Без ВПЧ-ВКР (n=116)				
18-25 лет	27,4% (23)	12,9% (15) *	6,61*; 0,011	0,182, слабая	2,54*	1,23-5,24
25-35 лет	41,7% (35)	45,7% (53)	0,32; 0,572	0,040, несуществен	0,85	0,48-1,50
Всего 18-35 лет	69,1% (58)	58,6% (68)	2,27; 0,132	0,107, несуществен	0,64	0,35-1,15
36-45 лет	30,9% (26)	41,4% (48)				

Примечание – \* различия статистически значимы

Анализ показателей ОШ и их 95% ДИ не выявил статистически значимого снижения результативности обследования на ВПЧ-ВКР при самозаборе вагинального отделяемого с помощью устройства Qvintip по сравнению с приготовлением образца клиницистом (Таблица 42), что позволяет заключить о диагностической эффективности метода.

Таблица 42 – Частота выявления ВПЧ-ВКР сравниваемыми методами у пациенток разных возрастных групп

Методы забора материала для ВПЧ-теста	18-25 лет (n=23)	25-35 лет (n=35)	36-45 лет (n=26)	Всего (n=84)
	1	2	3	
<b>Суммарно двумя методами</b>	17 (73,9%)	18 (51,4%)	12 (46,2%)	47 (56,0%)
ОШ, 95% ДИ	ОШ <sub>1-2</sub> =0,9; 0,09-2,03	ОШ <sub>2-3</sub> =0,6; 0,6-0,78	ОШ <sub>1-3</sub> =0,6; 0,5-1,04	
<b>Только самозабор</b>	4 (17,4%)	14 (40%)	11 (42,3%)	29 (34,5%)
ОШ, 95% ДИ	ОШ <sub>1-2</sub> =0,17; 0,14-0,23	ОШ <sub>2-3</sub> =0,7; 0,42-1,69	ОШ <sub>1-3</sub> =3,8*; 1,34-7,16	
<b>Только при заборе врачом</b>	2 (8,7%)	3 (8,6%)	3 (11,5%)	8 (9,5%)
ОШ, 95% ДИ	ОШ <sub>1-2</sub> =0,6; 0,59-4,24	ОШ <sub>2-3</sub> =1,0; 0,0-5,02	ОШ <sub>1-3</sub> =0,6; 0,59-4,24	
<b>Самозабор vs забор зондом</b>	ОШ <sub>1-2</sub> =2,2*; 0,79-7,07	ОШ <sub>2-3</sub> =7,1*; 1,96-9,04	ОШ <sub>1-3</sub> =5,6*; 1,73-8,59	5,0*; 1,61-6,71

Примечание: \* различия статистически значимы

При оценке удобства и приемлемости двух сравниваемых методов взятия материала для ВПЧ-теста большая доля пациенток отдали предпочтение методу самозабора (64%), значительно меньшая – врачебному взятию образцов (36%,  $p\chi^2_{\text{МакНимара}} < 0,001$ ). В Таблице 43 ранжированы причины такого выбора, основными из которых были: ощущение большего комфорта, меньшего смущения и меньшей болезненности. До получения результатов ВПЧ-теста большая часть пациенток (84,7%) сомневались, что при самозаборе материал был взят правильно, и поэтому отдали предпочтение врачебному приготовлению образца.

Таблица 43 – Оценка предпочтений способа взятия материала для ВПЧ-теста (n=200)

Оценка метода	Предпочли самозабор	Врачебный забор	$\chi^2$	$p\chi^2$
<b>Всего</b>	128 (64%)	72 (36%)	31,36	<0,001
Чувствовала больший комфорт	96 (75%)	16 (22,2%)	52,09	<0,001
Чувствовала меньшее смущение	97 (74,2%)	71 (98,6%)	17,87	0,009
Чувствовала меньше боли	90 (70,3%)	16 (22,2%)	42,78	<0,001
Чувствовала большую уверенность, что материал взят правильно	13 (10,1%)	61 (84,7%)	109,91	<0,001

Следует отметить, что большая доля пациенток, предпочитающих метод самозабора, была в возрасте 18-25 лет – 94,7% (36/38), среди женщин 26-35 лет она была значимо меньше – 70,5% (62/88,  $p\chi^2=0,003$ ), а пациентки 36-45 лет продемонстрировали наименьшую приверженность к этому способу – 40,5% (30/74,  $p\chi^2 < 0,001$ ) (Рисунок 36). Общий показатель комплаентности женщин молодого детородного возраста (18-35 лет) к методу самозабора статистически значимо превышал таковой у женщин 36-45 лет 82,6% (98/126) vs 40,5% (30/74; ОШ=5,13; ДИ 2,75-9,60;  $p\chi^2=0,001$ ). Данный факт объясняется тем, что женщины старшего возраста чаще опасались, что при самостоятельном заборе материала образец приготовлен неправильно.

**Резюме.** На основании установленных нами характеристик репродуктивного поведения и здоровья девушек 18-25 лет (раннего сексуального дебюта, большой распространенности генитальных инфекций, включая ВПЧ, заболеваний шейки матки), их низкой приверженности к профилактическим осмотрам (глава 3), и беря во внимание сведения современной литературы о сроках канцерогенеза, можно заключить, что через 8 лет после инфицирования и персистенции ВПЧ-ВКР, возможно развитие не только преинвазивного, но и инвазивного РШМ со всеми вытекающими негативными последствиями для репродуктивного прогноза. С этих позиций идентификация ВПЧ-ВКР в самостоятельно приготовленном образце вагинального отделяемого

является альтернативным и приемлемым методом для выявления ВПЧ-инфицирования как в программах цервикального скрининга, так и при обследовании в индивидуальном порядке.

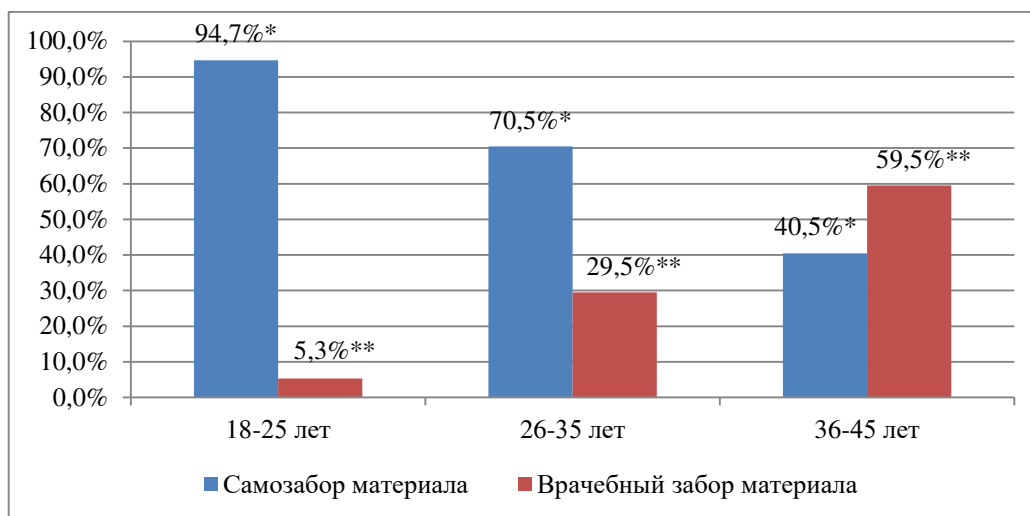


Рисунок 36 – Предпочтения пациенток разных возрастных групп методам забора материала для ВПЧ-теста (n=200)

Примечание: различия между всеми группами статистически значимы \* для метода самозабора материала для ВПЧ-теста ( $p < 0,05$ ); \*\* для врачебного взятия материала для ВПЧ-теста ( $p < 0,05$ )

Выявленные диагностическая эффективность метода самозабора материала для выявления ВПЧ-ВКР с помощью устройства Qvintip, высокая приверженность к нему пациенток молодого детородного возраста 18-35 лет, позволяет рекомендовать его для широкого применения с целью привлечения к участию в первичном цервикальном скрининге большего числа женщин, а также для выделения группы риска по интраэпителиальным цервикальным поражениям.

### 5.3.2. Оптимизация алгоритмов лечения предраковых заболеваний шейки матки, как фактора риска репродуктивных нарушений

В разделе 3.3 было показано, что заболевания шейки матки чрезвычайно широко распространены у пациенток молодого фертильного возраста. Данные статистических отчетов в России и в Забайкальском крае свидетельствуют о прогрессивном увеличении их распространенности среди молодых женщин (18-35 лет), что является неблагоприятным фактором с позиций репродуктивного здоровья [Bosch F.X. et al., 2013; Роговская С.И., Липова Е.В., 2014] и с точки зрения «омоложения» возраста РШМ [Каприн А.Д. и др., 2018; Bruni L. et al., 2018].



Установлено, что при заболеваниях шейки матки изменяется локальный иммунитет нижнего отдела генитального тракта (повышается локальный уровень провоспалительных цитокинов, уменьшается количество макрофагов и содержание элафина) [Каюкова Е.В. и др., 2018], что оказывает негативное влияние, как на процесс зачатия, так и на течение последующей беременности [Chaouat G. et al., 2014; Lash G., 2017]. Кроме того, в структуре показаний к плановым гистерэктомиям в исследуемой группе пациенток 18-35 лет, удельный вес рака шейки матки составил 13,3% (раздел 4.2.1).

Контраверсии современных подходов к лечению заболеваний шейки матки заключаются том, что преждевременные роды у матерей с CIN в настоящее время связывают не с эксцизионным лечением, выполненным до беременности или в течение периода гестации [Bruinsma F., Quinn M., 2011], а с причинами, непосредственно вызвавшими плоскоклеточное цервикальное интраэпителиальное поражение (SIL) [Kalliala I. et al., 2012].

Ранее проведенные исследования продемонстрировали эффективность инозина пранобекса при CIN как на ранних стадиях, в том числе в качестве монотерапии, так и на поздних – в составе комбинированной лекарственной и деструктивной терапии [Бахидзе Е.В. и др., 2015]. Несмотря на большое количество исследований по эффективности инозина пранобекса при CIN, ассоциированных с ПВИ, остаются невыясненными вопросы схем и продолжительности лечения с точки зрения достижения безрецидивного течения заболевания у пациенток, планирующих беременность. В качестве монотерапии допускается применение изопринозина однократным курсом от 14 до 28 дней, а также трехкратным курсом по 10 дней с 10-14-дневными интервалами [Роговская С.И., Липова Е.В., 2014].

В связи с этим мы поставили цель – оптимизировать лечение пациенток раннего фертильного возраста с CIN, ассоциированными с ПВИ, для снижения частоты рецидивов и репродуктивных нарушений. Выполнено проспективное когортное исследование с января 2014 г. по март 2016 г., в которое вошли 94 сексуально активных женщин 18-35 лет (средний возраст  $27,0 \pm 3,2$  года) с ВПЧ-ВКР, имевшие цитологические признаки ПВИ или SIL в цервикальных соскобах и/или кольпоскопические изменения эпителия.

При отборе пациенток для включения в исследование с целью оценки анамнестических факторов проведено интервьюирование пациенток по специально составленной анкете, включающей вопросы о социальном статусе, возрасте, времени начала половой жизни, паритете, методах контрацепции, вредных привычках, имеющихся заболеваниях и т.п. Критериями включения пациенток в исследование были: ранний фертильный возраст (18-35 лет), обнаружение ВПЧ-ВКР в количестве  $\geq 3$  Ig на  $10^5$  клеток методом ПЦР, цитологически выявленные SIL (CIN 1 и CIN 2) или ASCUS (атипичные клетки неясного генеза) и/или кольпоскопическая картина вирусного поражения эпителия шейки матки; отсутствие

противопоказаний для приема инозина пранобекса; использование адекватных методов контрацепции на период лечения; отсутствие сопутствующих генитальных инфекций (гонококков, хламидий, трихомонад, уреаплазм, микоплазм); отсутствие острых и обострения хронических соматических заболеваний; наличие информированного добровольного согласия пациентки на участие в исследовании, предоставляющего возможность досрочного прекращения лечения в случае побочных проявлений или иных причин, возникших у больной.

Критериями исключения являлось наличие хотя бы одного из нижеперечисленных признаков: противопоказания к приему инозина пранобекса; сопутствующие заболевания с нарушением функции печени, почек, гемопоэза; беременность или кормление грудью; прием каких-либо противовирусных и/или иммунетропных препаратов за 3 мес до начала исследования; когнитивные, психоэмоциональные или другие нарушения, затрудняющие адекватность восприятия программы лечения и наблюдения, предусмотренной дизайном исследования, отказ пациентки от участия в исследовании.

В результате отбора были сформированы 3 клинические группы: 1-ю группу (основную) составили женщины (n=34), давшие согласие на лечение инозином пранобексом по 1000 мг (2 таб.) три раза в день в течение 28 дней; пациентки 2-ей группы (n=38) получали препарат по аналогичной схеме курсом 14 дней; женщины 3-ей группы (n=22) отказались от медикаментозного лечения, мотивируя это способностью ВПЧ к самоэлиминации, а интраэпителиальной неоплазии 1 и 2 степени – к регрессу, однако выразили согласие на динамическое наблюдение по протоколу исследования.

После окончания лечения оценивали его эффективность по первичным (элиминация ВПЧ или снижение вирусной нагрузки; нормализация результатов цитологического и кольпоскопического исследования через 6, 12 месяцев) и вторичным (наличие/отсутствие рецидива в течение 2 лет; наступление, течение и исходы беременности) исходам.

Пациентки клинических групп были сопоставимы по паритету и возрасту (средний возраст в 1-ой группе –  $27,7 \pm 2,9$  лет, 2-ой –  $28,1 \pm 3,1$  лет, 3-й –  $25,5 \pm 3,6$  лет, все  $p > 0,05$ ). В группах сравнения преобладали ВПЧ 16, 18 и 31 типов в диагностически значимом титре вирусной ДНК ( $\geq 3 \lg$  на  $10^5$  клеток) (Рисунок 37). У 28,7% пациенток выявлено сочетание двух видов ВПЧ-ВКР: 16,18 – у 13,8%; 18,56 – у 9,6%; 18,56 – у 5,3%.

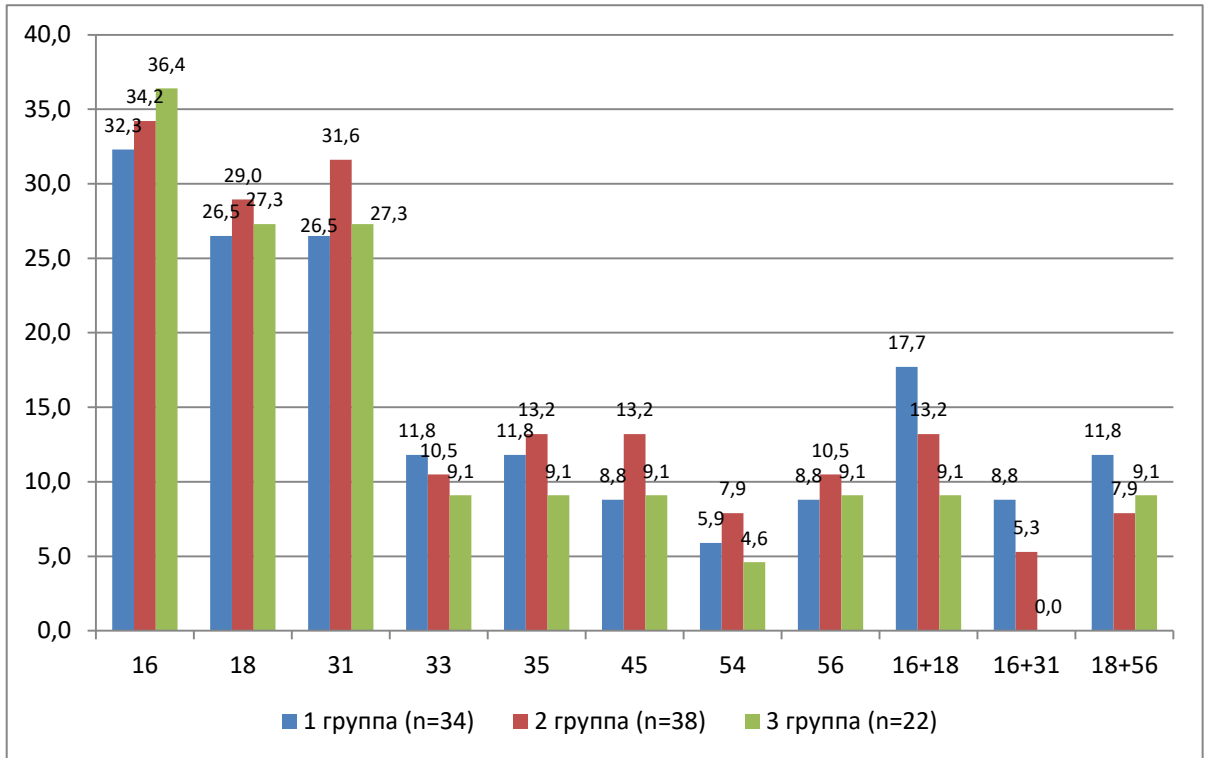


Рисунок 37 – Типы ВПЧ у обследованных пациенток

Пациентки всех групп наблюдения были сопоставимы по исходным данным цитологического обследования (Таблица 44).

Таблица 44 – Результаты цитологического заключения до лечения

Цитологические заключения		1 группа (n=34)	2 группа (n=38)	3 группа (n=22)	Всего (n=94)
		абс(%)	абс(%)	абс(%)	абс(%)
Койлоцитоз		29 (85,3)	32 (84,2)	19 (86,4)	80 (85,1)
SIL	CIN 1	16 (47,1)	18 (47,4)	10 (45,5)	44 (46,8)
	CIN 2	15 (44,1)	16 (42,1)	10 (45,5)	41 (43,6)
ASCUS		3 (8,8)	4 (10,5)	2 (9,0)	9 (9,6)

Примечание – различия между группами статистически незначимы (все  $p > 0,05$ )

Кольпоскопические признаки ПВИ характеризовались изменениями плоского эпителия в основном за зоной трансформации: участки нежного ацетобелого эпителия (АБЭ); участки нежной пунктации и/или нежной мозаики; йод-негативные зоны. У 8 (8,5%) пациенток (по три в 1-ой и 2-ой группе, две – в 3-ей группе) были обнаружены типичные экзофитные кондиломы в

виде «петушиного гребня» небольших размеров от 0,5 до 0,7 см. Показаний для биопсии при первичном исследовании не было.

В соответствии с протоколом исследования пациентки 1-ой и 2-ой групп прошли лечение инозином пранобексом, при этом не зарегистрировано клинически значимых негативных побочных явлений и отказов от приема препарата.

Согласно порядку оказания акушерско-гинекологической помощи [приказ №572 МЗ РФ (2012 г), блок N87.0], через 3 месяца были выполнены цитологический контроль и кольпоскопия – отрицательной динамики мониторируемых показателей не выявлено. У троих (100%) женщин 1-ой группы (28-дневный курс лечения) и двоих (66,7%) во 2-ой группе с экзофитными кондиломами, получавшими инозин пранобекс, отмечен регресс образований. В 3-й группе регресса не произошло.

При оценке первичных исходов лечения установлено: применение инозина пранобекса курсом 28 дней привело к нормализации кольпоскопических картин к 6-му месяцу лечения у 79,4%, что статистически значимо выше показателей в группе, пролеченных курсом 14 дней, и среди не получавших медикаментозного лечения (соответственно 42,1% и 18,2%,  $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ). Доля пациенток с CIN1 уменьшилась статистически значимо только после 28-дневного курса применения препарата: с 47,1% до 17,7% ( $p < 0,05$ ); при курсе 14 дней – с 47,4% до 36,8% ( $p > 0,05$ ). У отказавшихся от противовирусной терапии через 6 месяцев частота выявления CIN 1 осталась неизменной, регресса CIN 2 и ASCUS не отмечено (таблицы 44, 45).

Группе пациенток, у которых через 6 и 12 месяцев от включения в исследование сохранялись признаки активного патологического процесса на шейке матки (положительный ВПЧ-тест, SIL и/или аномальные кольпоскопические признаки; и особенно в случаях ухудшения кольпоскопической картины и наличия кондилом на экзоцервиксе), были дополнительно проведены электрохирургические методы лечения. Учитывая ближайшие репродуктивные планы пациенток, наличие зоны трансформации 1 или 2 типа, использовали петлевую эксцизию (loop electrosurgical excision procedure – LEEP). Отметим, что показания к LEEP-хирургии шейки матки возникали чаще у пациенток, отказавшихся от медикаментозного лечения ПВИ (у 86,3%). Среди женщин, получивших инозин пранобекс курсом 28 дней, этот показатель был наименьшим и составил 23,5% ( $p < 0,05$ ), при курсе лечения 14 дней – 55,3% ( $p > 0,05$ ) (Таблица 45).

Таблица 45 – Результаты обследования и ведения женщин через 6 и 12 месяцев, n (%)

Мониторлируемые параметры	1 группа инозин пранобекс 28 дней (n=34)		2 группа инозин пранобекс 14 дней (n=38)		3 группа наблюдение (n=22)	
	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
<b>Кольпоскопическая картина</b>						
Норма	27 (79,4)	32 (94,1) p=0,001	16 (42,1)	24 (63,2) p=0,108	4 (18,2)	15 (68,2) p=0,735
				p <sub>1-2</sub> =0,004		p <sub>2-3</sub> =0,911
						p <sub>1-3</sub> =0,027
Аномальные КПС признаки (нежный АБЭ, нежная пунктация, нежная мозаика)	6 (17,7)	2 (5,9) p=0,259	10 (26,3)	8 (21,1) p <sub>1-2</sub> =0,788	10 (45,5)	8 (36,4) p=0,759
						p <sub>2-3</sub> =0,322
						p <sub>1-3</sub> =0,011
Ухудшение КПС картины (лейкоплакия, грубый АБЭ / пунктация / мозаика)	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (5,3)	1 (2,6) p=1,000	8 (36,4)	6 (27,3) p=0,746
				p <sub>1-2</sub> =0,523		
						p <sub>2-3</sub> =0,014 p <sub>1-3</sub> =0,023
Кондиломы шейки матки	0	0	2 (5,2)	0	2 (9,1)	0
<b>Цитологическое заключение</b>						
Койлоциты	18 (52,9)	9 (26,5) p=0,047	22 (57,9)	19 (50) p=0,645	17 (77,3)	15 (68,2) p=0,735
				p <sub>1-2</sub> =0,072		p <sub>2-3</sub> =0,272
						p <sub>1-3</sub> =0,005
CIN 1	6 (17,7)	2 (5,9) p=0,259 $\chi^2=1,27$	14 (36,8)	11 (28,95) p=0,625 $\chi^2=0,24$	10 (45,5)	8 (36,4) p=0,759 $\chi^2=0,09$
				p <sub>1-2</sub> =0,026		
						p <sub>2-3</sub> =0,759 p <sub>1-3</sub> =0,011
CIN 2	9 (26,5)	3 (8,8) p=0,112	12 (31,6)	8 (21,1) p=0,435	8 (36,4)	6 (27,3) p=0,746
				p <sub>1-2</sub> =0,266		
						p <sub>2-3</sub> =0,816 p <sub>1-3</sub> =0,143
ASCUS	1 (2,9)	0	2 (5,3)	1 (2,6) p=1,000	1 (4,5)	1 (4,5) p=1,000
				p <sub>1-2</sub> =0,955		
						p <sub>2-3</sub> =0,728 p <sub>1-3</sub> =0,143

Таблица 45 (продолжение) – Результаты обследования и ведения женщин через 6 и 12 месяцев, n (%)						
ВПЧ-тест						
Отрицательный	29 (85,3)	32 (94,1)	26 (68,4)	21 (55,3)	7 (31,8)	8 (36,4)
		p=0,944		p=0,345		p=1,000
		$\chi^2=0,00$		$\chi^2=0,89$		$\chi^2=0,00$
				p <sub>1-2</sub> =0,001		
						p <sub>2-3</sub> =0,253
					p <sub>1-3</sub> =0,000	
≥ 3 до 5 lg на 10 <sup>5</sup> клеток	5 (14,7)	2 (5,9)	10 (26,3)	15 (39,5)	10 (45,5)	10 (45,5)
		p=0,425		p=0,329		p=1,000
				$\chi^2=0,95$		
				p <sub>1-2</sub> =0,002		
						p <sub>2-3</sub> =0,856
					p <sub>1-3</sub> =0,001	
≥ 5 lg на 10 <sup>5</sup> клеток	-	-	2 (5,3)	2 (5,3)	5 (22,7)	4 (18,2)
				p=1,000		p=1,000
						p <sub>2-3</sub> =0,246
ЛЕЕР-хирургия шейки матки						
Эксцизия ЗТ	5 (14,7)	3 (8,8)	12 (31,6)	9 (23,7)	15 (68,1)	4 (18,2)
	8 (23,5)		21 (55,3)		19 (86,3)	
			p <sub>1-2</sub> =0,059		p <sub>1-3</sub> =0,000	
					p <sub>2-3</sub> =0,002	
Удаление кондилом	-	-	2 (5,3)	-	2 (9,1)	-

Примечание:

p – уровень значимости для критерия  $\chi^2$  в пределах одной группы через 6 и 12 мес

p<sub>1-2</sub> – уровень значимости для критерия  $\chi^2$  для групп 1 и 2

p<sub>1-3</sub> – уровень значимости для критерия  $\chi^2$  для групп 1 и 3

p<sub>2-3</sub> – уровень значимости для критерия  $\chi^2$  для групп 2 и 3

В течение двух лет после окончания лечения мы проводили оценку вторичных исходов (частоту рецидивов, течение и исходы беременности). В группе пролеченных инозином пранобексом курсом 28 дней рецидивов ПВИ не зарегистрировано. Рецидивы ПВИ отмечены только при беременности и только у пациенток без электрохирургического лечения: у 5,3%, получивших препарат курсом 14 дней, и 13,6% из числа отказавшихся от противовирусной терапии. В целом, использование инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки, статистически значимо снижает шанс рецидива ПВИ в ближайшие 2 года после окончания лечения (ОШ=6,4; ДИ 1,9-10,2) (Таблица 46). Данный факт чрезвычайно важен для женщин раннего фертильного возраста, планирующих беременность.

Таблица 46 – Течение и исходы последующих беременностей

Показатели	1 группа инозин пранобекс 28 дней (n=28)	2 группа инозин пранобекс 14 дней (n=29)	3 группа наблюдение (n=16)	ОШ <sub>1-2</sub> (95% ДИ)	ОШ <sub>1-3</sub> (95% ДИ)	ОШ <sub>2-3</sub> (95% ДИ)
Рецидив ВПЧ при беременности	0	2	3	-	-	3,1* (1,1-8,3)
	2			6,4* (1,9-10,2)		
Внематочная беременность	0	1	1	-	-	1,9* (1,6-9,4)
	1			3,7* (1,7-11,3)		
Артифициальный аборт	2	2	3	1,0 (0,03-5,4)	3,0* (1,1-8,2)	3,0* (1,1-8,2)
Самопроизвольный выкидыш	1	1	1	1,0 (0,04-7,6)	1,8 (0,6-9,4)	1,9 (0,6-9,4)
Преждевременные роды	2	2	2	1,0 (0,03-5,4)	1,9 (0,6-7,3)	1,9 (0,7-7,4)
Роды в срок	23	23	10	1,2 (0,2-4,1)	2,8 (1,0-6,6)	2,3 (0,8-5,9)

Примечание: \* различия статистически значимы.

У 77,7% включенных в проспективное исследование женщин в сроки от 6 до 12 месяцев после окончания лечения заболеваний шейки матки наступила беременность (соответственно у 28, 29 и 16 человек в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах - статистически значимых различий в группах сравнения не выявлено) (Рисунок 38). У 22,3% пациенток беременность не наступила при отсутствии методов контрацепции и наличии фертильного супруга, что, возможно, обусловлено негативным влиянием патологии шейки матки и персистенции ВПЧ-инфекции на концепцию [Kalliala I. et al., 2012].

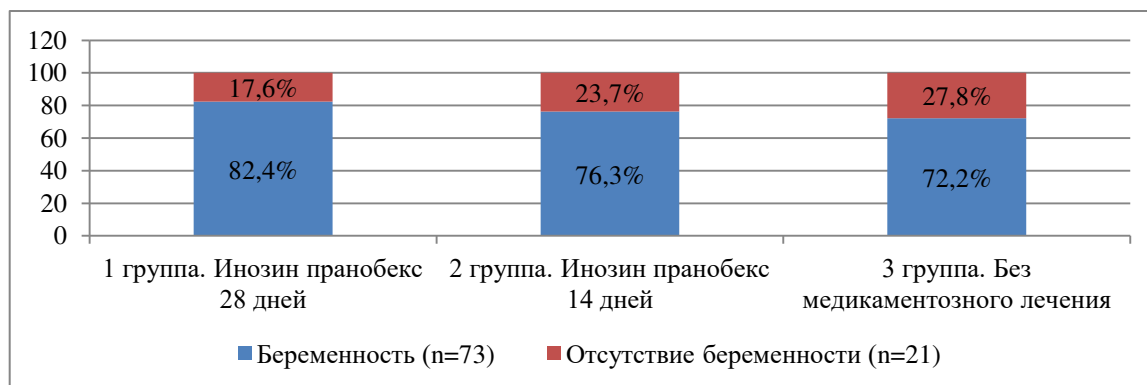


Рисунок 38 – Частота наступлений беременности в сравниваемых группах (n=94)

У пациенток, не получавших противовирусное лечение относительный шанс возникновения внематочной беременности был статистически значимо выше, чем у пролеченных инозином пранобексом (Таблица 46). Отметим, что даже 14-дневный курс лечения снижал вероятность эктопической беременности в 1,9 раза по сравнению с женщинами, отказавшимися от медикаментозного лечения ПВИ, что объясняется влиянием как самого инфекционного агента (ВПЧ), так и ко-инфекций, нередко с ним ассоциированных [Kalliala I. et al., 2014; Белокриницкая Т.Е. и др., 2015].

Частота искусственных абортов среди пациенток, пролеченных инозином пранобексом, была одинаковой, в то время как в группе без медикаментозного лечения шанс аборта был статистически значимо выше (ОШ=3,0; ДИ 1,1-8,2), что связано с опасениями женщин за исход беременности из-за наличия ВПЧ-инфекции.

Лечение инозином пранобексом в последующем не увеличивало риск самопроизвольных выкидышей в 1 и 2 триместре гестации и преждевременных родов, что, вероятно, обусловлено большей частотой полного излечения цервикальной патологии, как возможного триггера досрочного прерывания беременности [Kalliala I. et al., 2014].

**Резюме.** В настоящее время убедительно доказано, что женщины молодого фертильного возраста в большей степени подвержены ВПЧ-инфицированию и, следовательно, развитию CIN, которые могут оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию, течение и исходы беременности [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]. Поскольку основная часть деторождений приходится на женщин этой возрастной категории, возникает необходимость быстрого и эффективного их лечения с минимальной частотой посттерапевтических рецидивов и репродуктивных нарушений в последующем. Методом преодоления данной проблемы является активная тактика ведения пациенток с использованием инозина пранобекса курсом 28 дней, которая в сравнении с 14-дневным режимом ускоряла процессы элиминации ВПЧ-ВКР, способствовала более быстрой нормализации цитологических и кольпоскопических картин, обеспечила отсутствие рецидивов заболевания в течение 2 последующих лет наблюдения. С точки зрения влияния на качество репродуктивного потенциала молодых женщин важно, что после лечения ПВИ инозином пранобексом статистически значимо снижалась вероятность внематочной беременности, не увеличивался риск выкидышей и преждевременных родов, что обусловлено большей частотой полного излечения цервикальной патологии, как одной из доказанных причин эктопической беременности и невынашивания.



#### 5.4. Пути повышения эффективности мониторинга и лечения пациенток с бесплодием

Прогрессивное увеличение частоты бесплодия в браке, которое зарегистрировано и в России и в мире, является значимым фактором снижения репродуктивного потенциала [Сухих Г.Т. и др., 2013]. Для решения проблемы помимо широкого внедрения в практику вспомогательных репродуктивных технологий большое значение имеет дальнейшее совершенствование системы мониторинга, лечебных и реабилитационных мероприятий по восстановлению женской фертильности.

##### 5.4.1. Внедрение системы мониторинга бесплодных супружеских пар

С 1 июля 2017 года в Забайкальском крае ведется анкетирование претендентов (супружеской пары), имеющих бесплодие, для участия в обследовании, проводимого при подготовке к ЭКО. Данная специальная анкета-опросник разработана нами на основании материалов ВОЗ [WHO-RHR-NRP-19.3] и размещена на сайте ГБУЗ Забайкальский краевой перинатальный центр. За период с 01.07.2017 г. по 01.09.2018 г. электронную анкету заполнили 1616 пациенток, по результатам которой 455 супружеских пар были активно приглашены в Забайкальский краевой перинатальный центр для углубленного обследования и последующего выбора лечебной тактики. Обследование пациентов проводится с применением тарифа ОМС «ПредЭКО», а после установления формы бесплодия выбирается наиболее оптимальный метод его лечения.

Электронная система анкетирования пациенток позволила активно включиться в программу преодоления бесплодия в браке жительницам сельской местности 58,7% против 41,3% горожанок ( $p\chi^2=0,001$ ) (Таблица 47), что чрезвычайно важно, поскольку уровень инфертильности статистически значимо выше в селах, чем в городах (раздел 3.3.4).

Таблица 47 – Распределение по месту проживания инфертильных пациенток, заполнивших электронную анкету, n (%)

Место жительства	2017 (июль – декабрь)	2018 (январь – август)	Всего	$\chi^2$	$p\chi^2$
Город	331 (38,1%)	336 (45,0%)	667 (41,3%)	98,42*	0,000*
Село	538 (61,9%)	411 (55,0%)	949 (58,7%)		
Итого	869 (100%)	747 (100%)	1616 (100%)		
Всего	869 (53,8%)	747 (46,2%)	1616 (100%)		

Примечание: \* статистически значимые различия для показателей групп города и села

Возраст 1616 женщин, заполнивших анкету в период с 01.07.2017 г. по 01.09.2018 г., варьировал от 18 до 49 лет, наибольшую долю составили пациентки 26-35 лет – 61,8%, от 35 до 49 лет – 34,5% ( $p\chi^2 < 0,001$ ), 18-25 лет – 3,7% (все  $p\chi^2 < 0,000$ ) (Таблица 48).

Таблица 48 – Возраст пациенток, заполнивших электронную анкету по бесплодию (n=1616)

Возрастные группы, лет	2017 (июль-декабрь)	2018 (январь-август)	Всего, n(%)	$\chi^2$ , p	Критерий V Крамера, сила связи**
18-25 лет	44	16	60 (3,7%)	$\chi^2_{26-35} = 564,75$ , p<0,001*	0,632, сильная
				$\chi^2_{>35} = 217,48$ , p<0,001*	0,392, средняя
26-35 лет	648	351	999 (61,8%)	$\chi^2_{18-25} = 564,75$ , p<0,001*	0,632, сильная
				$\chi^2_{>35} = 106,46$ , p<0,001*	0,274, средняя
18-35 лет	692	367	1059(65,5%)	$\chi^2_{>35} = 136,72$ , p<0,001*	0,311, средняя
>35 лет	220	337	557 (34,5%)	$\chi^2_{18-25} = 217,48$ , p<0,001*	0,392, средняя
				$\chi^2_{26-35} = 106,46$ , p<0,001	0,274, средняя
				$\chi^2_{18-35} = 136,72$ , p<0,001*	0,311, средняя
Итого женщин 18-49 лет	912	704	1616 (100%)		

Примечание:

$\chi^2_{18-25}$  – в сравнении с группой 18-25 лет

$\chi^2_{26-35}$  – в сравнении с группой 26-35 лет

$\chi^2_{>35}$  – в сравнении с группой старше 35 лет

$\chi^2_{18-35}$  – в сравнении с группой 18-35 лет

\* статистически значимые различия по критерию Хи-квадрат

\*\* – сила связи между возрастом и наличием бесплодия

Таким образом, изучаемая группа женщин раннего фертильного возраста была более многочисленной в сравнении с группой > 35 лет: 65,5% vs 34,5% ( $p\chi^2 < 0,001$ ) (Рисунок 39).

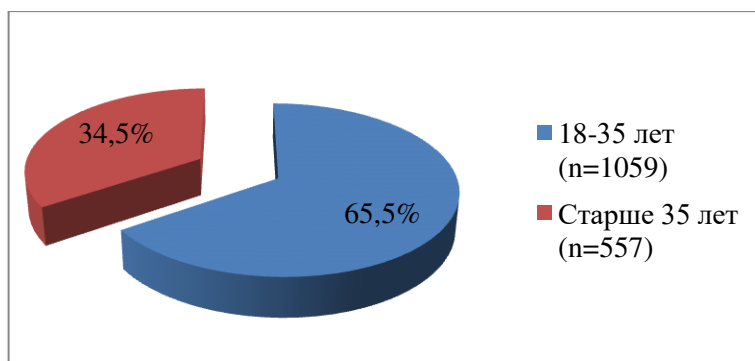


Рисунок 39 – Удельный вес пациенток молодого и позднего репродуктивного возраста, заполнивших электронную анкету по бесплодию (n=1616)

На основании дополнительного обследования и приглашения супружеских пар, имеющих диагноз бесплодие, в ГБУЗ ЗКПЦ в единую базу (регистр) за период 01.07.2017 – 01.09.2018 гг. было внесено 455 пациенток. Средний возраст жительниц города и села не имел статистически значимых различий и составил  $31,6 \pm 3,2$  [18; 47] и  $35,2 \pm 3,9$  [18; 49] лет соответственно ( $p > 0,05$ ). Возрастной состав пациенток представлен в Таблице 49.

Таблица 49 – Возрастной состав пациенток, включенных в мониторинг (n=455)

Возрастные группы, лет	2017 (июль-декабрь)	2018 (январь-август)	Всего, n (%)	$\chi^2$ , p	Критерий V Крамера, сила связи**
18-25 лет	12	7	19 (4,2%)	$\chi^2_{26-35} = 564,75, p < 0,001^*$	0,632, сильная
				$\chi^2_{>35} = 217,48, p < 0,001^*$	0,392, средняя
26-35 лет	128	154	282 (62,0%)	$\chi^2_{18-25} = 564,75, p < 0,001^*$	0,632, сильная
				$\chi^2_{>35} = 106,46, p < 0,001^*$	0,274, средняя
Всего 18-35 лет	140	161	301 (66,2%)	$\chi^2_{>35} = 136,72, p < 0,001^*$	0,311, средняя
>35 лет	60	94	154 (33,8%)	$\chi^2_{18-25} = 217,48, p < 0,001^*$	0,392, средняя
				$\chi^2_{26-35} = 106,46, p < 0,001^*$	0,274, средняя
				$\chi^2_{18-35} = 136,72, p < 0,001^*$	0,311, средняя
Итого женщин 18-49 лет	200	255	455 (100%)		

Примечание:

$\chi^2_{18-25}$  – в сравнении с группой 18-25 лет

$\chi^2_{26-35}$  – в сравнении с группой 26-35 лет

$\chi^2_{>35}$  – в сравнении с группой старше 35 лет

$\chi^2_{18-35}$  – в сравнении с группой 18-35 лет

\* статистически значимые различия по критерию Хи-квадрат

\*\* – сила связи между возрастом и наличием бесплодия

Таким образом, доля бесплодных женщин молодого репродуктивного возраста (18-35 лет) превышала таковую старшей возрастной группы (35-49 лет) в 1,96 раза: 66,2% vs 33,8% ( $p < 0,001$ ). Для прогноза восстановления фертильности данный факт мы расцениваем, как положительный, т.к. результативность ЭКО зависит от возраста и у женщин после 35 лет прогрессивно снижается [Malizia V.A. et al. 2009; Luke V. et al., 2012; Калинина Е.А. и др., 2019].

На 01.09.2018 года было 296 законченных случаев обследования супружеских пар с бесплодием: 142 (48,0%) у пациенток 18-35 лет и 154 (52,5%,  $p > 0,05$ ) старше 35 лет.

При ранжировании верифицированных причин infertility в зависимости от возраста (Таблица 50) нами не выявлено значимых различий в группах женщин молодого и позднего репродуктивного возраста: на первом месте находилось трубное бесплодие (МКБ N97.1) – 46,5% vs 40,3% ( $p>0,05$ ); на втором – смешанное (МКБ N71.1 хроническая воспалительная болезнь матки и N97.1 трубное бесплодие) – 21,1% vs 18,8% ( $p>0,05$ ); на третьем – эндокринное, обусловленное ановуляцией (МКБ N97.0) – 10,6% vs 13,0% ( $p>0,05$ ); на четвертом – женское бесплодие, связанное с мужским фактором (МКБ N97.4) – 8,5% vs 7,8% ( $p>0,05$ ); на пятом – маточная форма бесплодия (МКБ N97.2) 0,7% vs 2,6% ( $p>0,05$ ). Женское бесплодие классифицировано как неуточненное (МКБ N97.9) у 12,0% пациенток 18-35 лет и 17,5% ( $p>0,05$ ) старше 35 лет», что потребовало дополнительного обследования, не предусмотренного программой «ПредЭко».

Таблица 50 – Причины бесплодия у пациенток сравниваемых возрастных групп (n=296)

Код МКБ		18-25 лет	25-35 лет	Всего 18-35 лет, n(%)	Старше 35 лет, n (%)	$\chi^2$	$p\chi^2$
N71.1	Хроническая воспалительная болезнь матки		1	1 (0,7%)	-	1,09	0,297
N97.0	Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции	1	14	15 (10,6%)	20 (13,0%)	0,42	0,519
N97.1	Трубное	5	61	66 (46,5%)	62 (40,3%)		
N97.2	Маточное		1	1 (0,7%)	4 (2,6%)	1,60	0,207
N97.4	Женское бесплодие, связанное с мужским фактором	1	11	12 (8,5%)	12 (7,8%)	0,16	0,693
N97.8	Другие формы женского бесплодия	3	27	30 (21,1%)	29 (18,8%)	0,24	0,622
N97.9	Женское бесплодие неуточненное	2	15	17 (12,0%)	27 (17,5%)	1,81	0,180
	Всего случаев, n(%)	12	130	142 (100%)	154 (100%)		
				296 (100%)			

Мужской фактор бесплодия (МКБ N97.4) выявлен у 8,5% пациенток 18-35 лет и 7,8% – старше 35 лет ( $p>0,05$ ). Следует отметить, что не отмечено 100%-ной комплаентности мужчин к углубленному обследованию и лечению в установленные сроки и в соответствии с действующими алгоритмами.

Благодаря возможности пациенток своевременно приступить к решению репродуктивных проблем, пользуясь системой электронного анкетирования, и дистанционному

контролю за последовательностью и качеством подготовки бесплодных супружеских пар, повысилась результативность лечения бесплодия в Забайкальском краевом перинатальном центре: частота спонтанных беременностей у женщин, планирующих ЭКО, составила в 2017 г. 4,5%; 6,0% в 2018 г., 6,6 % в 2019 г.; в программах ЭКО в 2017 г. – 37,8%, в 2018 г. – 34,0%, в 2019 г. – 38,4%, что в среднем составляет 36,7% (ДИ 33,1-39,3) существенно выше, чем до внедрения мониторинга (в 2015 г. – 22,42%,  $\chi^2=4,76$ ,  $p=0,030$ ).

**Резюме.** Разработанная и внедренная система электронного анкетирования супружеских пар с бесплодием и программа мониторинга повышают охват населения, заинтересованного в деторождении, включая сельскую местность и отдаленные районы края. Индивидуализированный подход к пациенткам, соблюдение алгоритма обследования и перманентный мониторинг его результатов, позволяют повысить общую результативность лечения, в том числе с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

#### **5.4.2. Пелоидотерапия – как метод повышения эффективности лечения пациенток с бесплодием**

Современные исследования показали, что применение пелоидотерапии – природного лечебного – фактора существенно повышает эффективность лечения пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием [Василенко Г.И., Дикке Г.Б., 2013].

Мы провели сравнительную оценку эффективности лечения женского бесплодия грязями Мертвого моря и лекарственным фонофорезом в сочетании с ультразвуковой терапией. В проспективное когортное исследование вошли 118 пациенток, соответствующих следующим критериям включения: возраст 18-35 лет; длительность инфертильности не более 5 лет; трубно-перитонеальная и/или маточная (хронический эндометрит) и недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) причины бесплодия. При этом часть женщин с абсолютным трубным бесплодием готовились к процедуре ЭКО. Во всех случаях диагноз был подтвержден лапароскопически, гистерографически, биопсией эндометрия, а при НЛФ основывался на длительности лютеиновой фазы  $\leq 11$  дней по кривой базальной температуры, уровне прогестерона в середине лютеиновой фазы  $< 48$  нмоль/л, неполноценной секреторной трансформации эндометрия по данным гистологического исследования.

Методы предполагаемой физиотерапии предварительно обсуждались с пациенткой, затем на основании её предпочтений и при наличии добровольного информированного согласия назначались лечебные мероприятия.

По результатам комплаентности пациенток к предложенным методам лечения были сформированы 3 клинические группы: 1-ю (основную) составили 44 женщины, которым было назначено лечение грязями Мертвого моря интравагинально в течение 10 дней по 20 минут с

7–8-го дня менструального цикла; 2-ю (сравнения) – 47 женщин, отказавшиеся от грязелечения и получавшие лекарственный фонофорез с лидазой и ультразвуковую терапию; 3-ю (контроля) – 27 пациенток, которые отказались от физиотерапевтических процедур, мотивируя это тем, что они планируют ЭКО.

Оценку эффективности лечения проводили по первичным и вторичным исходам. Первичные исходы: исчезновение/уменьшение болей внизу живота, пояснично-крестцовой области, при физической нагрузке, гинекологическом исследовании; восстановление менструального цикла, овуляции, уровней гормонов; нормализация состояния эндометрия; уменьшение или исчезновение тяжести в сводах влагалища, нормализация консистенции и подвижности матки и придатков. Вторичные исходы: наступление беременности (спонтанно или в результате ЭКО) в течение года после окончания лечения.

Пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту, причинам, характеру и длительности бесплодия (не более 5 лет): средний возраст составил в 1-ой группе  $31,3 \pm 2,9$  лет, 2-ой –  $30,5 \pm 3,3$ , 3-ей –  $31,0 \pm 3,3$  лет (все  $p > 0,05$ ); преобладало вторичное бесплодие: в 1-ой – в 70,4% (31/44), во 2-ой – в 66,0% (31/47,  $p = 0,814$ ), в 3-ей – в 77,8% (21/27,  $p_1 = 0,689$ ;  $p_2 = 0,420$ ). Первичное бесплодие зарегистрировано в 29,6% (13/44), 34,0% (16/47), 22,2% (6/27) соответственно (Рисунок 40).

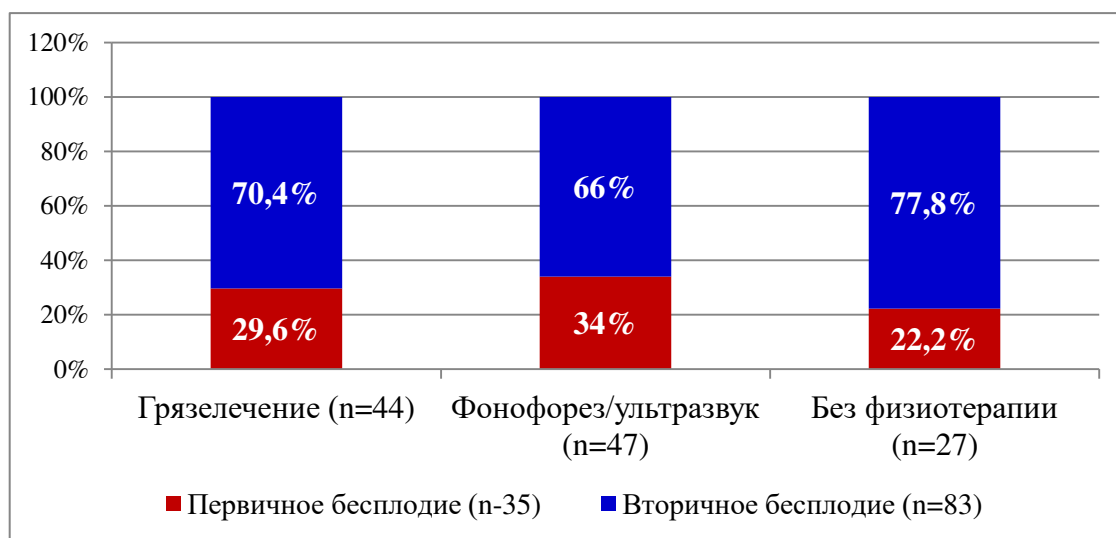


Рисунок 40 – Структура бесплодия у пациенток сравниваемых групп (n=118)

Основными причинами бесплодия у пациенток сравниваемых групп было сочетание трубно-перитонеального фактора и хронического эндометрита: 34,0%, 34,1% и 44,4% (здесь и далее соответственно 1-я, 2-я и 3-я группы, все  $p > 0,05$ ). На втором по частоте встречаемости месте было трубно-перитонеальное бесплодие 20,5%, 23,4% и 40,8% (все  $p > 0,05$ ). Реже и практически с одинаковой частотой зарегистрированы трубно-перитонеальное бесплодие в

сочетании с НЛФ: 15,9%, 10,6% и 14,8% (все  $p>0,05$ ). В 1-ой и 2-ой группах, получавших физиолечение, среди причин бесплодия были также хронический эндометрит (20,5% и 21,3%,  $p>0,05$ ) и хронический эндометрит в сочетании с ановуляцией (9,1% и 10,6%,  $p>0,05$ ). Среди пациенток, планирующих ЭКО и отказавшихся от физиотерапии, данные причины бесплодия отсутствовали (Таблица 51).

Нами не зарегистрировано клинически значимых негативных побочных явлений среди пациенток, получавших природные (грязи Мертвого моря) и искусственные (фонофорез и ультразвук) методы физиотерапии.

Таблица 51 – Причины бесплодия у пациенток сравниваемых групп

Причины бесплодия	Грязелечение (группа 1, n=44)		Фонофорез ультразвук (группа 2, n=47)		Без физиотерапии (группа 3, n=27)		$\chi^2$ , p1-2	$\chi^2$ , p1-3	$\chi^2$ , p2-3
	абс	%	абс	%	абс	%			
Трубно-перитонеальное	9	20,5	11	23,4	11	40,8	0,01, p=0,931	2,47, p=0,116	1,71, p=0,191
ТПБ + хронический эндометрит	15	34,0	16	34,1	12	44,4	0,05, p=0,829	0,39, p=0,535	0,41, p=0,523
Хронический эндометрит	9	20,5	10	21,3	–	–	0,03, p=0,872	–	–
Хронический эндометрит + ановуляция	4	9,1	5	10,6	–	–	0,01, p=0,917	–	–
ТПБ + НЛФ	7	15,9	5	10,6	4	14,8	0,2, p=0,665	0,05, p=0,831	0,03, p=0,873

Примечание: ТПБ – трубно-перитонеальное бесплодие, НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы

При оценке первичных исходов лечения установлено, что пелоидотерапия эффективнее, чем фонофорез в сочетании с ультразвуком, восстанавливала овуляции, гистологическую структуру эндометрия при НЛФ и хроническом эндометрите, нормализовала уровень прогестерона (Таблица 52). Анализ вторичных исходов также подтвердил её высокую эффективность: частота наступления беременности после грязелечения составила 38,6%, а при лечении фонофорезом/ультразвуком 10,6% ( $p=0,004$ ). Отметим, что после применения пелоидов у 31,0% пациенток с проксимальной окклюзией маточных труб и хроническим эндометритом, готовящихся к ЭКО, наступила спонтанная беременность. Не выявлено существенных различий

в частоте спонтанных прерываний в ранние сроки беременности, наступивших после пелоидотерапии и физиолечения искусственными факторами.

Таблица 52 – Оценка первичных и вторичных исходов лечения (n=91)

Критерий	Грязелечение (группа 1, n=44)	Фонофорез/ ультразвук (группа 2, n=47)	$\chi^2$ ; p	ОШ (95% ДИ)
<b>Первичные исходы</b>				
Исчезли/уменьшились боли внизу живота и пояснично-крестцовой области	32 (72,7%)	28 (59,6%)	1,21; 0,271	1,81 (0,75–4,38)
Восстановился менструальный цикл	18 (40,9%)	12 (25,5%)	1,8; 0,182	2,02 (0,83–4,91)
Уменьшились болевые ощущения при физической нагрузке и при гинекологическом исследовании	18 (40,9%)	15 (31,9%)	0,5; 0,501	1,48 (0,63–3,49)
Нормализация уровней гормонов	5 (11,4%)	1 (2,1%)	1,8; 0,177	5,90* (1,81–10,83)
Восстановление структуры эндометрия при НЛФ и хроническом эндометрите	25 (56,8%)	3 (6,4%)	24,8*; <0,001	19,30* (5,19–71,73)
Восстановление овуляции	7 (15,9%)	1 (2,1%)	3,8; 0,512	8,70* (1,02–73,94)
<b>Вторичные исходы</b>				
Наступление беременности	17 (38,6%)	5 (10,6%)	8,3*; 0,004	5,29* (1,75–16,02)
Спонтанный выкидыш в ранние сроки	1 (2,3%)	1 (2,1%)	0,5; 0,504	1,10 (0,07–17,64)
Беременность завершилась деторождением	16 (36,3%)	4 (8,5%)	10,28*; 0,020	6,14* (1,86–20,29)

Лечение бесплодия при помощи ЭКО прошли 51,7% (61/118) пациенток, которые были сопоставимы по возрасту, причинам и характеру бесплодия. Средний возраст женщин 1-ой группы 31,3±2,9 лет, 2-ой – 32,9±2,3 лет, 3-ей – 31,0±3,3 лет (все p>0,05).

Частота наступления беременности в результате ЭКО составила в 1-ой группе 40%, во 2-ой – 28,6%, в 3-ей – 14,8% (таблица 53). Анализ результатов ЭКО показал, что у пациенток, отказавшихся от всех видов физиотерапии на этапе подготовки к ВРТ, частота неуспешных попыток ЭКО была статистически значимо выше в сравнении с пролеченными пелоидами и получившими фонофорез и ультразвук ( $p\chi^2 < 0,001$ ).



Таблица 53 – Результаты лечения бесплодия у пациенток сравниваемых групп

	Группа, n (%)			$\chi^2$ , p <sub>1-2</sub>	$\chi^2$ , p <sub>1-3</sub>	$\chi^2$ , p <sub>2-3</sub>	ОШ <sub>1-2</sub> (95% ДИ)	ОШ <sub>1-3</sub> (95% ДИ)	ОШ <sub>2-3</sub> (95% ДИ)
	Грязелече- ние (группа 1, n=44)	Фоноферез/ ультразвук (группа 2, n=47)	Без физио- лечения (группа 3, n=27)						
<b>Наступление беременности</b>	<b>17 (38,6%)</b>	<b>5 (10,6%)</b>	<b>4 (14,8%)</b>	8,3, p=0,004*	3,5, p=0,062	0,03, p=0,873	5,29* (1,75–16,02)	3,62* (1,07–12,30)	0,80 (0,20 –3,26)
Спонтанное	9 (20,5%)	1 (2,1%)	0 (0)	6,0, p=0,014*	–	–	11,83* (1,43–97,79)	–	–
ЭКО	8 (18,1%)	4 (8,5%)	4 (14,8%)	1,1, p=0,293	0,00, p=0,967	0,20, p=0,651	2,39 (0,57–8,59)	1,28 (0,35–4,73)	0,54 (0,12–2,34)
<b>Отсутствие беременности</b>	<b>27 (61,4%)</b>	<b>42 (89,4%)</b>	<b>23 (85,2%)</b>	8,3, p=0,004*	3,5, p=0,062	0,03, p=0,873	0,19 (1,06–0,57)	0,28 (0,08–0,94)	1,46 (0,36–5,98)
Спонтанной	15 (34,1%)	32 (68,1%)	0 (0)	9,2, p=0,002*	–	–	0,24 (0,10–0,58)	–	–
При ЭКО	12 (27,3%)	10 (21,3%)	23 (85,2%)	0,2, p=0,673	20,2, p=0,001*	25,82, p=0,001*	1,39 (0,53–3,64)	0,07 (0,02–0,23)	0,05 (0,01–0,17)

В целом при оценке вторичных исходов отметим, что пелоидотерапия по сравнению с искусственными физиотерапевтическими факторами (фонофорез/ультразвук) существенно повысила частоту и относительный шанс спонтанного наступления беременности (20,5% vs 2,1%;  $p\chi^2=0,014$ ; ОШ=11,83, ДИ 1,43–97,79) (Таблица 53).

По данным Е.О. Усольцевой и др. (2017), H.S. Koo et al. (2018), L. Hromadová et al. (2019) одними из основных причин неудач ЭКО являются нарушение рецепторного аппарата эндометрия и снижение кровотока в базальных артериях матки. С этих позиций полученные нами результаты объясняются способностью пелоидотерапии оказывать адгезиолитическое, противовоспалительное действие, восстанавливать рецепторный аппарат тканей, улучшать кровоток, нормализуя функциональные и метаболические процессы и обуславливая саногенетические эффекты [Бадалов Н.Г., Крикорова С.А., 2012].

**Резюме.** Интравагинальное применение грязей Мертвого моря у пациенток раннего репродуктивного возраста с длительностью бесплодия до 5 лет способствует повышению частоты спонтанного наступления беременности и существенно снижает число неудачных попыток ЭКО, что служит основанием для более широкого применения их при лечении женской инфертильности в том числе, подготовки к ВРТ.

### **5.5. Эмболизация маточных артерий у пациенток с миомой матки – как способ преодоления риска гистерэктомии и сохранения репродуктивной функции**

В разделе 4.2 показано, что симптомные миомы матки с атипической локализацией узла или гигантскими размерами опухоли (от 22 до 36 недель беременности) составили 40% причин плановых гистерэктомий, их доля в общей структуре удалений матки у пациенток молодого фертильного возраста составила 4,3%. Невозможность выполнения органосохраняющей операции во всех случаях была связана с поздним обращением пациенток в связи с боязнью утраты фертильности. По мнению международных экспертов, методика эмболизации маточных артерий (ЭМА) имеет некоторые преимущества перед традиционным медикаментозным и хирургическим лечением миомы матки [Keung J.J. et al., 2018]. В современной практике основные показания для ЭМА – это лечение миомы матки и аномальных маточных кровотечений. Однако, несмотря на достаточно большой опыт применения этого метода в мире, мнения исследователей относительно влияния ЭМА на последующую репродуктивную функцию женщин противоречивы [Адамян Л.В. и др. (РОАГ), 2015].

В доступной литературе мы не обнаружили сведений о репродуктивном анамнезе пациенток раннего фертильного возраста, перенесших ЭМА. В связи с этим нами проведено проспективное 5-летнее наблюдение 18 женщин в возрасте от 26 до 35 лет (средний возраст  $31,7\pm 2,8$  года) для оценки фертильности и исходов беременностей после ЭМА.

Показаниями к ЭМА были клинически значимые миомы матки: множественные миомы матки с доминантными узлами средних и больших размеров (12), субмукозная миома матки 2 типа больших размеров (6).

Предоперационное обследование и селективная билатеральная ЭМА проводились по стандартной методике согласно клиническому протоколу РОАГ и МЗ РФ «Миома матки» 2015 года: под местной анестезией в условиях рентген-операционной через специальный катетер, подведенный через правую бедренную артерию к маточным артериям, вводились эмболы из поливинилалкоголя, имеющие диаметр около 500 микрон (ГУЗ Краевая клиническая больница г. Читы, врач Иванов П.А.).

В послеоперационном периоде тяжелых постэмболизационных осложнений не зарегистрировано: у 4 (22,2%) пациенток постэмболизационный период протекал с легким абдоминальным дискомфортом, не требовавшим медицинской помощи. У 11 (61,1%) развилась болевая форма постэмболизационного синдрома (ПЭС), которая была успешно купирована нестероидными противовоспалительными средствами. У 3 (16,7%) больных возникли клинические признаки метаболической формы ПЭС: субфебрильная лихорадка, умеренный лейкоцитоз, легкое повышение уровней АЛТ, АСТ, гиперфибриногенемия, что послужило основанием проведения детоксикационной терапии.

Средние сроки пребывания в стационаре в связи с выполнением ЭМА составили  $3,5 \pm 1,2$  койко-дня, что совпадает с данными кокрановского обзора (7 исследований) 2014 г. о более коротком сроке госпитализации [Gupta J.K. et al., 2014].

Динамику регресса узлов миомы матки контролировали по данным УЗИ через 3, 6, 12 месяцев. У всех пациенток в течение 12 месяцев отмечено существенное уменьшение (до клинически незначимых размеров) или полный регресс опухолевых узлов. У 6 пациенток с субмукозными миомами матки в сроки от 3 до 5 недель произошло «рождение узлов», которые имели желатиноподобную консистенцию и сопровождалась отделением умеренного количества геморрагической жидкости. Во всех случаях выполнена контрольная гистероскопия, патологических изменений не выявлено.

У 66,7% женщин, планировавших продолжить репродуктивную функцию, в течение 5 лет после ЭМА наступили спонтанные беременности ( $\chi^2=4,08$ ,  $p=0,044$ ), которые в 75% ( $\chi^2=4,07$ ,  $p=0,042$ ) завершились родами (в срок – 77,8%, преждевременные – у 22,2%,  $\chi^2=5,56$ ,  $p=0,018$ ). Все женщины были родоразрешены путём операции кесарева сечения без осложнений. У 8,3% ( $\chi^2=13,50$ ,  $p=0,001$ ) пациенток произошел спонтанный выкидыш на 7-8 неделе гестации; у 16,7% ( $\chi^2=8,17$ ,  $p\chi^2=0,005$ ) – изменились репродуктивные планы, и они прервали беременности искусственными абортами, закончившимися без осложнений (Рисунок 41).

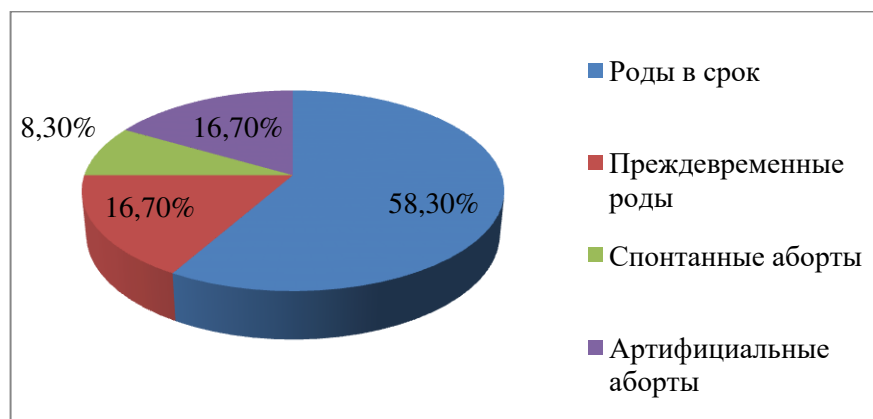


Рисунок 41 – Исходы беременностей после ЭМА

Наши результаты в основном совпадают с данными других авторов, которые зарегистрировали частоту наступления беременности после ЭМА по поводу миомы матки от 51% до 69,6% [Pisco J. et al., 2017; Karlsen K. et al., 2018]; частоту преждевременных родов 20,0% [Holub Z. et al., 2008]. В заявленной нами группе обнаружена меньшая частота самопроизвольных выкидышей 8,3% по сравнению с данными Z. Holub et al. (2008) – 56,0% и P. Czuczwar et al. (2016) – 53%, что, на наш взгляд, связано с более молодым возрастом пациенток (26-35 лет).

**Резюме.** Результаты нашего проспективного наблюдения, полученные на небольшой группе пациенток молодого фертильного возраста, в целом подтверждают мнение современных исследователей, что ЭМА является малоинвазивным и эффективным методом лечения клинически значимых миом матки у женщин, планирующих беременность. Данный метод в ряде случаев может быть достойной альтернативой медикаментозному и хирургическому лечению миомы матки у потенциальных матерей.

#### **5.6. Минимизация рисков осложнений и репродуктивных потерь, связанных с гормональной контрацепцией**

В разделе 4.10 были представлены риски для здоровья и репродуктивных потерь, ассоциированные с венозными тромбозами на фоне неадекватного приема КОК. Современные исследования продемонстрировали низкую комплаентность к ежедневному приему контрацептивных таблеток как у представителей прогрессивной части молодых женщин (студенток), так и у женщин низкого социально-экономического и культурного уровня [Дикке Г.Б., 2017].

Возможность применения контрацептивов длительного действия, не связанных с риском развития ВТЭО, продолжает привлекать внимание практических врачей и ученых всего мира.

Наиболее изученным, распространенным и хорошо зарекомендовавшим себя инъекционным средством является медроксипрогестерона ацетат (МПА), прогестагенная активность которого превышает таковую 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона в 6–10 раз. Достоинством МПА является отсутствие эстрогенной и андрогенной активности, свойственной некоторым стероидам, используемым с целью предупреждения беременности. Его контрацептивный эффект осуществляется на различных уровнях системы «гипоталамус–гипофиз–яичники–матка» с участием различных механизмов, важнейшими из которых – подавление овуляции и изменения эндометрия, делающими имплантацию яйцеклетки невозможной [Прилепская В.Н. и др., 2015].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2009), инъекционная контрацепция МПА может проводиться пациенткам практически всех возрастных групп: от 18 до 45 лет (1-я категория приемлемости ВОЗ), до 18 и после 45 лет (2-я категория ВОЗ); рожавших и не имеющих родов в анамнезе (1-я категория ВОЗ). Достоинство метода – возможность его применения курящими женщинами, поскольку прогестиновые методы контрацепции, по мнению большинства авторов, не увеличивают риска сердечно-сосудистых событий даже у курящих [Lima A.C.S. et al., 2017].

Еще одним преимуществом МПА, как препарата, обеспечивающего пролонгированную контрацепцию, перед другими гормональными противозачаточными средствами является отсутствие необходимости ежедневного самоконтроля использования таблеток. Данное свойство особенно важно для незаинтересованных в беременности малообеспеченных и асоциальных пациенток с низким уровнем ответственности за свое здоровье, нередко игнорирующих контрацепцию и прибегающих к криминальному аборту, являющемуся причиной возникновения критических состояний и летальных исходов (раздел 4.3).

Основным поводом для отказа пациенток от пролонгированной контрацепции МПА являются многочисленные побочные эффекты, изложенные в инструкции к препарату.

В связи с вышесказанным мы провели сравнительную оценку частоты побочных эффектов при пролонгированной контрацепции МПА у женщин разных социальных групп. В проспективное исследование вошли 85 женщин молодого репродуктивного возраста, состоявшие на диспансерном учете в женской консультации n-района города Читы, не планировавшие в ближайшие годы беременность и получавшие инъекционную гормональную контрацепцию МПА за счет средств ОМС. Основные критерии включения в исследование: репродуктивный возраст пациенток; отсутствие гинекологических заболеваний, требующих гормональной терапии; наличие родов в анамнезе; отсутствие репродуктивных планов на ближайший год; критерии исключения – наличие абсолютных противопоказаний согласно инструкции к МПА и критериям приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ (2009).

Перед назначением контрацепции МПА проведен целенаправленный опрос, дана оценка соматического, гинекологического и семейного анамнеза женщины: возраст, ИМТ, артериальное давление (АД), хронические или острые заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, курение, сопутствующий прием лекарственных препаратов, семейный анамнез – наследственные тромбофилии, венозный тромбоз в молодом возрасте, онкологические заболевания; характер становления менструальной функции, регулярность менструального цикла, его продолжительность, характер менструального кровотечения, дата последней менструации; наличие гинекологических заболеваний; число беременностей, родов, аборт, самопроизвольных выкидышей, их течение и исходы; применяемые ранее методы контрацепции, их побочные эффекты или осложнения.

Обследование перед назначением пролонгированной инъекционной контрацепции (ПИК) проведено в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2009) и включало гинекологическое обследование; осмотр молочных желез; цитологическое исследование мазков с шейки матки; УЗИ органов малого таза.

Выбор предполагаемого метода контрацепции предварительно обсуждался с женщиной. Все пациентки, включенные в исследование, относились к 1-й или 2-й категории приемлемости инъекционной контрацепции МПА: состояний, при которых нет ограничений для использования метода, и состояний, при которых преимущества использования метода перевешивают теоретический или реальный риск соответственно (ВОЗ, 2009).

Введение препарата проведено при наличии добровольного информированного согласия пациентки. Инъекцию суспензии МПА производили в условиях процедурного кабинета женской консультации в дозе 150 мг глубоко внутримышечно в ягодичную мышцу. Первую инъекцию выполняли в течение первых 7 дней менструального цикла; каждую последующую – через 90 (85±5) дней.

Всем женщинам было особо указано, что при возникновении каких-либо жалоб или побочных эффектов им следует обращаться к врачу.

Принадлежность женщин к той или иной социальной группе определялась на основе следующих критериев:

- экономические (безработица/низкая заработная плата или средний уровень доходов семьи);
- социально-медицинские (доступ к таким инфраструктурам развития, как жилье, чистая вода, источники энергии/тепла, здоровый образ жизни);
- демографические (число иждивенцев в семье);

- образовательно-квалификационные (низкий уровень образования, недостаточная/отсутствует профессиональная подготовка либо средний уровень образования и профессиональной подготовки/квалификации).

В результате ранжирования сформировано 2 клинические группы: 1-ю (основную) составили 73 малообеспеченные женщины, 2-ю (сравнения) – 12 женщин среднего социального уровня. Все представительницы 1-й группы были безработными домохозяйками, 12 (16,4%) из них были лишены родительских прав. Все пациентки 2-й группы были служащими.

Последующее наблюдение за пациентками осуществлено в соответствии с рекомендациями ВОЗ: через месяц и каждые 3 месяца (перед введением очередной инъекции МПА) проводили опрос с целью оценки приемлемости метода контрацепции и его побочных эффектов, измеряли уровень АД; каждые 6 месяцев проводили гинекологическое обследование, включая кольпоскопию; через 12 месяцев осматривали молочные железы, производили цитологическое исследование мазков с шейки матки и УЗИ матки и ее придатков [ВОЗ, 2009; Прилепская В.Н. и др., 2015]. Приверженность к терапии оценивали по желанию пациентки продолжить применение данного вида контрацепции. Случаев отказа от введения МПА в связи с планированием беременности не было.

Пациентки сравниваемых групп не имели гинекологических заболеваний, требующих проведения гормональной терапии; были сопоставимы по возрасту, паритету, ИМТ и наличию вредных привычек (курение). Средний возраст женщин 1-й группы составил  $28,1 \pm 3,9$  года, 2-й –  $30,6 \pm 4,4$  года ( $p > 0,05$ ), у них также была сопоставимой частота беременностей ( $4,2 \pm 0,28$  и  $4,1 \pm 0,34$ ,  $p > 0,05$ ), родов ( $2,2 \pm 0,19$  и  $2,4 \pm 0,16$ ,  $p > 0,05$ ), инструментальных аборт ( $1,8 \pm 0,09$  и  $1,7 \pm 0,12$ ,  $p > 0,05$ ). На одну пациентку группы малообеспеченных в среднем пришлось  $0,15 \pm 0,02$  внебольничных выкидышей в первом триместре гестации, в группе среднего социального уровня не зарегистрированы.

Женщин с ожирением ( $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ ) не было. Избыток массы тела ( $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ ) имели 13,7% пациенток 1-й группы и 75% ( $p \chi^2 = 0,005$ ) группы сравнения. Аналогичной была частота встречаемости интенсивно и длительно курящих женщин.

Основной причиной назначения ПИК для пациенток 1-й группы было нежелание ежедневно принимать контрацептивные таблетки 57,5%. На втором месте по частоте встречаемости было полное отсутствие контрацепции у женщины репродуктивного периода, мотивированное возможностью прервать случайную беременность искусственным аборт за счет ОМС, – 28,8%. Третья причина – 13,7% наличие медицинских противопоказаний к назначению КОК (3 и 4 категории ВОЗ приемлемости контрацептивов): интенсивное курение, избыток массы тела, неизвестный семейный анамнез по тромбозам – 12,3%; курение, избыток массы тела – 1,4%. Противопоказания к назначению КОК имели большинство пациенток 2-й

группы – 75% ( $p\chi^2=0,005$ ): интенсивное курение, избыток массы тела/ожирение, сомнительный семейный анамнез по тромбозам – 58,3%; курение, избыток массы тела – 16,7%. Остальные 25% ( $p\chi^2=0,075$ ) считали для себя неприемлемым ежедневный прием гормональных таблеток (Таблица 54).

Таблица 54 – Причины выбора пролонгированной контрацепции МПА пациентками сравниваемых социальных групп

Причины	Малообеспеченные (1-я группа, n=73)		Средний социальный класс (2-я группа, n=12)		$\chi^2$	$p\chi^2$
	абс	%	абс	%		
Неприемлемость ежедневного приема таблеток	42	57,5	3	25	3,2	0,075
Игнорирование других видов контрацепции	21	28,8	–	–	3,2	0,751
Противопоказания к КОК, нежелание принимать чистопрогестиновые оральные контрацептивы	10	20,5	7	75	10,2	0,005*

Примечание: \* – различия статистически значимы

Нами не зарегистрировано случаев аллергических реакций или наступления нежелательной беременности при изучаемом виде ПИК.

Побочные эффекты на фоне контрацепции МПА отмечались статистически значимо чаще во 2-й группе (средний социальный класс) по сравнению со 1-й (малообеспеченные): 66,7% и 37,0% ( $p\chi^2<0,001$ ; ОШ=3,41; ДИ 1,02–12,39) (Таблица 55).

У равного числа женщин 1-й и 2-й группы возникли по одному (20,6% vs 16,7%) или двум (15,1% vs 16,7%, все  $p\chi^2>0,05$ ) нежелательным эффектам. У пациенток среднего социального класса в 23,8 раза чаще отмечалось три и более побочных эффектов: 33,3% vs 1,4% ( $p\chi^2<0,001$ ; ОШ=13,03; ДИ 1,26–133,64), что послужило основанием к отказу от дальнейшей инъекционной контрацепции МПА через год от ее начала.

В сравниваемых группах не выявлено отличий в частоте таких побочных эффектов как: тошнота и метеоризм, мажущие кровянистые выделения, прорывное маточное кровотечение (все  $p\chi^2>0,05$ ) которые возникали после первой инъекции препарата, а впоследствии исчезали. Проведенные исследования свидетельствуют, если женщин подробно информировать о возможности возникновения данного осложнения в течение первых трех месяцев контрацепции МПА, то они реже отказываются от последующих инъекций препарата [Draper В.Н. et al., 2007; ACOG Committee Opinion, 2019].



Таблица 55 – Частота и риск побочных эффектов при пролонгированной контрацепции

Клинические симптомы	1-я группа (малообеспеченные) n=73		2-я группа (средний социальный уровень) n=12		$\chi^2$	$p\chi^2$	ОШ	95% ДИ
	абс	%	абс	%				
Всего побочных реакций	40		20					
Тошнота, метеоризм	1	1,4	1	8,3	2,9	0,088	0,15	0,01–1,77
Головная боль, головокружение	7	9,6	3	25,0	3,7	0,055	3,14	0,69–14,39
Нервозность, раздражительность, депрессия	9	12,3	4	33,3	5,5*	<0,001*	3,56	0,89–14,25
Мажущие кровянистые выделения	11	15,1	2	16,7	0,1	0,851	1,27	0,22–5,86
Боль и напряжение молочных желез	2	2,7	3	25	11,8*	<0,001*	11,83**	1,74–80,63
Прорывное маточное кровотечение	4	5,5	1	8,3	0,3	0,615	1,57	0,16–15,36
Прибавка массы тела	6	8,2	2	16,7	1,4	0,238	2,23	0,40–12,63
Снижение либидо	0	0	4	33,3	26,5*	<0,001*	–	–
Аменорея	2	2,7	0	0	0,7	0,413	–	–
<b>Всего пациенток с побочными эффектами</b>	<b>27</b>	<b>37,0</b>	<b>8</b>	<b>66,7</b>	<b>6,5*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	<b>3,41**</b>	<b>1,02–12,39</b>
1 симптом	15	20,6	2	16,7	0,2	0,678	1,30	0,38–4,46
2 симптома	11	15,1	2	16,7	0,1	0,851	0,89	0,25–3,10
3 симптома и более	1	1,4	4	33,3	21,9*	0,000*	13,03**	1,27–133,64

Примечание: \* – различия статистически значимы; \*\* – статистически значимая сила связи между социальным статусом и побочным эффектом.

Частота и/или относительный шанс развития ряда побочных эффектов были выше у пациенток среднего социального класса, чем в группе малообеспеченных женщин: болезненность и напряжение молочных желез (25 vs 2,7%,  $p\chi^2 < 0,001$ ; ОШ=11,83, ДИ 1,74–80,63); нервозность, раздражительность, депрессия (33,3 vs 12,3%,  $p\chi^2 < 0,001$ ). На снижение либидо не указала ни одна пациентка 1-й группы, во 2-й группе этот симптом отмечен в 33,3% случаев ( $p\chi^2 < 0,000$ ).

Аменорея после второй инъекции отмечена только у двух (2,7%) пациенток 1-й группы, что, видимо, обусловлено недлительным периодом применения препарата (12 месяцев) [Drapet V.H. et al. 2007; Прилепская В.Н. и др., 2015].

За 12-месячный период наблюдения за пользователями ПИК нами не зарегистрировано изменений в состоянии шейки матки и цервикального эпителия, в то время как этот нежелательный эффект описан в инструкции к препарату.

У обследованных нами женщин, в т.ч. имеющих повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (курение), не отмечено случаев развития тромбозов и повышения АД. Данный факт подтверждает мнение других авторов, что ПИК медроксипрогестероном является достойной альтернативой при наличии противопоказаний к применению КОК [ВОЗ, 2009; Прилепская В.Н. и др., 2015].

**Резюме.** На фоне пролонгированной контрацепции медроксипрогестероном у малообеспеченных пациенток побочные эффекты встречались в 1,8 раза реже (37,0% vs 66,7%), а приверженность к данному методу была в 23,8 раза выше (33,3% vs 1,4%), чем у женщин среднего социального класса. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что побочные эффекты ПИК во многом зависят от ментальности и уровня жизни. Ранее нами было показано, что у женщин 18-35 лет внебольничные аборты занимают лидирующее место в структуре критических акушерских состояний («near miss») (раздел 4.3), причин экстренных гистерэктомий с 50%-материнской летальностью (раздел 4.2). С позиций снижения числа материнских репродуктивных потерь и абсолютной утраты фертильности (гистерэктомия) пролонгированная контрацепция медроксипрогестероном может быть рекомендована для более широкого применения у пациенток низкого социального уровня, не планирующих в настоящее время беременность и имеющих противопоказания к внутриматочной контрацепции. Важным аспектом повышения приемлемости ПИК является повышение доступности этого метода за счет изыскания государственных источников финансирования.

### **5.7. Пути преодоления риска осложнений беременности для матери и плода, связанных с нарушениями фолатного обмена**

В разделе 4.5.1 показано, что у женщин молодого фертильного возраста широко распространены полиморфизмы генов, ассоциированных с нарушениями фолатного обмена. В соответствии с актуальными рекомендациями экспертов ВОЗ (2015), FIGO (2015), ежедневный прием 400 мкг фолиевой кислоты является обязательным в течение всей беременности.

Современные работы продемонстрировали, что употребление стандартных и тем более повышенных доз фолиевой кислоты при мутантном генотипе матери *MTHFR-677TT* может представлять опасность для плода. Так, L. Plumptre et al. (2015) установили, что даже при

обычном рационе питания беременных и дотации 400 мкг фолатов в сутки при гомозиготном генотипе *MTHFR-677TT* матери и плода в пуповинной крови содержание фолатов низкое, а и уровень неметаболизированной фолиевой кислоты, напротив, высокий, что может оказать долгосрочные неблагоприятные воздействия на здоровье потомства.

Мы провели сравнительную оценку акушерских и перинатальных осложнений у здоровых женщин молодого репродуктивного возраста, получавших и не получавших нутриционную поддержку в период прекоцепции и гестации. В ретроспективный анализ включены 150 матерей в возрасте 18-35 лет и их новорожденные, отобранные сплошным методом, госпитализированные в ГБУЗ «ЗКПЦ» г. Читы согласно действующей в регионе маршрутизации. Критерии исключения из исследования: ожирение, курение, прием алкоголя, профессиональные вредности, ИППП, острые/обострение хронических инфекционных заболеваний в 1-2 триместрах гестации, ЭГЗ, наличие у пациентки или в семье детей с пороками развития. Все пациентки имели спонтанную одноплодную беременность, были сопоставимы по социальному статусу, паритету, особенностям питания и не имели вредных привычек, отягощенного личного и/или семейного анамнеза по ВАР, осложнениям беременности (ПЭ, ПОНРП, преждевременные роды), тромбозам. Характер питания выявляли с помощью модифицированного опросника, предложенного О.Я. Лещенко (2012).

Основным группирующим признаком был прием в периконцепционном периоде и в течение данной беременности фолатов. В результате были сформированы 2 клинические группы: в 1-ю вошли 75 женщин, принимавшие 200 мкг фолатов и 200 мкг метафоллина; во 2-ю – 75 пациенток, не получавших нутриционную поддержку. Медикосоциальная характеристика пациенток сравниваемых групп (Таблица 56) и характер питания (Таблица 57) не отличались.

Таблица 56 – Медикосоциальная характеристика пациенток сравниваемых групп

Критерии	Группы пациенток		$\chi^2$	P
	Дотация фолатов (n=75)	Без дотации фолатов (n=75)		
<b>Возраст (годы)*</b>	28,8±3,7	27,4±4,6		p>0,05
<b>Индекс массы тела</b>	22,4±3,2	22,6±4,1		p>0,05
<b>Акушерский анамнез</b>				
Первородящие	20 (26,7%)	25 (33,3%)	0,51	p>0,05
Повторнобеременные	55 (73,3%)	50 (66,7%)		
Роды в анамнезе	52 (69,3%)	50 (66,7%)	0,03	p>0,05
Артифициальные аборты	23 (30,7%)	25 (33,3%)	0,03	p>0,05
Выкидыши	26 (34,6%)	17 (22,6%)	2,09	p>0,05

Примечание: \* M±m – среднее арифметическое значение и его стандартная ошибка.

Таблица 57 – Питание беременных сравниваемых групп, n (%)

Частота потребления	Хлеб		Цельное молоко и молочные продукты		Мясные продукты		Фрукты		Зелень и овощи		Бобовые	
	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я
Группы												
Раз в день	24(32%)	23(30,6%)	12 (16%)	11(14,7%)	44(58,7%)	42(56%)	25(33,3%)	24 (32%)	7 (9.3%)	7 (9.3%)	0	0
$\chi^2, p\chi^2$	0,031 p>0,05		0,051 p>0,05		0,109 p>0,05		0,03 p>0,05		0,079 p>0,05		-	
Несколько раз в день	37(49,3%)	37(49,3%)	32(42,7%)	34(45,3%)	13(17,3%)	15(20%)	12 (16%)	13(17,3%)	2 (2,7%)	1 (1,3%)	0	0
$\chi^2, p\chi^2$	0,027 p>0,05		0,108 p>0,05		0,176 p>0,05		0,048 p>0,05		0 p>0,05		-	
Несколько раз в неделю	14(18,7%)	15(20%)	30 (40%)	29 (38,7%)	18 (24%)	18(24%)	37 (49,3%)	37 (49,3%)	44(58,7%)	46(61,3%)	0	0
$\chi^2, p\chi^2$	0,061 p>0,05		0,028 p>0,05		0,037 p>0,05		0,027 p>0,05		0,185 p>0,05			
Несколько раз в месяц	0	0	0	0	0	0	1 (1,3%)	1 (1,3%)	21(28%)	20(26,7%)	9(12%)	11(14,7%)
$\chi^2, p\chi^2$	-		-		-		0,507 p>0,05		0,034 p>0,05		0,231 p>0,05	
1-2 раза в несколько мес	0	0	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0	0	0	0	1 (1,3%)	1 (1,3%)	45 (60%)	42(56%)
$\chi^2, p\chi^2$			0,507 p>0,05						0,507 p>0,05		0,246 p>0,05	
Никогда	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21(28%)	
$\chi^2, p\chi^2$											0,033 p>0,05	

При интервьюировании с помощью модифицированного опросника установлено, что женщины обеих групп не имели отличий по характеру питания во время беременности и имели алиментарный дефицит фолатов, основным источником которых служат свежие овощи и зелень: 89,4% и 88% (1-я и 2-я группы,  $p\chi^2 > 0,05$ ) (Таблица 57).

Осложнения беременности представлены в Таблице 58. У беременных, не получавших дотацию фолатов, выявлен повышенный риск задержки роста плода (ОШ=6,6; ДИ 1,81-23,42) и преждевременных родов (ОШ=3,3; ДИ 1,29–8,40). Отметим, что только в этой группе матерей беременность осложнялась начавшимся выкидышем и родились младенцы с ЗРП 3 степени.

Таблица 58 – Осложнения беременности у пациенток сравниваемых групп, n (%)

Осложнения беременности	Дотация фолатов (n=75)	Без дотации фолатов (n=75)	ОШ (95% ДИ)	$\chi^2$	p $\chi^2$
Задержка роста плода	3 (4%)	16 (21,3%)	6,6 (1,81–23,42)*	8,7	0,003
1-й степени	2 (2,7%)	9 (12%)	5,0 (1,04–18,88)*	3,5	0,060
2-й степени	1 (1,3%)	3 (4%)	3,1 (1,12–19,33)*	0,3	0,612
3-й степени	0	4 (5,3%)	–	2,3	0,128
Гестационная анемия	18 (24%)	23 (30,7%)	1,4 (0,68–2,88)	0,5	0,464
Начавшийся самопроизвольный выкидыш	0	2 (2,7%)	–	0,5	0,476
Угрожающие преждевременные роды (эффект от токолиза)	8 (10,7%)	12 (16%)	1,6 (0,61–4,16)	0,5	0,471
Преждевременные роды	7 (9,1%)	19 (25,3%)	3,3 (1,29–8,40)*	5,6	0,018
Хроническая гипоксия плода	14 (18,7%)	22 (29,3%)	1,8 (0,84–3,89)	2,2	0,141
Гипертензивные расстройства	3 (4%)	5 (6,7%)	1,7 (0,40–7,45)	0,1	0,716

Примечание: \* имеется связь между изучаемым воздействием и частотой акушерских и перинатальных осложнений.

В исследуемой когорте младенцев из аномалий развития зарегистрированы только врожденные пороки сердца (ВПС), аномалии развития нервной трубки отсутствовали.

У новорожденных от здоровых матерей с неотягощенным анамнезом, не получавших фолаты в периконцепционном периоде и при беременности, выявлена высокая частота изолированных ВПС: 74,7% vs 21,3% (в 3,5 раза) ( $p\chi^2 < 0,000$ ); критерий  $V$ Крамера 0,534 и показатель  $OШ=10,86$  (ДИ 5,09-23,21) свидетельствовали о наличии сильной связи между изучаемыми явлениями (Таблица 59).

Таблица 59 – Частота и структура ВПС у детей от матерей сравниваемых групп, n (%)

Врожденные пороки сердца	Получали фолаты, n=75	Без фолатов, n=75	$\chi^2$ ; p	Критерий $V$ Крамера	$OШ$ (95% ДИ)
<b>Общее число детей с изолированными ВПС</b>	<b>16 (21,3%)</b>	<b>56 (74,7%)</b>	42,7; p<0,001	0,534, относительно сильная	10,86* (5,09-23,21)
ДМЖП	13 (17,3%)	46 (61,3%)	30,43; p<0,001	0,450, относительно сильная	7,55* (3,55-16,13)
Стеноз легочной артерии	0	3 (4%)	–	–	–
ДМПП	2 (2,7%)	2 (2,7%)	–	–	–
Аневризма МПП	0	1 (1,3%)	–	–	–
Аортальный стеноз	0	1 (1,3%)	–	–	–
Трёхстворчатый аортальный клапан	0	2 (2,6%)	–	–	–
Двухстворчатый аортальный клапан	1 (1,3%)	1 (1,3%)	–	–	–

Примечание: \* имеется связь между изучаемым воздействием и частотой акушерских и перинатальных осложнений.

Выявлена сильная ассоциативная связь между отсутствием дотации фолатов и развитием ДМЖП у детей (критерий  $V$ Крамера 0,450;  $OШ=7,55$ , ДИ 3,55-16,13). Только у младенцев от этих матерей зарегистрированы стеноз легочной артерии (4%), трёхстворчатый аортальный клапан (2,6%), аортальный стеноз (1,3%), аневризма межпредсердной перегородки (1,3%). Отметим, что общая высокая частота встречаемости ВПС у новорожденных связана с тем, что в учреждение 3 группы ГБУЗ ЗКПЦ госпитализируются все беременные Забайкальского края с пороками развития плода.

Выявленные факты являются дополнительным обоснованием дотации фолатов соматически здоровым женщинам молодого репродуктивного возраста с исходно низкой степенью акушерского и перинатального риска. Необходимость такой коррекции пищевого рациона будущих матерей связана с недостаточным поступлением этих нутриентов с пищей, что было продемонстрировано в масштабном Российском популяционном исследовании с участием 2141 женщин 20–45 лет [Лиманова О.А. и др., 2014] и выявлено нами в данной работе при оценке прекоцепционных факторов риска (раздел 4.4).

**Резюме.** Полученные данные о снижении частоты ряда перинатальных осложнений (ЗРП, ВПС) и акушерских осложнений (начавшийся самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды) у здоровых женщин молодого репродуктивного возраста свидетельствуют о целесообразности дотации активных форм фолатов в период прекоцепции и беременности, что обусловлено широкой распространенностью среди них алиментарного дефицита фолатов (88,3%, раздел 4.4.1) и полиморфизмов генов предрасположенности к нарушениям обмена гомоцистеина (раздел 4.5.1). Выявленные факты позволяют считать стратегию фолатизации будущих матерей обоснованной с позиции медико-экономической целесообразности и соответствующей ключевым документам ВОЗ (2014), FIGO (2015) по прекоцепционной подготовке.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Депопуляция населения России, характеризующаяся беспрецедентно низкой рождаемостью, которая в решающей степени предопределяет сокращение численности, как всего населения, так и его репродуктивной и трудоспособной составляющей, является приоритетной национальной проблемой и находится в фокусе внимания Президента и Правительства страны. Так, в Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. среди задач, направленных на преодоление демографического кризиса, особое место занимают: укрепление института семьи, возрождение и сохранение духовно-нравственных традиций семейных отношений, укрепление репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков; создание условий для формирования мотивации к ведению здорового образа жизни; снижению уровня заболеваемости социально значимыми болезнями; увеличение суммарного показателя рождаемости в 1,5 раза за счет рождения в семьях второго ребёнка и последующих.

Помимо регрессивного типа возрастной структуры населения негативным трендом, определившимся в России к началу третьего тысячелетия и существенно влияющим на современные медико-демографические показатели, является значительное ухудшение состояния репродуктивного здоровья женщин и мужчин, а также здоровья детей и подростков [Радзинский В.Е., 2013; Уварова Е.В., 2013].

Основой репродуктивного потенциала любой популяции является молодёжь, изменения сексуального и репродуктивного поведения которой к началу XXI века способствовали значительному росту их вклада в формирование показателей аборт, гинекологической заболеваемости, материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Закономерным следствием перечисленных процессов стало снижение уровня репродуктивного здоровья женщин молодого фертильного возраста.

Сведения статистических отчетов РФ свидетельствуют, что в настоящее время в стране наибольший удельный вес рождаемости, в том числе доля первых деторождений, приходится на возрастные группы женщин 25-29 лет и 30-34 лет [Артюхов И.П. и др., 2017; Росстат, 2018; 2019]. Тенденция отсроченного деторождения в популяции россиян обусловлена различными социально-экономическими причинами и обуславливает возникновение проблем медико-демографического характера. Во-первых, по мере увеличения возраста происходит истощение овариального резерва и ухудшение качества ооцитов, что ведет к прогрессивному снижению фертильности, начиная примерно с 32 лет [ACOG, 2014; Калинина Е.А. и др., 2019; von Wolff M. et al., 2019]. Во-вторых, несоответствие между образом жизни современной женщины (позднее деторождение, малое количество детей) и эволюционно сформированной



генетической программой, по которой функционировала репродуктивная система на протяжении сотен тысячелетий, способствует росту гинекологической заболеваемости и канцерогенезу (эколого-репродуктивный диссонанс) [Радзинский В.Е. и др., 2015; Хамошина М.Б. и др., 2015; Белокрыницкая Т.Е., Лига В.Ф., 2017].

Гинекологические заболевания, в свою очередь, вносят существенный вклад в формирование акушерских осложнений, повышающих риск и число репродуктивных потерь. Известно, что репродуктивные возможности и долгосрочные риски для соматического здоровья будущей женщины закладываются на этапе её внутриутробного развития, которое во многом определяется характером течения беременности [Barker D.J., Osmond C., 1986].

Таким образом, в условиях современной демографической ситуации проблемы здоровья женщин молодого фертильного возраста, несущих основную демографическую нагрузку, без преувеличения, имеют особую медико-социальную значимость, поскольку определяют здоровье новорожденных и детей, и, следовательно, последующих поколений [Фролова Н.И. и др., 2015].

Нами проведена комплексная интегральная оценка медико-демографических тенденций в Забайкальском крае за 5 летний период (2014-2018 гг.) и установлено, что в регионе с 2015 года наблюдается значительное снижение рождаемости, что связано, во-первых, с уменьшением числа женщин фертильного возраста в группах 25-29 лет и 30-35 лет, имеющих наибольшие возрастные коэффициенты рождаемости; во-вторых, с тенденцией увеличения возраста рождения женщиной первого ребенка и в целом смещением предпочтений в сторону работы, карьеры и т.п. в молодых возрастных группах женщин; в-третьих, со снижением численности и доли сельского населения, для которого в настоящее время суммарный коэффициент рождаемости выше, чем для городского.

Существенный вклад в снижение показателей рождаемости вносит снижение роли семейных ценностей и общественных приоритетов: за анализируемый период в крае уменьшилось количество заключаемых браков на 30,4%, особенно существенный спад произошёл в 2018 году (– 17,5% по сравнению с 2017 годом).

Указанные тенденции в целом характерны и для Российской Федерации [Росстат, 2018], что и легло в основу нашего исследования основных предикторов и конфаундеров репродуктивных нарушений у женщин молодого фертильного возраста на примере Забайкальского края.

Репродуктивные установки являются конфаундерами репродуктивного поведения индивидуума и определяют степень его участия в процессах воспроизводства [Ушакова, 2010; Гурко Т.А., 2016; Лещенко Я.А., 2017]. Многочисленными исследованиями убедительно обосновано влияние изменений социально-экономических условий и общих социальных

ценностей на потребности иметь детей и их численность. В связи с этим мы оценили репродуктивное поведение и установки девушек 18-25 лет основных этнических групп Забайкальского края в динамике за 10 лет и отметили некоторые положительные тенденции: относительно стабильный возраст сексуального дебюта, увеличение роли медицинских работников в репродуктивном образовании молодежи, тренд смены ориентиров в сторону многодетной модели семьи. Новым источником знаний по вопросам безопасного репродуктивного поведения у молодежи стали образовательные медицинские порталы, значительно снизилась информационная роль друзей [Фролова Н.И. и др., 2015].

В настоящее время в России, как и большинстве стран мира, отсутствуют единые общегосударственные обучающие программы по репродуктивному образованию молодежи. Однако специалистами, работающими над этими проблемами, разработаны и внедрены различные формы и методы обучения безопасности гендерных отношений и формирования позитивных репродуктивных установок, которые уже продемонстрировали свою эффективность в виде снижения числа ИППП, абортов, своевременного обращения за медицинской помощью в случае возникновения проблем, а также дальнейшего распространения и накопления знаний в молодежной среде. Исследования, проведенные в популяциях различных этнических групп и странах с разным уровнем социально-экономического развития показали, что обучающие программы по репродуктивному здоровью, независимо от вида интервенции (лекции на курсе, семинары-тренинги в группах, обучение с использованием интернет-ресурсов), одинаково эффективны и способствуют значительному повышению уровня и качества репродуктивных знаний у девушек [Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., 2011; Gipson J.D., Hindin M.J., 2015; Song X., Mare R.D., 2017; Munakampe M.N. et al., 2018].

По мнению экспертов, принципиальным в выборе методики обучения является избегать информационного насилия: посещение занятий должно быть на добровольной основе, с согласия самого обучающегося после получения им необходимой информации о содержании, целях и задачах программы; реализация программы должна осуществляться высококвалифицированными, специально подготовленными медицинскими или социальными работниками [Швецова А.В., 2017; Khatiwada N. et al., 2013; The Gap Report 2014. UNAIDS / JC2656, 2014; Patton G.C. et al., 2016; Naruna H. et al., 2018].

Эксперты отмечают, что образовательные программы по репродуктивному здоровью не избавят подростков и молодежь от возникающих трудностей, но могут облегчить разрешение проблем и конфликтов, связанных с их физическим и психосексуальным развитием. Они будут способствовать формированию ответственного отношения к своему здоровью, полноценной социально-гигиенической культуры, приоритета семейных ценностей, как основы нормальной

и безопасной жизнедеятельности [Гурко А.М., 2016; Лещенко Я.А., 2017; Swift B.E., Liu K.E., 2014; van de Bongardt D. et al., 2015; Patton G.C. et al., 2016; Asamoah B.O., Agardh A., 2018; Munakampe M.N. et al., 2018].

Состояние репродуктивного здоровья и поведения подростков и молодёжи находится в зоне повышенного внимания демографов и медиков, поскольку именно эта часть населения формирует базис репродуктивного потенциала популяции и качество воспроизводственных ресурсов [Лещенко О.Я., 2011; Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., 2011; Гурко А.М., 2016; Лысяк Д.С., 2016; Лещенко Я.А., 2017; Neal S. et al., 2018]. По мнению специалистов, инвестиции в репродуктивное образование и здоровье являются одной из наиболее важных стратегий достижения целей в области развития, сформулированных в Декларации тысячелетия ООН 2000 г [Allahverdzadeh Sh. Et al., 2018]. В «Концепции демографической политики РФ на период до 2025 года» особо подчеркивается, что демографическая политика должна основываться на систематизации теоретических и практических исследований в области репродукции населения страны с переходом к всесторонним, комплексным исследованиям на уровне отдельных регионов. При этом при демографической оценке перспектив развития любого региона большое внимание обращают на анализ имеющихся потенциалов, которые в настоящем и ближайшем будущем будут участвовать в процессе воспроизводства населения. Демографическое будущее, несомненно, определяется, во-первых, количественным составом когорты женщин, составляющих основу репродуктивного потенциала популяции; во-вторых, её качеством, а именно – состоянием репродуктивного здоровья, которое детерминирует потенциальную возможность обеспечить как воспроизводство, так и естественный прирост населения.

Для принятия своевременных управленческих и организационных решений, направленных на сохранение репродуктивного потенциала нации и находящихся в зоне ответственности акушеров-гинекологов, необходим тщательный мониторинг и анализ структуры гинекологических заболеваний у молодых женщин, определяющих демографическое будущее, как отдельных регионов, так и страны в целом [Блинов Д.С. и др., 2016; Лещенко Я.А., 2017; Helden J.V., Weiskirchen R., 2017; Шарков С.М. и др., 2019].

По данным профилактического осмотра в группе 18-25 лет, гинекологические заболевания и нарушения имели 47,7% девушек; у 7,4% было сочетание двух нозологий. На основании интегральной оценки, мы сделали вывод, что у 46,3% пациенток имелись заболевания, которые в настоящем или в будущем могут стать потенциальной причиной репродуктивных нарушений вплоть утраты фертильности.

Установлено, что возраст пациенток 18-25 лет явился статистически значимым фактором риска гинекологической патологии, послужившей основанием к госпитализации. Наиболее

распространенными причинами госпитализаций оказались осложнения ранних сроков беременности, которые составили в общей структуре 50,3% и продемонстрировали максимальный уровень значимости ( $p=0,00001$ ). Ведущим конфаундером этих осложнений в группе пациенток 18-25 лет были генитальные инфекции/ИППП при беременности (независимо, проводилось лечение или нет), у женщин 26-35 лет такой взаимосвязи не обнаружено.

Конфаундинг-факторами лидирующих причин госпитализаций (осложнений ранних сроков беременности, аборт, родов и воспалительных заболеваний органов малого таза) у пациенток 26-35 лет были два и более хирургических аборта в анамнезе, в возрастной группе 18-25 лет такой ассоциации не выявлено.

Для минимизации негативных репродуктивно значимых последствий аборта 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 побочных реакций препарата, не снижая эффективность медикаментозного аборта при сроках аменореи до 63 дней и не увеличивая количество его осложнений. 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. (ред), 2016]. Таким образом, профилактика и отказ от хирургических абортов и кюретажа матки являются мерами, способными повысить эффективность и безопасность медикаментозного завершения беременности ранних сроков.

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; Mascarenhas M.N. et al., 2012; Chandra A. et al., 2013; Zhang H. et al., 2014; Даржаев З.Ю., 2017; Elhussein O.G. et al., 2019]. По данным проведенного нами популяционного исследования частоты и структуры бесплодия у женщин молодого репродуктивного возраста ( $n=2932$ ) Забайкальского края, его распространенность составила 24,9% и была выше в сельской местности, чем в городе 25,8% vs 22,3% ( $p=0,038$ ) [Фролова Н.И. и др., 2014]. Наши результаты согласуются с выводом И.И. Витязевой (2010), что проблемы с наступлением беременности отмечаются у 25% женщин до 36 лет.

Аналогичные по дизайну исследования, проведенные в других субъектах Западной и Восточной Сибири, установили несколько меньшие, чем выявленные нами в Забайкалье (24,9%), показатели уровней бесплодия: в Томской области – 16,7% [Филиппов О.С., 1999], в Иркутской области – 19,6% [Кузьменко Е.Т., 2008], в Алтайском крае 16,2 % [Шестакова Ж.А., 2009], в Кемеровской области – 20,3% [Устинова Т.А. и др., 2010], в Республике Бурятия – 22,8% [Даржаев З.Ю., 2017]. Зарубежные источники 2017 года приводят несколько большие показатели распространенности бесплодия у женщин 18-44 лет – 31,1% [Polis С.В. et al., 2017].

Выявленные отличия можно объяснить, во-первых, региональными социально-экономическими и демографическими особенностями (половозрастной и социальный состав, репродуктивные установки, брачность, занятость населения и пр.) [Гурко А.М., 2016; Лещенко Я.А., 2017]. Во-вторых, неоднородностью возрастного состава обследованных: объектом нашего исследования были женщины молодого фертильного возраста (18-35 лет), в исследования, приведенные выше были включены женщины раннего и позднего репродуктивного периода (18-45 лет). Специалисты репродуктивной медицины подчеркивают, что возраст женщины – один из самых важных факторов, определяющих ее фертильность и мотивацию на решение проблем бесплодия [Mathews T.J., Hamilton B.E., 2009; Damario M.A., 2014; Zhang H. et al., 2014; Kapp Б. и др., 2015; Crawford N.M., Steiner A.Z., 2015; Радзинский В.Е., 2018].

В-третьих, неоднородность приведенных показателей уровней бесплодия в РФ можно объяснить большой хронологической разницей в их получении: 1999 г. – 16,7%, 2008 г. – 19,6%, 2010 г. – 20,3%, 2017 г. – 22,8%) [Филиппов О.С., 1999; Кузьменко Е.Т., 2008; Устинова Т.А. и др., 2010; Даржаев З.Ю., 2017], поскольку в течение последних десятилетий многие исследователи отмечают прогрессивное ухудшение фертильности женщин. Так, по данным A.Chandra et al. (2013), в США за 10-летний период (1982-2002 г.) произошло увеличение показателя бесплодия среди замужних женщин в возрасте 15-44 лет с 11% до 15%. В более долгосрочном исследовании группы женщин, рожденных в Пекине в 1950 г. и в 1980 г., Н.Х. Zhang et al. (2012) отметили, что за 30 лет показатель женского бесплодия возрос с 1,3 до 11,4%. На основании представленных сведений мы заключаем: для объективизации показателей распространенности бесплодия в регионах следует одновременно проводить многоцентровые эпидемиологические исследования.

Полученные нами факты о более высокой частоте бесплодия у сельских жительниц в сравнении с городскими (25,8% vs 22,3%,  $p=0,038$ ), совпадают с результатами, полученными З.Ю. Даржаевым (2017) в географически соседней и социально-экономически сходной территории – Республике Бурятия, согласно которым распространенность бесплодия у горожанок достоверно ниже таковой у сельского населения (19,67% vs 31,49%). Мы полностью

поддерживаем мнение этого автора о том, что потенциальными причинами более высокого уровня бесплодия у сельских женщин могут быть, как несвоевременность оказания квалифицированной медицинской помощи при гинекологических заболеваниях, прежде всего, при воспалительных процессах органов малого таза, наиболее часто приводящих к бесплодию, так и поздняя диагностика эндокринных причин infertility в сельской местности [Даржаев З.Ю., 2017].

В целом, частота вторичного бесплодия в популяции обследованных нами женщин молодого репродуктивного возраста была существенно выше, чем первичного: 54,2% (ДИ 49,8-58,5) vs 45,8% (ДИ 43,9-47,6;  $p=0,002$ ). Более высокий уровень вторичного бесплодия установлен среди проживающих в селе 14,4% (ДИ 13,6-15,2) против 11,2% (ДИ 9,3-13,1;  $p=0,026$ ) у жительниц города, что объясняется большими возможностями горожанок в обследовании и своевременном лечении.

Популяционные зарубежные исследования также заключают о преобладании вторичного женского бесплодия [Mascarenhas M.N. et al., 2012]. Так, в масштабном исследовании С.В. Polis et al. (2017) среди 38 948 женщин 18-44 лет первично бесплодных было 17,4% (ДИ 12,9-23,8%), вторично – 34,1% (ДИ 30,3-39,3%).

Другие исследователи также выявили более высокий удельный вес вторично бесплодных пациенток (от 55,9 до 67,5%), проживающих на территории Сибири [Филиппов О.С., 1999; Кузьменко Е.Т., 2008; Устинова Т.А. и др., 2010]. Среди обследованных нами пациенток Забайкалья вторично бесплодных было на 10% меньше (44,0%), чем в других регионах Сибири (54,2%) [Кузьменко Е.Т., 2008; Устинова Т.А. и др., 2010], что, на наш взгляд, закономерно и обусловлено более молодым возрастом включенных в исследование женщин, их стремлением получить образование, сделать карьеру, приобрести финансово-экономическую независимость [Фролова Н.И. и др., 2014; Гурко А.М., 2016; Лещенко Я.А., 2017]. Зарубежные источники также свидетельствуют, что современные женщины откладывают первое деторождение на более поздний период [Dyer S.J., 2009; Mathews T.J. et al., 2009; Bushnik T. et al., 2012; Behboudi-Gandevani S. et al., 2018].

В соответствии классификационным алгоритмом категорий фертильности ВОЗ (1997) в популяции женщин Забайкальского края 18-35 лет ( $n=2932$ ) фертильные составили 22,2% (ДИ 18,6-25,6%); предполагаемо фертильные – 32,2% (ДИ 19,6-34,8%); первично бесплодные – 11,4% (ДИ 5,4-16,4%); вторично бесплодные – 13,5% (ДИ 8,9-18,1%); с неизвестной фертильностью – 20,6% (ДИ 17,1-24,2%) [Фролова Н.И. и др., 2014].

По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в Иркутской и Кемеровской областях, численность когорты женщин с неизвестной фертильностью (отсутствие беременности в анамнезе вследствие использования методов контрацепции, и/или

при условии нерегулярных половых контактов) была меньше, чем в Забайкальском крае – 17,8%, 18,6% против 20,6%, что объясняется ранним репродуктивным возрастом забайкалок, участвовавших в анкетном опросе, отсутствием у них репродуктивных планов и, соответственно, более широким использованием контрацепции. По этой же причине в Забайкалье была меньшей популяция женщин, соответствующих классификационному критерию ВОЗ «предполагаемо фертильные» (в анамнезе беременность более 1 года назад), – 32,2% (в Иркутской области 47,7%; в Кузбассе 40,7%) [Кузьменко Е.Т., 2008; Устинова Т.А. и др., 2010]. Согласно нашим данным, городские женщины чаще, чем селянки, имели неустановленную фертильность 23,5% vs 19,3% ( $p=0,001$ ), что мы объясняем их большей комплаентностью к контрацепции и выбором более надежных методов [Фролова Н.И. и др., 2014].

С медико-социальных и демографических позиций для Забайкальского края тревожным фактом является, что 44,0% (ДИ 42,3-45,7) женщин, отнесенных к категории ВОЗ «первично бесплодные» и «вторично бесплодные», не планируют беременность. В Иркутской области и в Кузбассе «добровольно» бесплодных пациенток было меньше – 40,3% и 32,9% соответственно [Кузьменко Е.Т., 2008; Устинова Т.А., 2010]. Более высокий показатель, установленный для Забайкалья, закономерен и обусловлен более молодым возрастом женщин, включенных в исследование, и их откладыванием деторождения [Mathews T.J. et al., 2009; 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 B.E., Liu K.E., 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, поскольку это повышает эффективность лечения.

При анализе структуры причин женского бесплодия у пациенток молодого фертильного возраста установлено, что на первом месте стоит трубно-перитонеальный фактор (44,6%), 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;  $p<0,001$ ), который, по заключению J. Männistö (2017), В.Е. Радзинского (2018), является одной из ведущих причин этой формы бесплодия.

На втором месте было нарушение овуляции (38,1%), которое было ассоциировано с первичным бесплодием, 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 обследуемых 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 у горожанок и селянок зарегистрированы СПКЯ (19,5%) и синдром гиперпролактинемии (18,4%). При СПКЯ и синдроме гиперпролактинемии выявлено статистически значимое повышение риска развития первичного бесплодия, чем вторичного.

Маточный фактор занял третье место (20,6%) среди причин бесплодия. Установлена статистически значимая ассоциация этой формы бесплодия с хроническим эндометритом, для других нозологий (миома матки, аномалии развития матки (рудиментарный рог), 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 и серозные цистаденомы).

Мужской фактор инфертильности выявлен у 12,4% пациенток, при этом изолированное мужское бесплодие диагностировано в 3,2% случаях. Сходные результаты получены З.Ю. Даржаевым (2017) в географически смежной с Забайкальем территории – Республике Бурятия, где мужской и женский факторы бесплодия сочетались в 13,8%. Несколько больший показатель – 18,4% был выявлен O.G. Elhussein et al. (2019), что, на наш взгляд, обусловлено, во-первых, более старшим возрастом включенных в этот анализ женщин (средний возраст  $32,4 \pm 7,4$  года,  $M \pm SD$ ); во-вторых, социально-экономическими отличиями территорий: исследование проводилось в Судане – низкоресурсной стране Африки. По данным современной литературы, частота мужского бесплодия значительно выше: 26,6% – S.R. Tamrakar, R. Bastakoti (2019); 36,1% – O.G. Elhussein et al. (2019); 40-50% – ACOG [Committee Opinion, No 781, 2019]; 50% – В.Е. Радзинский (2018). Меньшие величины полученных нами показателей можно объяснить тем, что мы учитывали мужской фактор только в сочетании с женскими формами бесплодия.

Неблагоприятным с позиций репродуктивного здоровья и медико-демографического прогноза является факт, что у каждой четвертой женщины (26,7%) имелось более одного фактора бесплодия: два фактора сочетались у 21,1% пациенток, три – у 3,2%, четыре – у 2,4% [Фролова Н.И. и др., 2014]. Мужской фактор присутствовал у всех пациенток с сочетанием трех и четырех причин бесплодия, и у 19,2% пациенток с двумя факторами инфертильности. Полученные нами сведения в целом совпадают с мнением 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 инфертильности затрудняют диагностику и снижают эффективность лечения [Радзинский В.Е., 2018; Elhussein O.G. et al., 2019; Tamrakar S.R., Bastakoti R., 2019], что требует оптимизации действующих подходов и постоянного внимания современных акушеров-гинекологов и репродуктологов.

Для прогноза восстановления фертильности большое значение имеет возраст женщины и длительность бесплодия, поскольку результативность ВРТ прогрессивно снижается после 35 лет и при периоде инфертильности более 4 лет [Malizia V.A. et al., 2009; Luke B. et al., 2012; Malacova E. et al., 2015; von Wolff M. et al., 2019].

Представленные сведения литературы, задача, поставленная в «Концепции демографического развития ... до 2025 г.» (2007, ред 2014) «повышение доступности медицинской помощи для жителей сельской местности и отдаленных районов», 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 и внедрения программы дистанционного мониторинга бесплодных супружеских пар. С 1 июля 2017 года в Забайкальском крае проводится анкетирование инфертильных пациентов по специально разработанной нами анкете-опроснику, размещенной на сайте ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр». За период с 01.07.2017 г. по 01.09.2018 г. электронную анкету заполнили 1616 пациенток, по результатам которой 455 супружеских пар были активно приглашены в Забайкальский краевой перинатальный центр, где прошли углубленное обследование с применением тарифа ОМС «ПредЭКО» и лечение в зависимости от формы бесплодия. Благодаря возможности супружеских пар своевременно приступить к решению репродуктивных проблем и дистанционному контролю за последовательностью и качеством подготовки, существенно повысилась результативность программы ЭКО, составив в 2017 г. 37,8%, в 2018 г. – 34,0%; в 2019 г. - 38,4% (до внедрения программы мониторинга в 2015 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 [Василенко Г.И., Дикке Г.Б., 2013].

В проспективном когортном исследовании 118 пациенток в возрасте 18-35 лет с длительностью периода стерильности до 5 лет установлено, что интравагинальная пелоидотерапия статистически значимо повышала относительный шанс восстановления гистологической структуры эндометрия при НЛФ и хроническом эндометрите, восстанавливала овуляцию, нормализовала уровень эстрогенов и прогестерона, что, в конечном

итоге, способствовало увеличению частоты наступления спонтанной беременности в 9,8 раза, результативности ЭКО в 1,7 раза, повышению числа деторождений.

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 [Koo H.S. et al., 2018]. Следовательно, полученные нами эффекты восстановления структуры эндометрия, овуляции, уровней стероидных гормонов, уменьшения степени выраженности спаечного процесса объясняются способностью пелоидов восстанавливать/улучшать рецепцию тканей, кровотока, нормализовать функциональные и метаболические процессы, их противовоспалительными и адгезиолитическими свойствами [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. Взвешенный отбор пациенток, соблюдение алгоритма обследования и перманентный мониторинг его результатов, применение комплексной терапии, позволяют своевременно решить репродуктивные проблемы, в том числе, с применением ЭКО, значительно повысив его результативность.

Фактором абсолютной женской стерильности является отсутствие матки. Гистерэктомия – одна из наиболее частых операций, выполняемых в мире и один из критериальных показателей ВОЗ (2009, 2011) для включения пациенток с критическими акушерскими состояниями в категорию «near miss» [Say L. et al., 2009; The WHO near-miss approach for maternal health, 2011]. Частота этого вида оперативного вмешательства варьирует, главным образом, в зависимости от социально-медицинского и экономического уровня региона и страны, и в меньшей мере – от культурных и психологических установок населения. 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 снижение репродуктивного потенциала нации и кумулятивного коэффициента рождаемости, это предстоящие демографические потери.

Современные репродуктивные технологии позволяют решить проблемы деторождения при абсолютном маточном бесплодии [Радзинский В.Е., 2018]. Однако суррогатное материнство в настоящее время сопряжено с рядом финансовых, моральных и юридических проблем. С этих позиций следует идти по пути стратификации и снижения риска утраты основного органа репродукции.

На основании анализа медико-социальных факторов 140 жительниц Забайкальского края, перенесших гистерэктомию в возрасте 18-35 лет, мы установили: по социальному статусу преобладали домохозяйки (51,4%); не состоявшие в официальном браке (52,9%); имевшие вредные привычки (табакокурение, систематическое употребление алкоголя) (55,7%, все  $p < 0,05$ ) и высокую частоту встречаемости ВИЧ-инфекции 3,6% и активных форм туберкулеза 1,5% ( $p = 0,001$ ). Подавляющее большинство операций выполнены экстренно по витальным показаниям 89,3% ( $p < 0,001$ ), критические акушерские состояния послужили показанием к гистерэктомии в 92,0% ( $p < 0,001$ ) случаев. Смертность составила 4,3% и зарегистрирована только при экстренных операциях [Фролова Н.И. и др., 2018].

Представленные факты позволяют заключить, что 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. На основании углубленного анализа факторов риска сделан вывод о низком уровне ответственности за свое здоровье женщин молодого фертильного возраста, перенесших гистерэктомию: у 93,3% пациенток плановая операция была предотвратима при условии надлежащего отношения к своему здоровью, регулярного участия в профилактических осмотрах и своевременного лечения выявленных заболеваний (миома матки, рак шейки матки). В группе экстренных операций удаления матки особое внимание заслуживают пациентки с выкидышами: беременности были незапланированными в 94,7%; удельный вес летальных исходов среди них был наивысший – 50% [Фролова Н.И. и др., 2018].

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

Изыскивая пути преодоления долгосрочного риска репродуктивных потерь, связанных с утратой матки, мы проанализировали структуру показаний к плановым гистерэктомиям у пациенток 18-35 лет. Симптомные миомы матки с атипичской локализацией узла и/или гигантскими размерами опухоли были основанием для 40% (в общей структуре 4,3%) плановых удалений матки. Позднее обращение пациенток за медицинской помощью из-за боязни хирургического вмешательства и/или утраты фертильности обусловило невозможность выполнения органосохраняющей операции [Фролова Н.И. и др., 2018].

По мнению J.J. Keung et al. (2018), методика эмболизации маточных артерий (ЭМА) имеет преимущества перед традиционным медикаментозным и хирургическим лечением миомы матки. Однако в систематическом обзоре K. Karlsen et al. (2018) показано, что в сравнении с миомэктомией после ЭМА показатель частоты наступления беременности ниже, а частоты выкидышей – выше. При этом авторы отметили очень низкое качество доказательств

этих результатов и сделали вывод о необходимости проведения перспективных рандомизированных исследований для улучшения доказательной базы.

В нашем проспективном наблюдении пациенток 26-35 лет с миомами матки, у 66,7% женщин в течение 5 лет после ЭМА восстановилась фертильность и наступила спонтанная беременность ( $p=0,044$ ), которая в 75% случаев завершилась родами ( $p=0,042$ ). Роды в срок произошли у 77,8% матерей, преждевременно – у 22,2% ( $p=0,018$ ). Все женщины были родоразрешены путём операции кесарева сечения без осложнений. Частота спонтанного выкидыша составила – 8,3% ( $p<0,001$ ), репродуктивные планы изменились у 16,7% женщин ( $p=0,005$ ), и они прервали беременности искусственными абортами, закончившимися без осложнений.

Полученные нами результаты в целом совпадают с данными других исследователей, которые регистрировали частоту наступления беременности после ЭМА по поводу миомы матки от 51% до 69,6% [Pisco J. et al., 2017; Karlsen K. et al., 2018]; преждевременных родов – 20,0% [Holub Z. et al., 2008]. Частота самопроизвольных выкидышей в заявленной нами группе женщин была меньше 8,3% , чем по результатам Z. Holub et al. (2008) – 56,0% и P. Czuczwar et al. (2016) – 53%, что объясняется более молодым возрастом наших пациенток (26-35 лет).

Таким образом, процедура ЭМА малоинвазивна, эффективна и является альтернативой хирургическому лечению миомы матки, которого опасаются женщины молодого репродуктивного возраста в связи с риском утраты органа. По данным Кохрановского обзора 2014 г., в течение 5 лет проспективного наблюдения количество беременностей и родов после ЭМА и миомэктомии было сопоставимо [Gupta J.K. et al., 2014].

Второе по частоте место в структуре показаний к плановой гистерэктомии у пациенток 18-35 лет занял рак шейки матки, составив 13,3% (в общей структуре 1,4%). Помимо этого аспекта проблемы и сопряженных с ним потерь фертильности и жизней потенциальных матерей, следует отметить, что у женщин с ВПЧ-инфекцией, ассоциированной с CIN и РШМ, имеется повышенный риск невынашивания беременности, т.е. увеличивается вероятность эмбриональных и плодовых репродуктивных потерь [Бибнева Т.Н., Дикке Г.Б., 2019].

Доказанными мерами повышения эффективности профилактики РШМ являются, во-первых, организованное (не оппортунистическое) проведение цитологического скрининга; во-вторых, вовлечение в обследование большего числа женщин (не менее 80%); в-третьих, внедрение новых технологий и методов исследований. Исходя из роли ВПЧ в цервикальном канцерогенезе, во многих странах в программы скрининга РШМ включено тестирование на ВПЧ-ВКР [Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., 2012; WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. World Health Organization, 2013;

WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention, 2013; Martins T.R. et al., 2016; Адамян Л.В. и др. (протокол РОАГ), 2017].

Нами не выявлено снижения частоты идентификации ВПЧ-ВКР в образцах, приготовленных при помощи устройства для самостоятельного забора вагинального отделяемого. При оценке приверженности выявлено, что максимальное число пациенток, предпочитающих самозабор материала для ВПЧ-теста, было в возрасте 18-25 лет – 94,7%, среди женщин 26-35 лет их доля была меньше – 70,5% ( $p=0,003$ ), а пациентки старше 35 лет продемонстрировали наименьшую комплаентность к этому методу 40,5% ( $p=0,000$ ). В целом показатель комплаентности в группе 18-35 лет статистически значимо превышал таковой у женщин 36-45 лет: 82,6% vs 40,5% ( $p<0,001$ ). Данный факт обусловлен тем, что женщины старшего возраста чаще опасаются, что самостоятельно собранный материал будет взят неправильно, а результат неинформативен. Наши данные полностью совпадают с результатами, полученными Y. Deleré et al. (2011), что самозабор материала для ВПЧ-теста не только надежный способ определить распространенность ВПЧ-ВКР, но и хорошо воспринимается женщинами в возрасте 20-30 лет.

Таким образом, метод самозабора материала для выявления ВПЧ-ВКР с помощью устройства Qvintip эффективен для диагностики и демонстрирует большую комплаентность пациенток 18-35 лет, т.е. возрастных групп, которые наиболее активно участвуют в процессах воспроизводства населения и от здоровья которых в большей мере зависит качество репродуктивного потенциала популяции.

Метод самостоятельного приготовления образца для ВПЧ-теста приобретает особое значение в свете того, что, во-первых, современные девушки-подростки имеют ранний сексуальный дебют (15-16 лет) [Радзинский В.Е., 2013; Уварова Е.В., 2013; Фролова Н.И. и др., 2015] и большую распространенность ВПЧ-инфекции [Bruni L. et al., 2016]. Во-вторых, пациентки 18-20 лет не участвуют в программах цитологического скрининга на РШМ, поскольку в соответствии с приказом Минздрава России от 03.02.2015 г. № 36н и клинических рекомендаций РОАГ «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» 2017 года начало скрининга предписано в возрасте 21 года. В-третьих, как показано в главе 3, возрастная группа женщин 18-25 лет характеризуется низкой приверженностью к профилактическим осмотрам. Выявление инфицированности ВПЧ-ВКР при самозаборе вагинальных выделений является альтернативным и приемлемым методом цервикального скрининга у молодых женщин и позволит выделить группу риска по интраэпителиальным цервикальным поражениям.

Исходя из сведений о негативном влиянии ВПЧ-ВКР инфекции на течение и исходы беременности [Роговская С.И., Е.В. Липова, 2014; Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б., 2019; Aldhous M.C.

et al., 2019], мы предприняли попытку оптимизации лечения пациенток молодого репродуктивного возраста с CIN, ассоциированными с ПВИ, с целью повышения терапевтического эффекта, снижения частоты рецидивов и репродуктивных нарушений. К 6-му и 12-му месяцу лечения у получивших инозин пранобекс по 1000 мг (2 таб.) 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%,  $p < 0,001$ ) 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 шанс отсутствия рецидива ПВИ в ближайшие 2 года после окончания лечения былкратно выше, чем при лечении курсом 14 дней; в последующем ни у одной пациентки не было внематочной беременности и при этом не снижалось число зачатий, не увеличивался риск выкидышей и преждевременных родов. Данные факты объясняются большей частотой 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].

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), 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 критических акушерских состояний («maternal near miss», ВОЗ, 2009).

Анализ структуры КАС и материнской смертности (МС) в Забайкальском крае за 2014-2018 годы в зависимости от возраста установил, что у матерей 18-35 лет относительный шанс возникновения КАС был значимо выше, чем у 35-45 летних, а риск летального исхода, напротив, был выше у матерей старше 35 лет.

В структуре причин «near miss» в группе пациенток молодого фертильного возраста на первом месте находились преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром (16,7%); на втором – ПОНРП (15,5%); на третьем – кровотечения в родах/послеродовом периоде и сепсис (по 14,4%); на четвертом – сочетание предлежания и вставания плаценты (11,1%); на пятом – аборты, начатые вне лечебного учреждения (10,0%); далее шли предлежания плаценты и ЭГЗ (по 4,4%); внематочная беременность (2,2%); акушерская эмболия, анафилактический шок, осложнения медицинского аборта и разрыв матки (по 1,1%). 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), а в общей структуре КАС («near miss» и МС) зарегистрирована более высокая частота кровотечений в родах и послеродовом периоде ( $p=0,040$ ).

Среди причин МС у женщин молодого детородного возраста первое место заняли осложнения анестезии и аборт, начатые вне лечебного учреждения (по 25,0%;  $p=0,002$ ), второе место – акушерская эмболия, внематочная беременность, преэклампсия, сепсис, ЭГЗ, кровотечения на фоне артериовенозной мальформации сосудов матки или сочетания предлежания и врастания плаценты (по 8,34%;  $p>0,05$ ) [Белокриницкая Т.Е. и др., 2019].

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 репродуктивного возраста были в категории «near miss», а старшего возраста – в группе материнской летальности. Дополнительно проведен анализ медико-биологических и социальных характеристик 106 женщин заявленной нами возрастной группы с первичными ВТЭО и выявлены наиболее распространенные факторы риска: варикозное расширение вен нижних конечностей – 79,2%, малоподвижный образ жизни – 60,4%, использование КОК – 43,4%, курение и ожирение – по 33,9%, семейный анамнез тромбозов / генетически подтвержденная тромбофилия – 20,8%, беременность – 17,0%, послеродовый период – 7,5% [Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Галыгин Е.В. и др., 2016].

По заключению экспертов Европейского общества репродукции человека [ESHRE, 2013], беременность, послеродовой период и гормональная контрацепция относятся к специфическим «репродуктивным» факторам риска ВТЭО. Установлено, что 95,7% пользователей КОК имели дополнительные факторы риска ВТЭО: варикозная болезнь вен нижних конечностей – 39,1%, малоподвижный образ жизни – 34,8%, курение – 30,4%, ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) – 26,1%, наследственные тромбофилии и/или семейный анамнез тромбозов – 21,7%. В среднем у одной пациентки с ВТЭО на фоне КОК имелось  $2,8 \pm 0,1$  фактора риска тромбоза, а у женщин с ТЭЛА (их доля составила 21,7%) идентифицировано  $4,4 \pm 0,3$  [3; 7] фактора риска [Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Галыгин Е.В. и др., 2016].

Нами не выявлено ассоциации ВТЭО с типом прогестагена, содержащегося в КОК, как это отметили другие авторы [Bitzer J., 2013; Evans G., Sutton E.L., 2015; Dragoman M.V. et al., 2018]. Значимым фактором риска ВТЭО у пользователей КОК был поздний послеродовый период (13,0%), одна из этих пациенток 26 лет погибла от массивной ТЭЛА (доля в группе 2,2%). Согласно сведениям литературы, применение КОК в течение 1-го года после родовкратно повышает риск ВТЭО [Petersen J.F. et al., 2014].

Эксперты настоятельно рекомендуют: для уменьшения риска ВТЭО назначать КОК должен медицинский специалист с учетом критериев их приемлемости, при этом должны быть

приняты во внимание и обсуждены с женщинами различные свойства и побочные эффекты препаратов [Bitzer J., 2013; Прилепская В.Н. и др., 2015].

У всех женщин с тромбозами при беременности и в послеродовом периоде (их доля в структуре «репродуктивных» причин тромбозов составила 36,1%) имелись сопутствующие факторы риска (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%) [Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Галыгин Е.В. и др., 2016]. Особо отметим, что у 61,5% из этих пациенток дополнительно обнаружены по 1-3 акушерских фактора (ПЭ, родоразрешение операцией кесарева сечения, гестационная и/или постгеморрагическая анемия) [Сухих Г.Т. и др. (РОАГ), 2014]. В среднем у одной беременной выявлено  $3,7 \pm 0,2$  фактора риска тромбоза, у роженицы –  $4,5 \pm 0,1$ , а общее среднее число факторов риска у женщин-матерей составило  $3,9 \pm 0,2$ .

Таким образом, 42,1% ко-факторов риска ВТЭО у беременных и рожениц являются управляемыми (курение, ожирение, малоподвижный образ жизни, дисфункция щитовидной железы) [Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Галыгин Е.В. и др., 2016], следовательно, работу с пациенткой по их устранению следует начать с этапа прекоцепционной подготовки и продолжать в гестационном и послеродовом периодах [NICE, 2008; Karoshi M. et al., 2012; 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]. В этом аспекте особое значение приобретают полноценное информирование пациентки о возможных рисках с чек-листом усвоения информации, прегравидарная коррекция веса и имеющихся соматических нарушений, отказ от вредных привычек, физическая активность. Модифицированный образ жизни и данная концепция поведения должны быть продолжены при беременности и в послеродовом периоде и дополнены профилактическими и лечебными мероприятиями, регламентированными соответствующими отраслевыми порядками и клиническими рекомендациями [приказ МЗ РФ №572, 2011, ред.2016; Сухих Г.Т. и др. (РОАГ), 2014].

Полноценное консультирование пациенток по вопросам контрацепции, в том числе в послеродовом периоде, сбор личного и семейного анамнеза (тромбозы, акушерские факторы – преэклампсия, синдром потери плода, курение и др.), соблюдение критериев приемлемости и рецептурный отпуск контрацептивов, обратная связь врача и пациентки, междисциплинарный подход у пациенток группы риска по ВТЭО являются резервом снижения числа критических акушерских состояний и репродуктивных потерь.

Полученные нами сведения об особенностях возрастной структуры КАС послужили основанием для следующего этапа исследования, целью которого было более глубокое изучение прекоцепционных факторов риска, конфаундеров и молекулярно-генетических



маркеров развития преэклампсии, ПОНРП, невынашивания в ранние сроки беременности с целью повышения точности предикции этих осложнений у пациенток раннего репродуктивного возраста.

Мы установили, что алиментарный дефицит фолатов был у 88,3% считавших себя здоровыми женщин 19-35 лет. Эпидемиологические исследования О.А. Лимановой и др. (2014) показали, что фолатами обеспечены лишь 15% женщин РФ в возрасте 20-45 лет. При суммарной оценке выявлено, что в среднем на одну женщину пришлось  $2,3 \pm 0,1$  прекоцепционных фактора риска, более одного фактора имели 92,3% обследованных.

На втором месте в структуре прекоцепционных факторов риска оказались бессимптомные генитальные инфекции (66,0%; у 44,7% из этих пациенток идентифицирована микст инфекция – два и более агента).

Современные исследователи также отмечают большую распространенность асимптомного течения лабораторно подтвержденных генитальных инфекций у молодых женщин – 77,8% [Kaida A. et al., 2018]. Хорошо известно, что даже бессимптомная генитальная инфекция у матери существенно повышает риск осложнений беременности, послеродового и перинатального периода [Karaer A. et al., 2012; Karoshi M. et al., 2012; Singh D. et al., 2013; ВОЗ, 2012; ACOG, 2012, 2017; Malhotra M. et al., 2013; Радзинский В.Е. и др., 2016]. Наличие ИППП у беременных ассоциировано с ВПР и инфицированием плода, ранними выкидышами, преждевременными родами, низкой массой тела младенцев, высоким уровнем заболеваемости и смертности новорожденных и детей [Karoshi M. et al., 2012; Адамян Л.В. и др. (РОАГ), 2016; ESHRE, 2017; Miyoshi Y. et al., 2020].

При детекции геномов инфекционных агентов у пациенток, обратившихся за прекоцепционной подготовкой, чаще обнаруживались *U. urealyticum* в титре  $\geq 10^4$  КОЕ/мл (28%), затем следовали Cytomegalovirus (20,1%), *S. trachomatis* (18,4%), ВПГ 2 типа (11,9%), *M. genitalium* в титре  $\geq 10^4$  КОЕ/мл (11,7%), *M. hominis* в титре  $\geq 10^4$  КОЕ/мл (4,5%), *T. vaginalis* (2,2%), ВПГ 1 типа (1,5%). ВПЧ-ВКР 6, 16, 18, 35 типов (1,0%) и *N. gonorrhoeae* (0,7%) выявлены только в ассоциации с *S. trachomatis*.

Полученные нами данные совпадают со сведениями зарубежных авторов о широкой распространенности *U. urealyticum* у женщин детородного возраста: С. Leli et al. (2013) выявили *U. Urealyticum* у 93,1% пациенток, в обследованной нами популяции показатель был несколько меньше – 42,5%, что обусловлено более молодым возрастом женщин (19-35 лет). Сравнивая собственные результаты с данными литературы, мы не обнаружили статистически значимых различий в частоте выявления *M. hominis* (в титре  $>10^4$  КОЕ/мл): 6,9% vs 4,5% ( $p>0,05$ ). Все современные авторы едины во мнении, что присутствие *M. hominis* и *U. urealyticum* ассоциируется с воспалительными заболеваниями тазовых органов,

хориоамнионитами, преждевременными родами [Leli C. et al., 2013; Ona S. et al., 2016; Miyoshi Y. et al., 2020].

В источниках литературы последних лет имеются очень противоречивые сведения о распространенности *M.genitalium* в популяции женщин репродуктивного возраста. По данным S. Ona et al. (2016), глобальная распространенность этого инфекционного агента среди симптомных и бессимптомных сексуально-активных женщин варьирует от 1 до 6,4%. Среди обследованных нами женщин частота выявления *M. genitalium* составила 11,7%. В.D. Taylor et al. (2018) зарегистрировали несколько большую частоту встречаемости *M. genitalium* в женской популяции – 16,7% и сделали заключение, что этот агент способствует персистенции хламидийной инфекции и развитию эндометрита, тем самым обосновав необходимость скрининга на *M. genitalium* для улучшения репродуктивных исходов [Taylor B.D. et al., 2018].

Распространенность *T. vaginalis* в исследуемой популяции асимптомных женщин, планирующих беременность, была невысокой – 2,2%, однако, по заключению R.M. Brotman et al. (2012), этот возбудитель вызывает изменения локального биоценоза, снижая число лактобацилл и увеличивая частоту микоплазменной инфекции.

У всех пациенток-носителей ВПЧ-ВКР (6, 16, 18, 35 типов) была идентифицирована *S. trachomatis* – 1,5%. Широкая распространенность таких ассоциаций отмечена и другими авторами [Mendoza L. et al., 2013; Хайруллина Г.А. и др., 2018].

На этапе преконцепционного обследования у молодых женщин чаще обнаруживался ВПГ 2 типа – 11,9%, значительно реже ВПГ 1 типа – 1,5%. Наши данные противоречат результатам исследования А.М. Hofstetter et al. (2014), проводимого, как и у нас, в 2014 году, которые сделали вывод, что в последнее время изменилась структура ВПГ-инфекции в сторону преобладания ВПГ 1 типа.

Среди всех выявленных нами ИППП наименьшая распространенность зарегистрирована для *N. gonorrhoeae* – 0,7%. По данным других авторов, частота встречаемости этого возбудителя в популяции женщин молодого репродуктивного возраста варьирует от 0 до 7,1% [Conejero C. et al., 2013; Kaida A. et al., 2018], что требует усовершенствования и унификации подходов к диагностике [Хайруллина Г.А. и др., 2018; Allan-Blitz L.T. et al., 2019].

Хламидийная инфекция занимала третье ранговое место в структуре идентифицированных ИППП (27,8%). По мнению большинства авторов, этот инфекционный агент является наиболее часто встречаемым, нередко выявляется в виде ко-инфекций и служит причиной воспалительных заболеваний органов малого таза [Conejero C. et al., 2013; Хайруллина Г.А. и др., 2018; Frej-Mądrzak M. et al., 2018]. Показатели распространенности *S. trachomatis* существенно отличаются в разных странах и субпопуляциях: 2,7% – в мире у женщин 15-49 лет [Newman L. et al., 2015], 4% у женщин 18-32 лет (средний возраст 24,86±3,15

лет), не имеющих симптомов [Frej-Mądrzak M. et al., 2018]; 7,9% – у девушек 18-25 лет [Conejero C. et al., 2013]; 18,2% – у девушек 16-24 лет, проживающих в Африке [Kaida A. et al., 2018].

Суммируя полученные результаты, мы заключаем, что среди соматически здоровых женщин молодого фертильного возраста (19-35 лет) достаточно широко распространены бессимптомные генитальные инфекции (66%), которые, не имея клинически манифестного течения, способны значительно повышать частоту неблагоприятных исходов беременности. Согласно резолюции ВОЗ 2016 года и современным клиническим протоколам, для снижения риска осложнений беременности и перинатальных инфекций прекоцепционная подготовка должна включать скрининг на ИППП, и, если потребуется, лечение [Karaer A. et al., 2012; Karoshi M. et al., 2012; Singh D. et al., 2013; ВОЗ, 2012, 2016; ACOG, 2012, 2017; Malhotra M. et al., 2013; Радзинский В.Е. и др., 2016].

На третьем месте среди выявленных нами прекоцепционных 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 развитие гипоплазии миокарда, легких, надпочечников новорожденных особей, снижение их адаптивных способностей в постнатаном периоде, повышенный риск преждевременной смертности потомства [Агаева Э.Н., 2014; Махмудова Н.Ш., Гаджиева Г.Ш., 2019]. В то же время известно, что умеренные физические нагрузки снижают риск невынашивания и преждевременных родов [Hegaard H.K. et al., 2008; Радзинский В.Е. и др., 2016].

На четвертом ранговом месте был фактор риска «табакокурение» (26,6%), который по сведениям доказательной медицины ассоциирован с осложненным течением и неблагоприятным исходом гестации для матери и потомства, увеличивая частоту рождения детей с низкой массой тела, предлежания и преждевременной отслойки плаценты, гипертензивных расстройств у матери, смерти плода [Кокрановское руководство, Сухих Г.Т., ред., 2010; Karoshi M. et al., 2012; Pre-conception care, World Health Organization; 2013]. Младенцы курящих матерей имеют повышенный риск развития синдрома внезапной смерти. Высказано предположение, что многие из этих осложнений возникают в результате воздействия никотина, токсичной окиси углерода и увеличенной продукции цианида с развитием вазоконстрикции и нарушений микроциркуляции и гемодинамики в маточно-плацентарном бассейне [Phelan S., 2014; ACOG, 2017].

На пятом месте был фактор риска «дефицит массы тела» ( $\text{ИМТ} < 18 \text{ кг/м}^2$ ) (16,9%), а на шестом – ожирение (1,2%). Langley S. (2014) показана ассоциация ожирения и низкой массы тела со снижением фертильности. По данным М.Н. Суриной, Е.А. Чвановой (2018), во время беременности у женщин с дефицитом массы тела значимо чаще наблюдалась низкая

плацентация и железодефицитная анемия, а естественные роды чаще осложнялись разрывами вульвы. Все исследователи едины во мнении, что при планировании беременности следует оценивать ИМТ и при необходимости проводить коррекцию массы тела с целью профилактики перечисленных осложнений. Эксперты по прегравидарной подготовке заключают, что недостаточное питание приводит к дефициту витаминов, электролитным нарушениям, дисфункции сердечно-сосудистой системы, заболеваниям желудочно-кишечного тракта, которые значимо повышают перинатальный риск [Pre-conception care, World Health Organization; 2013; ACOG, 2017].

Полученный нами показатель распространенности ожирения 1,2% существенно ниже приводимых статистических данных в разных странах мира, что, на наш взгляд, обусловлено критериями включения пациенток в исследование (молодой возраст, соматически здоровые).

Общепризнанно, что ожирение представляет собой серьезную проблему для здоровья женщин во время беременности и в послеродовом периоде и ассоциировано с повышенным риском развития осложнений у матери, плода и новорожденного таких, как невынашивание беременности и преждевременные роды, гипертензивные расстройства и преэклампсия, гестационный сахарный диабет, септические заболевания, тромбозы и др. [Queensland Clinical Guideline, 2015; ACOG, Guideline No156, 2015; Адамян Л.В. и др. (РОАГ), 2016; 2018; Серов В.Н. и др. (РОАГ), 2014; Сухих Г.Т. и др. (РОАГ), 2014; Dutton H. et al., 2018]. Кроме того, ожирение у матери представляет собой фактор риска эпигенетических модификаций генома плода [Martino F. et al., 2016] и развития хромосомных аномалий [Stothard K.J. et al., 2009], а в последующие годы жизни эти дети чаще склонны к ожирению [Martino F. et al., 2016; Dutton H. et al., 2018].

Полученные нами сведения о высокой распространенности алиментарного дефицита фолатов (88,3%) среди потенциальных матерей, считавших себя здоровыми, подтвердили общепринятое мнение, что важным аспектом прегравидарной подготовки является дотация фолатов, которая с высоким уровнем доказательности (А) снижает частоту аномалий развития нервной трубки плода [Preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity: World Health Organization, 2013; WHO Guideline, 2015; Hanson M.A. et al. (FIGO), 2015]. Многочисленными исследованиями доказано, что полиморфизм генов метаболизма фолатов (*MTHFR*-677C>T; *MTHF*-1298A>C; *MTRR*-66A>G) ассоциирован с различными осложнениями беременности: аномалиями развития сердечно-сосудистой системы плода, невынашиванием, плацентарной недостаточностью, задержкой развития и/или антенатальной гибелью плода, преэклампсией, ПОНРП и рядом других акушерских и перинатальных проблем [Баранова В.С., 2009; Al-Achkar W. et al., 2017; Zhang T. et al., 2013; Parveen F. et al., 2013;

Balderrábano-Saucedo N.A. et al., 2013; Seremak-Mrozikiewicz A., 2013; Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И., 2019].

Как было изложено выше, в структуре критических акушерских состояний и репродуктивных потерь в исследуемой нами группе пациенток молодого фертильного возраста ведущие места заняли преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром; ПОНРП; выкидыши, начавшиеся вне стационара. Особо отметим, что более половины этих пациенток были соматически здоровы и исходно относились к низкой степени акушерского риска (раздел 4.3). Данные факты послужили основанием для исследования распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития данных осложнений гестации (раздел 1.6.), у женщин молодого фертильного возраста, не имеющих соматической патологии.

Установлено, что у здоровых жительниц Забайкальского края в возрасте 19-35 лет, планирующих беременность, частота встречаемости мутантных генотипов полиморфизма генов *MTHFR* соответствует общепопуляционной (*MTHFR-677TT* – 5,4%; *MTHFR-1298CC* – 11,5%), а показатели распространенности *MTRR-66GG* в 1,2-2,1 раза превышали таковые в популяции (31,5% и 15-25% соответственно). Крайне редко (0,8%) встречались сочетания мутантных генотипов *MTHFR-677TT* и *MTHFR-1298CC*, *MTHFR-677TT* и *MTRR-66GG*, которые ассоциированы с повышенным риском 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 [Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н., 2015].

Адекватная нутриционная поддержка женщин в период прекоцепции и гестации находится в фокусе внимания современной перинатальной медицины. Доказанной и эффективной периконцепционной стратегией является дотация фолатов, которые обеспечивают реметилирование гомоцистеина в метионин, участвуют в процессах кроветворения, синтеза эссенциальных фосфолипидов (фосфатидилхолина), нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, адреналин, дофамин) и др., играют важную роль в биосинтезе тимидина, являются ключевым фактором в эпигенетическом метилировании ДНК, регулирующем экспрессию каждого гена в геноме, что необходимо для нормального развития эмбриона, плода и их провизорных органов, роста новых кровеносных сосудов в матке [Hanson M.A. et al. (FIGO), 2015].

Наши исследования в группе матерей 18-35 лет показали, что дефицит фолатов в период гестации ассоциирован с повышением риска изолированных врожденных пороков сердца плода, ЗРП, преждевременных родов. Эти результаты в целом подтвердили сведения других авторов по исходу беременности у женщин 18-49 лет [Сандакова Е.А., Гостева Е.О., 2013;

Фофанова И.Ю., Прилепская В.Н., 2014; Grieger J.A. et al., 2015; Hodgetts V.A. et al., 2015; Feng Y. et al., 2015; WHO Guideline, 2015]. Согласно ключевым документам ВОЗ 2013 г., 2014 г. по преконцепционной подготовке, дотация фолатов с высоким уровнем доказательности оказывает положительный эффект на различные показатели здоровья, в том числе позволяет снизить материнскую и детскую смертность и предотвратить осложнения у матери и плода [Preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity: World Health Organization, 2013; Mason E. Et al., 2014]. В пакет мероприятий подготовки к беременности, рекомендованных ВОЗ (2014), включены фолатизация потенциальных матерей и их широкое компетентное информирование, как потребителей услуг [Mason E. et al., 2014].

У обследованных нами 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 [Rodger M.A. et al., 2010; Slezak R. et al., 2011; Helgadottir LB. et al., 2011; Bradley L.A. et al., 2012; Vavrinková B. et al., 2012; Xi W. et al., 2012; Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И., 2019]. Данные результаты позволили нам заключить, что преконцепционное обследование пациенток на молекулярно-генетические предикторы тромбофилии и артериальной гипертензии должно проводиться избирательно – при наличии индивидуального и/или семейного анамнеза артериальной гипертензии, преэклампсии, эклампсии и/или ВТЭО.

Повторные ранние самопроизвольные выкидыши являются распространенной причиной репродуктивных потерь потомства [ESHRE, 2017; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018]. Более того, в исследуемой нами группе пациенток 18-35 лет выкидыш был одной из ведущих причин критических акушерских состояний. Причины ранних потерь многочисленны, в настоящее время хорошо известны и описаны (АФС, генитальные инфекции, общие инфекционные заболевания (в том числе, обусловленные TORCH-агентами), аномалии развития и заболевания матки, эндокринные нарушения и др.) [Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J., 2015; Адамян Л.В. и др. (РОАГ), 2016; ESHRE, 2017; Акушерство. Национальное руководство, 2018].

В связи с большими противоречиями в представлениях о роли генетических полиморфизмов в патогенезе данного осложнения гестации мы провели оценку ассоциации между полиморфизмами генов-предикторов нарушений гемостаза (*FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *PAI-1-6755G>4G*) и фолатного обмена (*MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*), и их сочетаниями с риском рецидивирующих ранних спонтанных выкидышей (от 2 до 5). Наши результаты подтвердили сведения современной литературы, что у женщин с повторными

потерями в ранние сроки гестации чаще идентифицируется гетерозиготный вариант гена *FVL-1691G>A* [Pasińska M. et al., 2012; Sergi C. et al., 2015; Kamali M. et al., 2018]. Наличие мутантного генотипа *FVL-1691AA* зарегистрировано этими авторами лишь у небольшой части пациенток. Взаимосвязь гетерозиготного и мутантного генотипа *FII-20210G>A* с повышенным риском данного осложнения беременности показали K. Farahmand et al. (2016), M. Kamali et al. (2018). Гетерозиготный генотип *PAI-1-5G4G* идентифицирован нами значительно чаще в группе невынашивания беременности, чем в контрольной ( $p=0,000$ ), что согласуется с выводами M. Kamali (2018), сделанными на большой когорте женщин.

Из всех заявленных полиморфизмов статистически значимое увеличение риска рецидивирующих выкидышей установлено только для гетерозиготного генотипа *PAI-1-5G4G*. Аналогичная закономерность описана в мета-анализе X. Li et al. (2015), включившем 22 исследования и показавшем, что генетический полиморфизм *PAI-1 4G5G* ассоциирован с высоким риском ранних повторных выкидышей ( $p=0,0003$ ).

Известно, что сочетание нескольких генетических полиморфизмов, являющихся потенциальными предикторами заболевания, увеличивают риск его развития [Zetterberg H. et al., 2002; Баранов В.С. и др., 2009; Kwon M. et al., 2018]. В группе невынашивания комбинации изучаемых нами полиморфизмов регистрировались в 2,4 раза чаще ( $p=0,000$ ; сильная связь *VKрамера*), что было ассоциировано с существенным повышением шанса развития данного осложнения. Максимальный риск выкидыша установлен для сочетания двух гетерозиготных вариантов минорных аллелей полиморфизма *PAI-1-5G4G* с *MTHFR-677CT* или *MTHFR-1298AC* или *FV-1691GA*, которые были обнаружены в 3,4 раза чаще у женщин с невынашиванием ( $p=0,004$ ; средняя связь *VKрамера*). Наибольшая величина показателя относительного риска выявлена для комбинации генотипов *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT*. С точки зрения понимания механизмов развития данного осложнения и обоснования его предикции важной находкой явилось то, что сочетание генотипов *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* было идентифицировано только у пациенток с рецидивирующими ранними потерями беременности.

Известно, что адаптация организма матери к беременности достигается путем перестройки функций различных органов и систем, в первую очередь, эндокринной системы, системы комплемента, гемостаза, изменения секреции вазодилататоров и вазоконстрикторов (простагландин, тромбоксан) и др. [Белокриницкая Т.Е. и др., 2009; Галайко М.В. и др., 2017]. Активированный протеин С облегчает инвазию трофобласта, обладая антикоагулянтным и цитопротективным свойствами [Bouwens E.A., 2013].

Умеренный гипофибринолиз при физиологическом течении беременности необходим для предотвращения геморрагий во время инвазии трофобласта. Следовательно, экстра- и интраваскулярное отложение фибрина являются частью физиологического процесса гестации.

Это объясняет повышенную секрецию эндометрием PAI-1, тканевого фактора и снижение уровня активаторов пламиногена тканевого и урокиназного типов [Галайко М.В. и др., 2017].

С другой стороны, наличие тромбофилии может приводить и к тромботическим нарушениям и к изменениям инвазии трофобласта. Так, носительство полиморфизма гена PAI-1 4G/4G в условиях физиологического (гестационного) гипофибринолиза приводит к чрезмерной депозиции фибрина и в результате к нарушению имплантации плодного яйца. Дефицит протеина С и/или протеина S снижает цитопротективное воздействие путем усиления апоптоза клеток трофобласта, что также приводит к дефекту имплантации. Наследственная тромбофилия в I триместре обуславливает дефект глубины инвазии трофобласта, что в дальнейшем приводит к эндотелиопатии и клинически может проявляться как ранними потерями беременности, так и развитием больших акушерских синдромов [Brosens I. et al., 2011; Миров А.И. и др., 2017; Ходжаева З.С. и др., 2015; Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В., 2018; Рудзевич А.Ю. и др., 2018].

На основании полученных нами результатов и современных сведений 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 образуются микротромбы и возникают расстройства микроциркуляции, что приводит к нарушениям плацентации, маточноплацентарного кровообращения и может быть одной из причин невынашивания беременности [Момот А.П., 2015; Фролова Н.И. и др., 2015; Мекај Y. et al., 2015; Галайко М.В. и др., 2017; Миров А.И. и др., 2017; Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В., 2018].

В целом полученные нами результаты по этому направлению исследования позволяют утверждать, во-первых, о наличии синергического взаимодействия между полиморфными локусами генов *FVL-1691G>A*, *FII-20210G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *PAI-1-675-5G>4G* при повторных ранних выкидышах; во-вторых, сделать вывод, что комбинации двух гетерозиготных вариантов минорных аллелей повышают риск развития этого осложнения; в-третьих, рекомендовать сочетание генотипов *FV-1691GA* и *PAI-1-5G4G* на роль молекулярно-генетического предиктора рецидивирующих ранних потерь беременности [Фролова Н.И. и др., 2019].

В структуре причин КАС в интересующей нас группе женщин молодого фертильного 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; Ukah U.V. et al., 2018]. В настоящее время хорошо изучены, ранжированы и представлены в клинических рекомендациях факторы риска



развития этого осложнения (ПЭ или раннее начало ПЭ и преждевременные роды до 34 недель в анамнезе, ПЭ больше чем в одной предшествующей беременности, хронические заболевания почек, наследственная тромбофилия, сахарный диабет 1 или 2 типа, хроническая гипертония и др.) [RCOG, 2010; ВОЗ, 2011; SOGC, 2014; POAG, 2016; ACOG, 2019]. При этом специфических молекулярно-генетических маркеров ПЭ не установлено [Цахилова С.Г. и др., 2017], что и стало следующей задачей нашего исследования.

В эпоху персонализированной медицины в качестве предикторов развития ПЭ по-прежнему рассматриваются полиморфизмы генов, участвующие в реакциях системы гемостаза, обмене фолатов, регуляции сосудистого тонуса и функции эндотелия [Радьков О.В. и др., 2012; Jebbink J. et al., 2012; Haram K. et al., 2014; Liao X. et al., 2015; Vamsi U.M. et al., 2016]. Однако подход к индивидуальной предикции заболеваний концептуально изменился: в основу легло представление, что неаллельные гены могут взаимодействовать между собой и/или находиться под влиянием внешних факторов, в результате чего могут меняться реализуемые ими эффекты [Баранов В.С., 2009; Ванюшин Б.Ф., 2013; Kwon M. et al., 2018]. Данный феномен послужил основанием для проведения комплексной оценки влияния генетических и средовых факторов [Баранов В.С., Баранова Е.В., 2012; Костюк С.А., 2016; Kwon M. et al., 2018].

У матерей с тяжелой ПЭ и соматически здоровых женщин с неосложненной беременностью мы не обнаружили статистически значимой разницы в частоте встречаемости большинства исследуемых полиморфизмов (*ADD1-1378G>T*, *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *eNOS3-894G>C*, *FII-20210G>A*, *CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T*), ассоциированных, по сведениям литературы, с гипертензивными расстройствами/преэклампсией беременных [Радьков О.В. и др., 2012; Kuśmierska-Urban K. et al., 2013; Haram K. et al., 2014; Moon J.Y. et al., 2014; Neveen Salah E. et al., 2016]. Однако только среди пациенток с ПЭ были идентифицированы мутантный гомозиготный генотип *eNOS3-786CC* и гетерозиготный генотип *FVL-1691GA*.

Исходя из действующего правила эффекта накопления генетических влияний [Баранов В.С., 2009; Заварин В.В. и др., 2011; Al-Mutawa J., 2018; Kwon M. et al., 2018], мы предположили, что не отдельные полиморфизмы, а именно сочетания минорных аллелей разных генов могут оказаться значимым фактором риска ПЭ у молодых соматически здоровых пациенток. На основании анализа генетического картирования мы установили, что на роль молекулярно-генетических предикторов тяжелой ПЭ 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 P-450 (*CYP11B2-304TT*) и гетерозиготным носительством генов тромбофилии *FVL-1691GA* (фактор Лейдена) или *FII-20210GA* (протромбина) [Белокриницкая Т.Е. и др., 2019]. Полученные

результаты в целом подтвердили мнение большинства исследователей о том, что не существует определенного полиморфизма генов, детерминирующего развитие ПЭ [Баранов В.С., 2009; Заварин В.В. и др., 2011; Kuśmierska-Urban K. et al., 2013; Bahado-Singh R. et al., 2017; Al-Mutawa J., 2018]. Принципиально важным является выявленное нами присутствие эффекта накопления: реализация ПЭ имела место при сочетании полиморфизмов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, тромбофилии, эндотелиальной дисфункции, нарушениями почечной реабсорбции натрия, системы цитохрома и гуанин-связывающего протеина. По мнению J.Y. Moon et al. (2014), L. Ma et al. (2015), R. Bahado-Singh et al. (2017), данные генетические полиморфизмы могут выступать в качестве промоутеров системной эндотелиальной дисфункции и полиорганных нарушений, которые присущи преэклампсии.

Нами и другими исследователями установлено, что на роль генов-кандидатов тяжелой ПЭ претендуют генетические полиморфизмы *AGTR1*-1166A>C и *NOS3*-894G>T и особенно сочетания *AGTR1*-1166CC/*NOS3*-894TT [Serrano N.C. et al., 2004; Benedetto C. et al., 2007; Fatini C. et al., 2006; Баранов В.С., 2009; Aggarwal P.K. et al., 2010; Belokrinitskaya T. et al., 2015, 2016]. Однако известно, что внешние воздействия оказывают значительное влияние на реализацию генетической программы [Ванюшин Б.Ф., 2013; Cazaly E. et al., 2019].

В последние годы в зоне пристального внимания ученых находится роль различных инфекционных агентов в развитии ПЭ [Easter S.R. et al., 2016; Kell D.B., Kenny L.C., 2016; Nourollahpour S.M. et al., 2017]. Современные публикации свидетельствуют, что различные кофакторы оказывают значительное влияние на клиническую реализацию эффектов генов-кандидатов развития гипертензивных расстройств у беременных [Глотов А.С. и др., 2012; Анохова Л.И. и др., 2017; Kuśmierska-Urban K. et al., 2013; Rahimi Z. et al., 2013; Doridot L. et al., 2014]. Так, инфекционно-воспалительные заболевания и даже неактивный микробиом матери в последние годы рассматривается как один из триггерных агентов ПЭ [Kell D.B. et al., 2016]. В большом мета-анализе (16 исследований) L.O. Rustveld et al. (2008) установлено, что беременные с бактериальной или вирусной инфекцией подвержены более высокому риску развития ПЭ, по сравнению с женщинами без инфекции (ОР=2,1; 95% ДИ 1,6-2,7). А.С. Глотовым и др. (2012) показано, что у женщин-носительниц генетических полиморфизмов *AGTR1*-1166A>C, *AGTR2*-3123C>A, *BKR2*-58T>C и имевших хронический пиелонефрит зарегистрирован повышенный риск гестоза (ПЭ).

Мы выявили, что шанс развития тяжелой ПЭ при системных инфекционных процессах при беременности в 11,0 раз выше, чем при локальных инфекциях нижнего отдела генитального тракта матери (ОШ 49,6 vs 4,5,  $p < 0,001$ ). Бессимптомная бактериурия ассоциирована с наибольшим риском развития тяжёлой ПЭ, меньший риск выявлен для гестационного пиелонефрита и ОРВИ. Среди локальных инфекционных процессов наиболее сильная

взаимосвязь обнаружена для острого неспецифического бактериального вагинита, меньшая – для острого кандидозного вульвовагинита [Белокриницкая Т.Е. и др., 2018].

На основе сведений современной литературы мы заключаем, что основными патогенетическими механизмами, реализующими ассоциативную связь между инфекциями у матери и повышенным риском развития ПЭ являются активация Th1-цитокинпродуцирующих клеток, высокие уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12 и др.), дисфункция эндотелия, усиление экспрессии генов сосудисто-эндотелиального фактора роста с рецептором 1 (VEGFR1), прогрессирование окислительного стресса, увеличение уровней антиангиогенных белков и др. [Левченко В.Г. и др., 2010; Nourollahpour S.M. et al., 2017; Martinez-Fierro M.L. et al., 2018]. Эти ключевые механизмы также лежат в основе развития ССВО, которому в настоящее время отводится большая роль в патогенезе ПЭ [Conde-Agudelo A. et al., 2008; Белокриницкая Т.Е. и др., 2009; Левченко В.Г. и др., 2010, Ломова Н.А. и др., 2012; Mihiu D. et al., 2015; Perucci L.O. et al., 2017; Nourollahpour S.M. et al., 2017]. На основании сведений литературы мы составили принципиальную схему влияния инфекции на развитие ПЭ (Рисунок 42).



Рисунок 42 – Принципиальная схема влияния инфекции на развитие преэклампсии

Стратификация риска осложнений беременности, ассоциированных с развитием критических акушерских состояний, материнскими и плодовыми репродуктивными потерями, по мнению экспертов, врачей и организаторов здравоохранения, должна быть основана на персонализированной оценке факторов риска (конфаундеров) [Сухих Г.Т. и др., 2013; ВОЗ, 2014, 2015; USAID, 2015; Белокриницкая Т.Е. и др., 2019].

Согласно представленному выше анализу КАС, в возрастной группе пациенток 18-35 лет их ведущими причинами «maternal near miss» были тяжелая преэклампсия и ПОНРП. В связи с

этим мы предприняли попытку построения модели прогнозирования данных осложнений беременности методом логистического анализа.

Порядок включения предикторов, имеющих наибольшее значение, с указанием процента верного предсказания на каждом этапе позволил анализировать динамику предсказательной ценности отобранных признаков.

При анализе предсказательной ценности отобранных предикторов тяжелой преэклампсии 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, которая в 89,58% случаев правильно предсказывает тяжелую ПЭ, а в 76,47% – отсутствие риска развития ПЭ. По данным ROC-анализа, значение AUC (Area Under Curve) равно 0,885, что согласно экспертной шкале оценки, характеризует качество логистического уравнения как «очень хорошее». Выявленная при математическом анализе высокая предиктивная значимость переменных «бактериурия», «ОРВИ» или «острый вульвовагинит» подтверждает ключевую роль системного воспалительного ответа в патогенезе ПЭ [Conde-Agudelo A. et al., 2008; Белокриницкая Т.Е. и др., 2009; Левченко В.Г. и др., 2010, Ломова Н.А. и др., 2012; Mihiu D. et al., 2015; Perucci L.O. et al., 2017; Nourollahpour S.M. et al., 2017].

На втором этапе построена модель прогнозирования ПОНРП в 24-39 недель беременности. В результате поэтапного отбора переменных итоговую статистически-значимую модель ( $p=0,000$ ) составили 9 независимых предикторов, взаимосвязанных с зависимой переменной «ПОНРП», которые в порядке ранжирования распределились следующим образом: задержка роста плода, плацентарные нарушения, плод мужского пола, преэклампсия, сочетание генотипов *PAI-1-5G4G/FV-1691GA* или *PAI-1-5G4G/MTHFR-677CT*, патология амниона, инфекционные процессы при беременности, табакокурение.

Таким образом, проведенный нами математический анализ подтвердил сведения современной литературы о высоком риске развития ПОНРП при задержке роста плода, преэклампсии [Räisänen S. et al., 2013], курении матери [NICE, 2008, 2014; Кокрановское руководство, 2010; Abramović A. et al., 2015; Eubanks A.A. et al., 2019]. Известно, что при курении на организм оказывает влияние комплекс вредных химических веществ (никотин, угарный газ, формальдегиды, эфирные масла, бензпирен, радиоактивные изотопы и др.), которые оказывают системное повреждающее действие на тканевом и клеточном уровне, в том числе негативно влияют на сосудистый эндотелий, вызывая тяжелые нарушения

микроциркуляции и гемодинамики, включая систему «мать-плацента-плод» [Abramovici A et al., 2015; Грызунова Е.М. и др., 2016; Кузина О.А. и др., 2016].

Переменные «патология амниона» и «инфекционные процессы при беременности», являлись предикторами ПОНРП, что можно связать с развитием воспаления и опосредованных им реакций (рисунок 42). Так, локальные и системные инфекции у матери – известные факторы риска преждевременных родов [Сухих Г.Т. и др. (РОАГ), 2013]. Выявленную связь переменной «инфекционные процессы при беременности» с зависимой переменной «ПОНРП» в сроки 24-39 недель гестации можно объяснить на основании результатов сравнительного комплексного клиничко-морфологического исследования последов от преждевременных родов, возникших на фоне типичной клинической картины ПОНРП, в котором сделано заключение, что в патогенезе этих осложнений беременности доминирующим этиологическим фактором является воспаление [Перетятко Л.П., Стороженко Т.В., 2014]. Виллузит сопровождается количественным увеличением гранулированных форм лейкоцитов и макрофагов с активацией в них провоспалительных цитокинов, приводящих к массивной деструкции и отторжению некротизированных микроворсинок, к реологическим нарушениям в материнском кровотоке с расстройствами маточного и плацентарного кровообращения. При воспалении в базальной пластинке повышается порозность сосудов, приводящая к диапедезу эритроцитов и формированию изначально диапедезных кровоизлияний. По мере прогрессирования процесса кровоизлияния увеличиваются по площади, формируя расслаивающие базальную пластинку гематомы – развивается классическая клиничко-морфологическая картина ПОНРП.

Адекватная гестационная перестройка системы гемостаза и ремоделирование спиральных артерий матки обеспечивают полноценное плацентарное кровообращение [Белокриницкая Т.Е. и др., 2009; Макацария А.Д. и др., 2011; Brosens I. et al., 2011; Момот А.П. и др., 2014, 2015; Ходжаева З.С. и др., 2015]. Согласно современным представлениям, в основе развития больших акушерских синдромов, в том числе ПОНРП, преждевременных родов, ПЭ, задержки роста и антенатальной гибели плода и др., лежат расстройства маточно-плацентарной микроциркуляции и морфофункциональные нарушения плаценты [Brosens I. et al., 2011; Ходжаева З.С. и др., 2015]. Результаты проведенного нами математического анализа подтвердили эти данные: установлена предиктивная роль плацентарной недостаточности и ЗРП для ПОНРП в сроки 24-39 недель беременности у женщин 18-35 лет.

Существует мнение, что гипофибринолиз, обусловленный носительством гетерозиготных и гомозиготных генотипов по 5G-аллелю, может выступать дополнительным тромбогенным фактором развития хронических и острых нарушений кровотока в спиральных артериях матки и в маточно-плацентарном бассейне [Jeon Y.J. et al., 2013; Chen H. et al., 2015; Li X. et al., 2015; Salazar Garcia M.D., et al., 2016; Ye Y. et al., 2017].

Математический анализ установил, что молекулярными предикторами развития ПОНРП у здоровых матерей 18-35 лет являются комбинации генетических полиморфизмов *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* или *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT*. Баранов В.С. (2009), Dłuski D. et al. (2018) показали ассоциацию полиморфизмов *FV-1691G>A* и *MTHFR-677C>T* с ПОНРП. Принципиально важно, что при сочетании указанных полиморфизмов срабатывает эффект накопления: гомозиготность по одному функционально неполноценному аллелю является фактором повышенного риска осложнений беременности, вместе с тем присутствие двух и более неблагоприятных аллелей полиморфизма различных генов в гетерозиготном состоянии могут увеличить вероятность развития данного осложнения [Баранов В.С., 2009; Заварин В.В. и др., 2011; Al-Mutawa J., 2018].

При анализе полученной матрицы мы установили, что плод мужского пола является фактором риска ПОНРП. Аналогичное заключение сделал S. Räisänen et al. (2013) на основе анализа 1162126 родов, однако объяснений этому факту в настоящее время нет.

Разработанная на основе логистического регрессионного анализа модель прогноза развития ПОНРП обладает специфичностью 82,6%; чувствительностью 77,4%. По данным ROC-анализа, показатель  $AUC=0,836$  характеризует качество модели как «очень хорошее». Таким образом, высокая информативность построенной модели открывает перспективы ее использования в клинической практике для прогнозирования ПОНРП в сроки 24-39 недель беременности у соматически здоровых женщин раннего фертильного возраста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных нами результатов исследований и сведений современной литературы, мы утверждаем, что поиск молекулярных маркеров предрасположенности к осложнениям беременности, сопряженным с риском репродуктивных потерь, является перспективным направлением медико-биологических исследований и персонализированной медицины. Выявленные нами взаимосвязи генетических полиморфизмов, ассоциированных с дисфункцией эндотелия, нарушениями гемостаза, фолатного обмена с невынашиванием беременности, преэклампсией, а так же предложенные математические модели прогнозирования преэклампсии и ПОНРП, как основных факторов риска КАС в группе матерей молодого репродуктивного возраста, на наш взгляд, вносят определенный вклад в повышение качества оценки индивидуального риска беременной и позволяют повысить информативность персональных критериев прогноза этих осложнений беременности.

Обобщая представленные сведения, мы заключаем, что резервами сохранения репродуктивного потенциала женщин молодого фертильного возраста и предупреждения долгосрочных демографических потерь, обусловленных гендерным поведением риска и

гинекологическими нарушениями, вплоть до полной утраты фертильности и летальных исходов, являются:

1) тщательная динамическая оценка факторов акушерского риска на всех этапах оказания медицинской помощи и своевременное направление на консультацию или госпитализацию в учреждения третьей группы;

2) повышение общепопуляционного и персонального уровня ответственности девушек и женщин за свое здоровье и своевременное лечение выявленных заболеваний, ассоциированных с риском утраты фертильности и репродуктивных органов;

3) воспитание самоохранительной концепции сексуального поведения на основании междисциплинарного и многопланового подхода (с участием общественных и образовательных организаций, медицинских и социальных работников, представителей конфессий).

## 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 – 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 аборта 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 абортom 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 внедренная 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 преконцепционной 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, служит дополнительным обоснованием дотации фолатов (включая активные формы), начиная с прекоцепционного этапа и в течение первого триместра беременности.

5. Преконцепционное 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 медикобиологические 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АФС	– антифосфолипидный синдром
БАС	– большие акушерские синдромы
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ВПГ	– вирус простого герпеса
ВПр	– врожденные пороки развития
ВПЧ	– вирус папилломы человека
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ДИ	– доверительный интервал
ИЛ	– интерлейкин
ИМТ	– индекс массы тела
ИППП	– инфекции, передаваемые половым путем
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение
МЗ	– министерство здравоохранения
ОРВИ	– острые респираторные вирусные инфекции
ОШ	– отношение шансов
ПИК	– пролонгированная инъекционная контрацепция
ПНБ	– привычное невынашивание беременности
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭ	– преэклампсия
РОАГ	– Российское общество акушеров-гинекологов
ССВО	– синдром системного воспалительного ответа
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭГЗ	– экстрагенитальные заболевания
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ACOG	– American College of Obstetricians and Gynecologists
CIN	– cervical intraepithelial neoplasia
ESHRE	– European Society of Human Reproduction and Embryology
FIGO	– Federation International of Obstetricians and Gynecologists
HELLP	– Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet
HLA	– Human Leukocyte Antigen
NICE	– National Institute for Health and Care Excellence
RCOG	– Royal College of Obstetricians and Gynaecologist
ROC	– график, показывающий зависимость количества выявленных истинно положительных и ложноотрицательных результатов
SIL	– плоскоклеточное интраэпителиальное поражение

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агаева, Э.Н. Гипокинезия и беременность (онтогенетические и психо-физиологические аспекты) // Академический журнал Западной Сибири. - 2014. - Т. 10, № 2 (51). - С. 62.
2. Акушерские и перинатальные осложнения у юных первородящих / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, И.А. Чакчурина, А.А. Оразмурадова // Доктор.Ру. - 2019. - № 7 (162). - С. 6-11.
3. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 1088 с.
4. Анализ роли наследственной тромбофилии в развитии осложненного течения беременности / Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, Т.А. Агаркова [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 10(2). – С. 337-344.
5. Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, О.Р. Баев [и др.] // Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 06 декабря 2018 № 15-4/10/2-7862. - Москва, 2018. – 41 с.
6. Андреева, Е.Н. Ожирение - угроза репродуктивного потенциала России / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, В.А. Фурсенко // Ожирение и метаболизм. – 2019. Т. 16, № 3. – С. 20-28.
7. Апробация опросника «Репродуктивные мотивы» / И.С. Морозова, К.Н. Белогай, Ю.В. Борисенко, Т.О. Отт // Вестник Кемеровского государственного университета. - 2014. - № 3-3. - С. 140–145.
8. Артымук, Н.В. Эффективность и безопасность интравагинального применения геля, изготовленного на основе грязи Мертвого моря, у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы / Н.В. Артымук, Е.Ф. Кира, Т.А. Кондратьева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2010. - Т. 59, № 4. - С. 24-29.
9. Артымук, Н.В. «Порочный репродуктивный круг» ожирения: обзор литературы / Н.В. Артымук, О.А. Тачкова, С.Н. Шурыгин // Доктор.Ру. - 2018. - № 10 (154). - С. 22–26. - doi: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-22-26.
10. Ассоциативная связь инфекционно-воспалительных заболеваний при беременности и тяжёлой преэклампсии / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Л.И. Анохова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. - 2018. - №3(3). – С. 15-20.
11. Ассоциации полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с невынашиванием беременности в ранние сроки / Л.А. Гордеева, О.С. Попова, Е.Н. Воронина [и др.] // Молекулярная медицина. - 2017. - Вып. 15, № 3. - С. 37–44.

12. Ассоциация полиморфизма rs4986790 гена tlr4 с риском артериальной гипертензии у беременных / О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина, Ю.В. Вольф, О.В. Сизова // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2017. - №20(4). – С. 83-85.
13. Аудит случаев «near miss» в Забайкальском крае в 2014 году / Т.Е. Белокриницкая, С.А. Иозефсон, В.Ф. Лига [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. - 2015. - № 2. - С. 137-141.
14. Бабич, С.Г. Анализ современной демографической ситуации в Российской Федерации / С.Г. Бабич, Э.А. Ярных // Экономические науки. - 2018. - № 166. - С. 141-150.
15. Бадалов, Н.Г. Грязелечение: теория, практика, проблемы и перспективы развития / Н.Г. Бадалов, С.А. Кригорова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2012. - № 3. - С. 50-54.
16. Байбарина, Е.Н. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2015 году / Е.Н. Байбарина. - Москва, 2016. - 33 с.
17. Байбарина, Е.Н. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2017 году / Е.Н. Байбарина, О.С. Филиппов, Е.В. Гусева. - Москва, 2018. - 30 с.
18. Баймурадова, С.М. Невынашивание беременности и «критериальная» тромбофилия: Современный взгляд на проблему / С.М. Баймурадова, Е.В. Слуханчук // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2018. - № 2. - С. 94–102.
19. Бантьева, М.Н. Вопросы оптимизации амбулаторной акушерско-гинекологической службы / М.Н. Бантьева, Л.П. Суханова // Социальные аспекты здоровья населения : электрон. научн. журн. - 2011. - №3 (19). - Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/53/30/lang,ru/>. (дата обращения: 20.01.2019).
20. Баранов, В.С. Генетический паспорт: вчера, сегодня изавтра / В.С. Баранов, Е.В. Баранова // Вестник Росздравнадзора. - 2018. - № 2. - С. 22–29.
21. Баранов, В.С. Геном человека, недостающая наследственность и генетический паспорт // Медицинская генетика. - 2011. - Вып. 10, № 9. - С. 3–10.
22. Баранов, В.С. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонафицированная медицина / В.С. Баранов, Е.В. Баранова // Биосфера. - 2012. - Вып. 4, № 1. - С. 76–85.
23. Баранов, В.С. Геномика на пути к предиктивной медицине // ActaNaturae. - 2009. - № 3. - С. 77–88.
24. Баранов, В.С. Персонафицированная медицина: ожидания, разочарования, надежды // Вестник РАМН. - 2011. - № 9. - С. 27-35.

25. Баранов, В.С. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия // Медицинская генетика. - 2017. - Вып. 16, № 5. - С. 4–9.
26. Бахалова, Г.Е. Проблемы беременности у подростков // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т.8, №2. - С. 71.
27. Бахидзе, Е.В. Возможности противовирусного и иммуномодулирующего лечения у больных преинвазивными неоплазиями шейки матки / Е.В. Бахидзе, И.В. Берлев, П.А. Архангельская // Вопросы онкологии. - 2015.- Т. 61, № 2. - С. 205-207.
28. Бебнева, Т.Н. Риск невынашивания и недонашивания беременности у женщин с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующими нарушениями биоценоза влагалища / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. - 2019. - № 2. - С. 135-142.
29. Белокриницкая, Т.Е. Грипп и беременность / Т.Е. Белокриницкая, К.Г. Шаповалов. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 144 с.
30. Белокриницкая, Т.Е. Клинические протоколы оказания помощи в акушерстве и гинекологии. Часть 1. Утверждены Министром Здравоохранения Забайкальского края 8.10.2012 / Т.Е. Белокриницкая, Э.Д. Загородняя, В.Ф. Лига. - Чита. - 224 с.
31. Белокриницкая, Т.Е. Конфаундинг-факторы папилломавирусной инфекции и цервикальной дисплазии у молодых женщин / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Д.А. Тарбаева [и др.] // Доктор Ру. - 2015. - №14(115). - С. 7-11.
32. Белокриницкая, Т.Е. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Л.И. Анохова. - Новосибирск : Наука, 2019. - 188 с.
33. Белокриницкая, Т.Е. Роль репродуктивного поведения девушек различных этнических групп в формировании демографической ситуации в Забайкальском Крае / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Л.В. Сутурина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 2. – С. 15-17.
34. Белокриницкая, Т.Е. Эколого-репродуктивный диссонанс, здоровье женщины и воспроизводственный потенциал популяции как актуальные медико-социальные проблемы / Т.Е. Белокриницкая, В.Ф. Лига // Забайкальский медицинский журнал. – 2017. - №1. – С. 4-5.
35. Беременность и роды. Кокрановское руководство / под ред. Г.Т. Сухих. – Москва : Логосфера, 2010. – 410 с.
36. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. - 3-изд. - Москва : Статус презенс, 2018. - 800 с.
37. Беспалова, О.Н. Генетика невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. - 2007. - Т. 56, Вып. 1. - С. 81–95.
38. Бесплодие в Кемеровской области / Т.А. Устинова, Н.В. Артымук, В.В. Власова, А.Я. Пыжов // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – № 1. – С. 37-39.



39. Бесплодный брак: версии и контраверсии / под ред. В.Е. Радзинского. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 404 с.
40. Булаев, В.М. Воспроизводственные потенциалы населения Забайкальского края / В.М. Булаев, К.В. Горина // Ученые записки ЗабГГПУ. – 2013. – № 1 (48). – С.156-161.
41. Бурдули, Г.М. Репродуктивные потери / Г.М. Бурдули, О.Г. Фролова. – Москва : Триада-Х, 1997. – 187 с.
42. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Н.Н. Страмбовская, К.А. Колмакова // Гинекология. - 2019. - Т. 21, № 1. - С. 10-13.
43. Ванюшин, Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2013. - №17(4-2). – С. 805-832.
44. Василенко, Г.И. Курорт Мертвого моря на дому. Возможности повышения эффективности лечения трубно-перитонеального бесплодия у женщин / Г.И. Василенко, Г.Б. Дикке // Фарматека. - 2013. - №12. - С.74-79.
45. Веропотвелян, Н.П. Ассоциация возраста матери с ранними репродуктивными потерями хромосомной этиологии / Н.П. Веропотвелян, Л.А. Кодунов // Здоровье женщины. - 2015. - № 2 (98). - С. 44.
46. Витязева, И.И. Инновационные технологии в лечении бесплодия у пациентов с эндокринопатиями // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – №7(31). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14638>. (дата обращения: 12.06.2018).
47. Внедрение цикла Анализа Критических Случаев в акушерской практике на уровне стационара : пособие и практические инструменты ; Всемирная организация здравоохранения, 2016. – 104 с.
48. Воскресенский, С.Л. Содержание прогестерона в крови беременных в I и во II триместрах гестации при неблагоприятном завершении беременности / С.Л. Воскресенский, В.Л. Тришина // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - Вып. 66, № 4. - С. 32–39.
49. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая [и др.] // Клинические рекомендации: протокол, утв. РОАГ и МЗ РФ 7 июня 2016 № 15-4/10/2-2482. - Москва, 2016. - 32 с.
50. Генетические аспекты преэклампсии / И.Н. Фетисова, И.А. Панова, А.И. Малышкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - Вып. 6. - С. 15–20.
51. Генетические предикторы преэклампсии / С.Г. Цахилова, Л.В. Акуленко, В.М. Кузнецов [и др.] // Проблемы репродукции. - 2017. - Вып. 1. - С. 110–114.
52. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предикативной медицины / под ред. В.С. Баранова. – Санкт-Петербург : Изд-во Н-Л, 2009. - 528 с.

53. 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.

54. 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.

55. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая [и др.] // Клинические рекомендации (протокол) утв. РОАГ и МЗ РФ 23 сентября 2013, пересмотрен 07 июня 2016 № 15-4/10/2-3484. - Москва, 2016. - 72 с.

56. Гладкая, В.С. Современные тенденции репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения женского населения в России / В.С. Гладкая, В.Л. Грицинская, Н.Н. Медведева // Мать и дитя в Кузбассе. - 2017. - № 1 (68). - С. 10-15.

57. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин и детей. ООН, Нью-Йорк, сентябрь. - 2010. - 24 с.

58. Глобальная стратегия по охране здоровья женщин, детей и подростков на 2016-2030 годы («Every Woman Every Child»), принятая ООН 26 сентября 2015 г.

59. Гордеева, Л.А. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Ч. 1 / Л.А. Гордеева, Е.Н. Воронина, А.Н. Глушков // Медицина в Кузбассе. - 2016. - Вып. 15, № 2. - С. 8–16.

60. Гордеева, Л.А. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Ч. 2 / Л.А. Гордеева, Е.Н. Воронина, А.Н. Глушков // Медицина в Кузбассе. - 2016. - Вып. 15, № 3. - С. 3–11.

61. Гормональная контрацепция / В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, Н.М. Назарова [и др.] ; под ред. В.Н. Прилепской. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 256 с.

62. 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.

63. Государственная политика в области охраны здоровья матери и ребенка – долгосрочные перспективы развития / Г.Т. Сухих, М.П. Шувалова, О.Г. Фролова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. - №5. - С.4-10.

64. Государственный доклад о положении детей и семей, имеющих детей, в Российской Федерации. Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации, 2016 год

[Электронные ресурсы]. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71725510/>. (дата обращения: 20.02.2018).

65. Гурко, Т.А. Теоретические подходы к изучению семьи / Т.А. Гурко. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Институт Социологии РАН, 2016. - 210 с.

66. Даржаев, З.Ю. Женское бесплодие в основных этнических группах населения Республики Бурятия: эпидемиология и клиничко-патогенетические варианты : диссертация доктора медицинских наук : 14.01.01 : акушерство и гинекология / З.Ю. Даржаев. - Иркутск, 2017. - 217 с.

67. Декларация тысячелетия Организации Объединенных Наций принята резолюцией 55/2 Генеральной Ассамблеи от 8 сентября 2000 года [Электронные ресурсы]. – Режим доступа: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/summitdecl.shtml](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/summitdecl.shtml).

68. Демографический ежегодник Забайкальского края : статистический сборник ; Забайкалкрайстат / под ред. А.Н. Изюмов, Л.Н. Винтовкина, Е.М. Очеретова. - Чита, 2017. - 46 с.

69. Демографический ежегодник Забайкальского края : статистический сборник ; Забайкалкрайстат / под ред. А.Н. Изюмов, Л.Н. Якимова, Е.М. Очеретова. - Чита, 2019. - 46 с.

70. Демографический ежегодник России 2005. – Москва ; Федеральная служба государственной статистики.

71. Джобава, Э.М. Фетальное программирование // Акушерство и гинекология. - 2018. - Вып. 3. - С. 10–14.

72. Дикке, Г.Б. Пять шагов к успешной контрацепции: руководство для врачей. – М., 2017. – 428 с.

73. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Л.А. Ашрафян [и др.] // Клинические рекомендации (протокол) РОАГ, утв. МЗ РФ 02 ноября 2017 г № 15-4/10/2-7676. - Москва, 2017. – 54 с.

74. Дубоссарская, З.М. Роль эндотелина-1 и полиморфизма гена эндотелина-1 в структуре невынашивания беременности и возникновения перинатальных потерь / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2014. - Вып. 4, № 34. - С. 8–13.

75. Европейское медицинское агентство статистический [Электронные ресурсы]. – 2013. - Режим доступа: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/cyproterone\\_ethinylest\\_radiol\\_107i/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500147176.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/cyproterone_ethinylest_radiol_107i/European_Commission_final_decision/WC500147176.pdf).

76. Забияко, А.П. Феноменология религии // Религиоведение. – 2011. – № 1. – С. 114–126.

77. Заварин, В.В. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии / В.В. Заварин, М.Н. Калинин, О.В. Радьков // *Фундаментальные исследования*. - 2011. - № 11-1. - С. 36-38.
78. Злокачественные новообразования в России в 2017 (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - Москва, 2018. - 250 с.
79. Значимость полиморфизма генов системы детоксикации при преэклампсии / Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, Л.А. Беднягин [и др.] // *Акушерствои гинекология*. - 2016. - № 2. - С. 8–13.
80. 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.
81. Калачикова, О.Н. Репродуктивное поведение как фактор воспроизводства населения: тенденции и перспективы : монография / О.Н. Калачикова, А.А. Шабунова. - Вологда, 2015. - 172 с.
82. Калинина, Е.А. «Отсроченное материнство»: современные возможности сохранения репродуктивного потенциала / Е.А. Калинина, А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина // *Акушерство и гинекология*. – 2019. - №1. – С. 56-61.
83. Каменев, Л.И. Актуализация возможностей пелоидотерапии (краткий обзор литературы) / Л.И. Каменев // *Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области*. - Тула, 2019. - С. 27-34.
84. Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 27 мая 2014 №15-4/10/2-3185 / В.Н. Серов, Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, О.С. Филиппов [и др.]. - Москва, 2014. – 44 с.
85. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, Н.И. Клименченко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. - 2015. - № 1. - С. 12–17.
86. Клинические и молекулярно-генетические предикторы преэклампсии / Л.И. Анохова, Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Ю.Н. Смоляков // *Забайкальский медицинский вестник*. - 2017. - № 3. - С. 7–14.
87. Козлова, Т.В. Гиподинамия и спонтанные венозные тромбозы / Т.В. Козлова, И.Н. Бокарев // *Медицинский алфавит*. - 2010. - Т. 3, № 13. - С. 29-33.
88. Ларюшева, Т.М. Медико-социальная характеристика, особенности течения беременности и родов у современных юных женщин: автореферат диссертации кандидата медицинских наук / Ларюшева Татьяна Михайловна. – Челябинск, 2017. - 23 с.

89. Кондакова, Ю.М. Фетальное программирование. Роль эпигенетических механизмов / Ю.М. Кондакова, Э.Т. Рамазанова // Концепт. - 2017. - Вып. 42. - С. 58–65.
90. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года ; утв. Указом Президента РФ от 9 октября 2007 г. № 1351.
91. Коротких, И.Н. Прегравидарная подготовка: новая мода или необходимость? / И.Н. Коротких, В.Ю. Бригадирова, Е.В. Косых // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2018. - Вып. 71. - С. 154–159.
92. Кровесберегающие технологии в акушерской практике. Клинические рекомендации (протокол) РОАГ ; утв. МЗ РФ 29 мая 2014 года №15-4\10\2-3798. – Москва, 2014. – 42 с.
93. Кровесберегающие технологии в акушерской практике. Клинический протокол МЗ РФ, утв. МЗ РФ 27 мая 2014 №15-4/10/2-3798 / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Л.В. Адамян, О.С. Филиппов [и др.]. – Москва, 2014. – 42 с.
94. Кузина, О.А. К проблеме курения при беременности / О.А. Кузина, Ю.С. Щетинина, Е.А. Зинченко // Теория и практика актуальных исследований. - 2016. - №11. – С. 119-126.
95. Кузнецова, В.Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В.Л. Кузнецова, А.Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 4. - С. 462.
96. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. - 832 с.
97. Кузьменко, Е.Т. Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия (на примере Иркутской области) : автореферат диссертации кандидата медицинских наук / Е.Т. Кузьменко. – Иркутск, 2008. – 20 с.
98. Кузьмина, М.А. Комплексная восстановительная немедикаментозная терапия в лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и синдромом тазовой боли / М.А. Кузьмина, М.В. Ипатова // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 4. - С. 36-39.
99. Кузьмина, Т.Е. Прегравидарная подготовка. Современные концепции / Т.Е. Кузьмина, В.М. Пашков, И.А. Клиндухов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - Т. 14, № 5. - С. 47–54.
100. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик. - Москва : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
101. Лебеденко, Е.Ю. Near miss. На грани материнских потерь / Е.Ю. Лебеденко ; под ред. В.Е. Радзинского. – Москва : Изд-во журнала «StatusPraesens», 2015. – 184 с.

102. Леонов, В.П. Логистическая регрессия. Основные понятия и возможности метода [Электронный ресурс] / В.П. Леонов. – Режим доступа: [http://www.biometrica.tomsk.ru/logit\\_1.htm](http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_1.htm)
103. Лещенко, О.Я. Особенности питания современных старшеклассниц и студенток по материалам анкетирования / О.Я. Лещенко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - № 2-2 (84). - С. 83-86.
104. Лещенко, О.Я. Основные факторы и детерминанты потерь репродуктивного потенциала женского населения Восточной Сибири : автореферат диссертации доктора медицинских наук / О.Я. Лещенко. - Иркутск, 2001. - 44 с.
105. Лидерс, А.Г. Психологическое обследование семьи / А.Г. Лидерс. – Москва : Академия, 2006. - 432 с.
106. Ломова, Н.А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) / Н.А. Ломова, Н.В. Орджоникидзе, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. - 2012. - №1. - 23-27.
107. Лоскутова, Т.А. Полиморфизм генов системы гемостаза, эндотелиальной дисфункции и регуляции артериального давления у беременных с преэклампсией и задержкой развития плода // Патология. - 2018. - Т. 15, Вып. 1, № 42. - С. 29–33.
108. Лысяк, Д.С. Репродуктивное здоровье женщин, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде : автореферат диссертации доктора медицинских наук / Д.С. Лысяк. - Челябинск, 2016. - 44 с.
109. Макацария, А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / А.Д. Макацария. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2011. - 1056 с.
110. Мальцева, Л.И. Генетические аспекты гестоза / Л.И. Мальцева, Т.В. Павлова // Практическая медицина. - 2011. - № 6(54). – С. 7-12.
111. Материнская смертность в РФ. Методическое письмо МЗ РФ от 18.09.2019 г №15-4/и/2-8714. - Москва, 2019. – 99 с.
112. Махмудова, Н.Ш. Влияние гипокинезии в различные периоды беременности самок крыс на их плодовитость и выживаемость потомства / Н.Ш. Махмудова, Г.Ш. Гаджиева // Colloquium-journal. - 2019. - № 1-1 (25). - С. 6-8.
113. Медикаментозное прерывание беременности. Клинические рекомендации (протокол) РОАГ, утв. МЗ РФ 15 октября 2015 № 15-4/10/2-6120 / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Н.В. Артымук [и др.]. - Москва, 2015. – 35 с.

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

115. Медицинская генетика : учебное пособие : пер. с англ. / Р.Л. Ньюсбаум [и др.] ; под ред. Н.П. Бочкова.– М. : ГЭОТАР, 2010. – 624 с.

116. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 4 издание, 2009». - М., 2012. -242 с.

117. Мерков, А.М. Санитарная статистика (пособие для врачей) / А.М. Мерков, Л.Е. Поляков. – Москва : Медицина, 1974. – 384 с.

118. Миома матки / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук [и др.] // Клинические рекомендации: протокол, утв. РОАГ и МЗ РФ №14-4/10/2-5805 от 02.10.2015 г.- М., 2015. – 69 с.

119. Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. - 2015. - № 1. - С. 36-48.

120. Момот, А.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека / А.П. Момот, И.А. Тараненко, Л.П. Цывкина // *Акушерство и гинекология*. - 2013. - № 2. – С. 4-9.

121. Морозова, К.В. Полиморфизм генов ферментов детоксикации, антиоксидантной защиты и репарации ДНК в генезе невынашивания беременности : автореферат диссертации кандидата медицинских наук / К.В. Морозова. - Москва, 2015. - 22 с.

122. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных / В.Г. Левченко, В.Н. Зорина, Л.Г. Баженова [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. - 2010. - Вып. 10, № 3. - С. 21–25.

123. Неразвивающаяся беременность /под ред. В.Е. Радзинского. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 176 с.

124. Нестерцова, Н.С. Фетальное программирование: Взгляд с позиции акушерства / Н.С. Нестерцова, Л.Г. Назаренко // *Таврический медико-биологический вестник*. - 2013. - Вып. 16, № 2-1. - С. 160–163.

125. Об утверждении концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года : указ Президента Российской Федерации № 1351 от 09.10.2007 (ред. от 01.07.2014).

126. Об утверждении Плана мероприятий по улучшению демографической ситуации в Забайкальском крае. Распоряжение Правительства Забайкальского края от 17 августа 2010 года N 458-р (ред. 13 сентября 2013 года).

127. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных / О.А. Лиманова, И.Ю. Торшин, И.С. Сардарян [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. - Т. 13, № 2. - С. 5-15.
128. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья : методические рекомендации. - Санкт Петербург, 2009. - 67 с.
129. Организация мероприятий по профилактике и ранней диагностике гинекологических заболеваний детей и подростков / С.М. Шарков, Е.В. Сибирская, Н.О. Тарбая [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2019. - Т. 22, № 1. - С. 38-41.
130. Особенности взаимосвязей некоторых молекулярных параметров клеток цервикального эпителия с биологическими характеристиками опухолевых клеток в процессе цервикального канцерогенеза / Е.В. Каюкова, Т.Е. Белокриницкая, Л.Ф. Шолохов, П.П. Терешков // Acta Biomedica Scientifica. - 2018. - Т.3, №3. - С. 143-148.
131. Особенности гистологического строения трофобласта и ворсин хориона при рецидивирующей потере беременности у пациенток с тромбофилиями / А.И. Миров, О.Н. Харкевич, О.Е. Голофаст, И.Б. Глуховец // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – № 25(4). – 621-641.
132. Особенности соматического и репродуктивного здоровья детей и подростков Тофаларии / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Л.Ф. Шолохов [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – №4 (92). – С. 32-35.
133. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин подросткового возраста омского региона / Баринов С.В., Писклаков А.В., Шамина И.В. [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – № 4. – С. 23-31.
134. Оценка роли полиморфизма генов системы гемостаза и генов, отвечающих за формирование дисфункции эндотелия, в развитии гестационных осложнений / О.В. Чуманова, Н.М. Пасман, Е.Н. Воронина, М.Л. Филипенко // Медицинская генетика. - 2017. - Вып. 16, № 5. - С. 48–51.
135. Перетятко, Л.П. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: предрасполагающие факторы, этиология, патогенез, клинико-морфологическая классификация / Л.П. Перетятко, Т.В. Стороженко // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 4. – С. 345-358.
136. Планирование деторождения, темпов формирования семьи и репродуктивное здоровье беременных / И.П. Артюхов, В.Ф. Капитонов, О.А. Шурова, А.В. Павлов // Социальные аспекты здоровья населения. - 2017. - № 6 (58). - 7 с.



137. Погибшие и «едва не погибшие» женщины от акушерских кровотечений: социально-гигиенические и клиничко-анамнестические особенности / М.Н. Сурина, Н.В. Артымук, Т.Ю. Марочко, Е.М. Зеленина // *Мать и дитя в Кузбассе*. - 2014. - № 2 (57). - С. 137-141.

138. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и риск развития сосудистой патологии у беременных женщин с гестозом / А.С. Глозов, Е.С. Вашукова, М.Д. Канаева [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. - 2012. - № 3. - С. 61-68.

139. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) : приказ МЗ РФ № 572н от 12 ноября 2012 года ; в ред. от 2016 г.

140. Постгеномные и нанотехнологические инновации : официальный сайт. – URL: <http://www.pyunny.ru/>.

141. Прегравидарная подготовка: Клинический протокол / автор-разраб. В.Е. Радзинский [и др.]. – Москва : Status Praesens, 2016. - 80 с.

142. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 13 декабря 2013 №15-4/10/2-9480 / Г.Т. Сухих, З.С. Ходжаева, О.С. Филиппов [и др.]. - Москва, 2013. - 35 с.

143. Проблемы репродуктивного здоровья женщин и способы повышения репродуктивного потенциала [Электронный ресурс] / Д.С. Блинов, Т.С. Грачева, М.Н. Исламова, Л.А. Чугунова // *Огарёв-Online*. - 2016. - № 15 (80). - С. 10. - Режим доступа: <http://journal.mrsu.ru/arts/problemy-reproduktivnogo-zdorovya-zhenshin-i-sposoby-povysheniya-reproduktivnogo-potenciala>.

144. Проспективная оценка эффективности лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Т.Е. Белокриницкая, И.А. Белокриницкая, А.А. Золотарева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. - 2016. - № 4. - С.86-93.

145. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол) РОАГ, утв. МЗ РФ 27 мая 2014 года №15-4\10\2-3792 / Г.Т. Сухих, О.С.Филиппов, Т.Е. Белокриницкая [и др.]. - Москва, 2014. – 32 с.

146. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 27 мая 2014 года №15-4\10\2-3792 / Г.Т. Сухих, О.С. Филиппов, Т.Е. Белокриницкая [и др.]. – Москва, 2014. – 32 с.

147. Профилактика рака шейки матки : руководство для врачей / под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. - Москва : МЕДпресс-информ, 2012. - 192 с.

148. Радзинский, В.Е. Аборты в России // *Репродуктивные планы: сохранить и приумножить потенциал*. Итоги встречи российских врачей с руководством Европейского общества гинекологов и Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (Москва,

12–13 марта 2013 года) / Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, С.А. Маклецова. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2013. – С. 3-8.

149. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия, v.2. – Москва : Издательство журнала «StatusPraesens», 2017. – 872 с.

150. Радзинский В.Е. Экологорепродуктивный диссонанс: что это? / В.Е. Радзинский, Х.Ю. Симоновская, С.А. Маклецова // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. - 2015. - № 4 (27). - С. 23-28.

151. Радьков, О.В. Генофенотипический анализ полиморфизма M235T гена ангиотензиногена и преэклампсии / О.В. Радьков, М.Н. Калинин, В.В. Заварин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - № 9. – С. 339-341.

152. Развитие человеческого потенциала Сибири: проблемы социального воспроизводства регионального сообщества / под ред. Я.А. Лещенко, О.А. Кармадонов. - Иркутск : Оттиск, 2013. – 514 с.

153. 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.

154. 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. - 2014. - №4. - С. 22-27.

155. Распространенность коинфекций, передаваемых половым путем / Г.А. Хайруллина, А.С. Коновалов, А.Г. Зуева [и др.] // Трудный пациент. - 2018. - Т. 16, № 6. - С. 67-70.

156. Распространенность мутации FVL (Лейден) на территории Забайкалья / И.Г. Богданов, А.С. Богданова, Н.А. Мироманова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2007. - № 1. - С.33-34.

157. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. - Москва : Медиасфера, 2002. - 312 с.

158. Регионы России. Основные характеристики субъектов Российской Р32 Федерации : стат. сб. Росстат. – Москва, 2018. – 751 с.

159. 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.

160. Репродуктивный потенциал России и пути его улучшения / Э.И. Низамова, Ф.С. Мусина, И.Р. Гафаров, Р.А. Данилов // Экономика и управление : научно-практический журнал. - 2018. - № 1 (139). - С. 110-113.
161. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения / М.П. Архипова, М.Б. Хамошина, А.И. Чотчаева [и др.] // Доктор.Ру. - 2013. - №1(79). - 70-74 с.
162. Роль генов детоксикации в формировании осложнений гестационного процесса у женщин / С.В. Супрун, О.С. Кудряшова, Е.Б. Наговицына [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2017. - № 20(2-2). – С. 154-159.
163. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в этиологии и патогенезе преэклампсии / Л.В. Акуленко, С.Г. Цахилова, А.В. Дзансолова [и др.] // Проблемы репродукции. - 2015. - № 1. - С. 8–11.
164. Роль преэклампсии в исходах беременности / Л.А. Тимофеева, А.Л. Караваева, В.В. Зубков [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2019. - №4. – С.73-78.
165. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) // Флебология. - 2015.- Т.9, Вып. 2. - №4. - 52 с.
166. Российский статистический ежегодник 2017 год. - Москва, 2018.
167. Российский статистический ежегодник. 2018 : стат.сб. Росстат. - Москва, 2018. – 694 с.
168. Рудзевич, А.Ю. Влияние врожденной тромбофилии на беременность и возможность коррекции / А.Ю. Рудзевич, И.И. Кукарская, Т.А. Фильгус // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 4. - С. 170.
169. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар / пер. с англ. Р.А. Нерсеяна. – 4-е изд. – Москва : МедПресс, 1997. – 91 с.
170. Руководство по репродуктивной медицине : пер. с англ. / под ред. Б. Карр, Р. Блэкуэлл, Р. Азиз ; под общ. ред. И.В. Кузнецовой. – Москва : Практика, 2015. - 832 с.
171. Рябинкина, Т.С. Репродуктивные планы: сохранить и приумножить потенциал. Итоги встречи российских врачей с руководством Европейского общества гинекологов и Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (Москва, 12–13 марта 2013 года) / Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, С.А. Маклецова. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2013. – С. 3-8.
172. 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.

173. Сандакова, Е.А. Эффективность препаратов фолиевой кислоты при беременности у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе / Е.А. Сандакова, Е.О. Гостева // Лечение и профилактика - 2013. - № 2 (6). – С. 20-25.

174. Семейно-демографические процессы в Иркутской области / под ред. Я.А. Лещенко. – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2017. - 212 с.

175. Септические осложнения в акушерстве / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая [и др.] // Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 6 февраля 2017 № 15-4/10/2-728. - Москва, 2017. – 59 с.

176. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2010. - 536 с.

177. Сидорова, И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - Вып. 5, № 2. - С. 4–9.

178. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. - 2013. - Вып. 13, № 3. - С. 18–41.

179. Системные и локальные инфекции при беременности как эпигенетический фактор развития тяжелой преэклампсии / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Л.И. Анохова [и др.] // Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. - 2018. - №6(150). – С. 6-10.

180. Солдатова, Н.В. Тенденции развития демографической ситуации на территории Забайкальского края // Ученые записки Забайкальского государственного университета. – 2012. – № 5. – С. 39–43.

181. Состояние гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» у курящих беременных / Е.М. Грызунова, С.Л. Совершаева, А.Г. Соловьев [и др.] // Экология человека. - 2016. - Вып. 9. - С. 15–20.

182. Способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов / А.М. Торчинов, В.М. Кузнецов, Л.В. Акуленко [и др.] // Проблемы репродукции. - 2018. - Вып. 24, № 1. - С. 87–91.

183. Стародубов, В.И. Репродуктивные проблемы демографического развития России / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова. - Москва : Менеджер здравоохранения, 2012. - 320 с.

184. Степанова, Е.А. Новая духовность и старые религии // Религиоведение. – 2011. – № 1. – С 127–134.

185. Стрижаков, А.Н. Роль полиморфизмов генов системы ренин-ангиотензин в этиологии ранней и поздней преэклампсии / А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, К.Ф. Дериш // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - Вып.16, № 4. - С. 8–12.

186. Структура критических акушерских состояний и материнской смертности у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста / Т.Е. Белокриницкая [и др.] // Практическая медицина. - 2019. – Т.17, № 4.- С. 32-36.
187. Сурина, М.Н. Near miss и материнская смертность в кемеровской области / М.Н. Сурина, Е.М. Зеленина, Н.В. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе. - 2013. - № 1 (52). - С. 3-7.
188. Сурина, М.Н. Течение беременности и ее исходы у пациенток с дефицитом массы тела / М.Н. Сурина, Е.А. Чванова // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2018. - Т. 3, № 3. - С. 65-70.
189. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т.Сухих, А.В. Шуршалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 64 с.
190. Течение беременности и исходы родов в возрастном аспекте / С.В. Баринов, И.В. Шамина, Ю.И. Тирская [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2016. – Т.1. - №2. – С. 18-24.
191. Торубаров, С.Ф. Медико-социальная характеристика и прогнозирование репродуктивного здоровья молодых женщин на современном этапе // Социальные аспекты здоровья населения. - 2013. - № 5 (33). - С. 1-7.
192. Тутьнина, О.В. Тяжелые акушерские осложнения («near miss »): проблемы, поиски, решения / О.В. Тутьнина, А.Т. Егорова, К.А. Виноградов // Медицинский Вестник Северного Кавказа. - 2016. - Т. 11, № 4. - С. 606-612.
193. Тромбофилия и беременность / М.В. Галайко, О.В. Рыбина, М.С. Литвиненко [и др.] // Клиническая онкогематология: фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2017. - Вып. 10, № 3. - С. 409–422.
194. Уварова, Е.В. Современные возможности медицинской профилактики незапланированной беременности у молодёжи // Репродуктивные планы: сохранить и приумножить потенциал. Итоги встречи российских врачей с руководством Европейского общества гинекологов и Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (Москва, 12–13 марта 2013 года) / Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, С.А. Маклецова. – Москва : Редакция журнала Status Praesens, 2013. – С. 8-12.
195. Уварова, Е.В. Проблема репродуктивного потенциала современных детей и подростков стоит остро //Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 26. – С. 6-7.
196. Усольцева, Е.О. Прогнозирование эффективности эко у женщин с повторными неудачами имплантации на основании иммуногистохимических параметров эндометрия // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - Т. 66, № 5. - С. 153-154.
197. Утробин, М.В. Прогностическая ценность иммунологических и генетических исследований в I триместре беременности при формировании ретрохориальной гематомы / М.В.

Утробин, С.Ю. Юрьев // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2017. - Вып. 13. - С. 57–62.

198. Ушакова, Г.А. Репродуктивное здоровье и репродуктивное поведение женщин высокоурбанизированного региона / Г.А. Ушакова, Л.Б. Николаева // Здравоохранение Российской Федерации. - 2010. - № 3. - С. 14-17.

199. Фетоплацентарная недостаточность / Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Чарторижская, Е.В. Казанцева, Н.И. Фролова. - Чита : Областная типография, 2009. - 192 с.

200. Филлипов, О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири : автореферат диссертации доктора медицинских наук / О.С. Филлипов. – Москва, 1999. – 34 с.

201. Фофанова, И.Ю. Роль фолатов в профилактике гипергомоцистеинемии у беременных и ее последствий / И.Ю. Фофанова, В.Н. Прилепская // Акушерство и гинекология. - 2014. - №10. - С.8-10.

202. 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. - Т. 3. - С. 29–30.

203. Фролова, Н.И. Образовательные программы по репродуктивному здоровью для студенток: эффективность и перспективы / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, В.В. Сухина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. – № 3. – С. 22–27.

204. 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 с.

205. Фролова, Н.И. Репродуктивное здоровье и гендерное поведение девушек-студенток Забайкальского края: Монография / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая. - Чита, 2011. - 160 с.

206. 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. 20-24.

207. Хамошина, М.Б. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень / М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, Х.Ю. Симоновская ; под ред. В.Е. Радзинского. – Москва : Редакция журнала Status Praesens, 2015. - 24 с.

208. Ходжаева, З.С. Ранняя и поздняя преэклампсия: Парадигмы патобиологии и клиническая практика / З.С. Ходжаева, А.М. Холин, Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 10. - С. 4–11.

209. Хронический цервицит и хронический эндометрит: общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, С.Э. Аракелов [и др.] // Медицинский совет. - 2013. - №4-2. - С.88-95.

210. Шамсутдинова, А.З. О некоторых аспектах экологии духовности в современном российском обществе // В мире научных открытий. – 2012. – № 5. - С.302–319.
211. Швецова, А.В. О реализации принципов гендерного образования в российских вузах // Педагогическое образование в России. - 2017. - № 2. - С. 67-73.
212. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция : руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. – Москва : Издательство журнала «StatusPraesens», 2014. - 832 с.
213. Шестакова, Ж.А. Частота, структура и повреждающие факторы бесплодного брака в сельской и городской популяции Алтайского края : автореферат дисертации кандидата медицинских наук / Ж.А. Шестакова. – Омск, 2009. – 19 с.
214. Шестидесят четвертая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, WHA64.28. Пункт 13.16 повестки дня 24 мая 2011 г. Молодежь и риски для здоровья. - Режим доступа: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/5360/A64\\_R28-ru.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/5360/A64_R28-ru.pdf?sequence=1). (дата обращения: 14 августа 2018 г.).
215. Этнорелигиозные аспекты гендерного поведения и репродуктивных установок девушек Забайкальского края: динамика за 10-лет [Электронный ресурс] / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокрыницкая, Т.В. Богомазова [и др.] // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. - 2015. - №3(103). - С. 28-32. – Режим доступа: [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2017/year/year17.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/year/year17.pdf). (дата обращения: 20.02.2018).
216. A high burden of asymptomatic genital tract infections undermines the syndromic management approach among adolescents and young adults in South Africa: implications for HIV prevention efforts / A. Kaida, J.J. Dietrich, F. Laher [et al.] // BMC Infect Dis. – 2018. – Oct., Vol. 3, № 18(1). – P. 499. - doi: 10.1186/s12879-018-3380-6.
217. A Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature / S.M. Nourollahpour, M.Z. Behboodi, I. Adam [et al.] // Infection. – 2017. - Jun 2. - doi: 10.1007/s15010-017-1031-2.
218. A meta-analysis of the relations between three types of peer norms and adolescent sexual behavior / D. van de Bongardt, E. Reitz, T. Sandfort, M. Deković // Pers Soc Psychol Rev. – 2015. – Aug., Vol. 19(3). – P. 203–234.
219. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility / J. Prescott, L.V. Farland, D.K. Tobias [et al.] // Hum Reprod. – 2016. – Jul., Vol. 31(7). – P. 1475–1482. - doi: 10.1093/humrep/dew085.
220. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception / M.V. Dragoman, N.K. Tepper, R. Fu [et al.] // Int J Gynecol Obstet. – 2018. – Vol. 141. – P. 287–294.

221. A textbook of Preconceptional Medicine and Management / ed. by M. Karoshi, S. Newbold, Chr. B-Lynch [et al.] // Sapiens Publishing Ltd, 2012. - 486 p.
222. A tug-of-war between tolerance and rejection - New evidence for 3'UTR HLA-G haplotypes influence in recurrent pregnancy loss / R.T. Michita, F.M.B. Zambra, L.R. Fraga [et al.] // Hum. Immunol. - 2016. – Vol. 77, № 10. - P. 892–897.
223. ACOG Practice Bulletin No. 202. Gestational Hypertension and Preeclampsia // Obstetrics & Gynecology. - 2019. – Vol. 133, Issue 1. – P. 211-214.
224. ACOG. Good Health Before Pregnancy: Preconception Care. April. - 2017. - 3 p. [Electronic resource]. - Access mode: <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Good-Health-Before-Pregnancy-Preconception-Care>. (date of the application: 3.06.2018).
225. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis / M. Arbyn, F. Verdoordt, P.J. Snijders [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. - №15(2). – P. 172-183.
226. Acute maternal infection and risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study / C. Minassian, S.L. Thomas, D.J. Williams [et al.] // PLoS One. – 2013. – № 8(9). - e73047.
227. 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. - № 45. - P. 523.
228. Adolescent girls and young women. The Gap Report 2014. UNAIDS // JC2656 (July 2014, updated September 2014). – P.14.
229. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia / D. Dłuski, R. Mierzyński, E. Poniedziałek-Czajkowska, B. Leszczyńska-Gorzelał // J. Perinat Med. – 2018. - May 24. - № 46(4). – P. 411-417. - doi: 10.1515/jpm-2017-0059.
230. Aggarwal, P.K. Endothelial nitric oxide synthase, angiotensin- converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in hypertensive disorders of pregnancy / P.K. Aggarwal, V. Jain, V. Jha // Hypertens Res. - 2010. - Vol. 33, № 5. - P. 473-7. - doi: 10.1038/hr.2010.23.
231. Alecsandru, D. Immunology and human reproduction / D. Alecsandru, J.A. Garcia-Velasco // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2015. - Vol. 27, № 3. - P. 231–234.
232. Allsworth, J.E. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection / J.E. Allsworth, J.F. Peipert // Am J Obstet Gynecol. - 2011. – Vol. 205(2). - P.113.
233. Al-Mutawa, J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies // Saudi J Biol Sci. – 2018. – Dec., 25(8). – P. 1617-1621. - doi: 10.1016/j.sjbs.2016.06.003.
234. American Academy of Pediatrics, ACOG Committee on Obstetrics: Maternal and Fetal Medicine, & March of Dimes Birth Defects Foundation. (2012). Guidelines for perinatal care. - 7 ed.



[Electronic resource]. - Access mode: Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics. <http://sales.acog.org/Search.aspx?k=perinatal%20care>.

235. Analysis of 62 placental abruption cases: Risk factors and clinical outcomes / Y. Li, Y. Tian, N. Liu [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2019. – Mar;58(2). – P. 223-226. – doi: 10.1016/j.tjog.2019.01.010.

236. Angiotensin Type 2 Receptor Gene Polymorphisms and Susceptibility to Preeclampsia / M.S. Soltani-Zangbar, B. Pahlavani, J. Zolghadri, B. Gharesi-Fard // *J. Reprod. Infertil.* – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 95–99.

237. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant women. - 2nd ed. - Nice : Clinical Guideline. - 2008. - Vol. 154.

238. Antepartum Haemorrhage // RCOG Green-top Guideline. – 2011. - № 63. - 23 p.

239. Asamoah, B.O. Individual- and Family-Level Determinants of Risky Sexual Behavior Among Swedish- and Foreign-Born Young Adults 18–30 Years of Age, Residing in Skåne, Sweden / B.O. Asamoah, A. Agardh // *Arch Sex Behav.* – 2018. - № 47(2). – P. 517–528.

240. Aspects of placental morphogenesis and angiogenesis / C.M. Mihu, S. Suşman, D. Rus Ciuca [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* - 2009. - Vol. 50, № 4. - P. 549–557.

241. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation / Y. Yang, Y. Luo, J. Yuan [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* - 2016. - Vol. 293, № 6. - P. 1197–211. - doi: 10.1007/s00404-015-3944-2.

242. Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis / W. Xi, B. Tingting, L. Shengnan [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(6). - e100789.

243. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis / M. Kamali, S. Hantoushzadeh, S. Borna [et al.] // *Iran Biomed. J.* - 2018. - Vol. 22, № 2. - P. 78–89.

244. Association between vaginalis and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women / R.M. Brotman, L.L. Bradford, M. Conrad [et al.] // *Sex Transm Dis.* – 2012. – Oct., №39(10). – P. 807-812.

245. Association between vascular endothelial growth factor polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis / Y. Sun, M. Chen, B. Mao [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2017. - Vol. 211. - P. 169–176.

246. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study / K. Ogawa, K.Y. Urayama, S. Tanigaki [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017. – Oct. 10, № 17(1). – P. 349. - doi: 10.1186/s12884-017-1540-0.

247. Association of angiotensin-converting enzyme intron 16 insertion/deletion and angiotensin II type1 receptor A1166C gene polymorphisms with preeclampsia in South East of Iran / S. Salimi, M. Mokhtari, M. Yaghmaei [et al.] // *J Biomed Biotechnol.* – 2011. - 941515.
248. Association of genetic polymorphisms in VEGF -460, -7 and -583 and hematocrit level with the development of idiopathic recurrent pregnancy loss and a meta-analysis / Y.W. Jung, E.H. Ahn, J.O. Kim [et al.] // *J. GeneMed.* - 2018. - Vol. 20, № 9. - P. e3048.
249. Association of genetic variants in the 3'UTR of HLA-G with Recurrent Pregnancy Loss / G. Amodio, V. Canti, L. Maggio [et al.] // *Hum. Immunol.* - 2016. - Vol. 77, № 10. - P. 886–891.
250. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and 1298C Gene Polymorphisms with Recurrent Pregnancy Loss in Syrian Women / W. Al-Achkar, A. Wafa, S. Ammar [et al.] // *Reprod Sci.* - 2017. - Vol. 24, № 9. - P. 1275–1279. - doi : 10.1177/1933719116682874.
251. Association of polymorphisms of HLADRB1 gene with unexplained recurrent spontaneous abortion in ethnic Hans from Henan / M. He, B. Kang, S. Liao [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* - 2014. - Vol. 31, № 4. - P. 504–507.
252. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes / A. Bergendal, I. Persson, J. Odeberg [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2014. – Sep., № 124(3). – P. 600-609.
253. Barker, D.J. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales / D.J. Barker, C. Osmond // *Lancet.* - 1986. - Vol. 341, N 1. - P. 1077–1081.
254. Barua, S. Lifestyle, pregnancy and epigenetic effects / S. Barua, M.A. Junaid // *Epigenomics.* – 2015. - Vol. 7(1). – P. 85-102. - doi: 10.2217/epi.14.71.
255. Belokrinitskaya, T. Gene Polymorphisms of the Angiotensinogen (AGT) and Angiotensin II Receptor (AGTR1, AGTR2) in Women with Preeclampsia / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, N. Strambovskaya // *Brit. J. Obst. Gyn.* - 2015. - Vol. 122, Suppl. 2. - P. 33.
256. Belokrinitskaya, T. Genetic predictors of severe preeclampsia / T. Belokrinitskaya, N. Frolova, N. Strambovskaya // *Abstr Book of the 24th European congress on European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG).* – Torino, Italy, 19–21 May, 2016. PP\_A\_16\_012.
257. Benedetto, C. Synergistic effect of renin-angiotensin system and nitric oxide synthase genes polymorphisms in pre-eclampsia / C. Benedetto, L. Marozio, G. Ciccone [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2007. – Vol. 86 (6). – P. 678-82.
258. Bhattacharya, S. Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies / S. Bhattacharya, J. Townend, S. Bhattacharya // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2010. - Vol. 150. - P. 24–27.

259. Bitzer, J. Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism // *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. – 2013. – Vol. 18. – P. 143–147.
260. Boeldt, D.S. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / D.S. Boeldt, I.M. Bird // *J. Endocrinol.* - 2017. - Vol. 232, № 1. - P. R27–R44.
261. Bogdan, C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update // *Trends Immunol.* - 2015. - Vol. 36, № 3. - P. 161–178.
262. Bouwens, E.A. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway / E.A. Bouwens, F. Stavenuiter, L.O. Mosnier // *J Thromb Haemost.* – 2013. – Jun., № 11, Suppl. 1. – P. 242-53.
263. Bradley, L.A. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review / L.A. Bradley, G.E. Palomaki, J. Bienstock [et al.] // *Genet Med.* – 2012. – Jan., № 14(1). – P. 39-50.
264. Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Group; Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity. The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (msi): tools for assessing the management of severe maternal morbidity / J.P. Souza, J.G. Cecatti, S.M. Haddad [et al.] // *PloS One.* – 2012. – Vol. 7 (8). – P. 1371.
265. Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Study Group. Severe maternal morbidity and maternal near miss in the extremes of reproductive age: results from a national cross-sectional multicenter study / F.C. Jr Oliveira, F.G. Surita, E. Pinto [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2014. – Feb. 20. – P. 14-77. - doi: 10.1186/1471-2393-14-77.
266. Bruinsma, F. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis / F. Bruinsma, M. Quinn // *BJOG.*- 2011. №118. P. 1031–1041.
267. Cervicitis in Adolescents: Do Clinicians Understand Diagnosis and Treatment? / J.L. Woods, S.L. Bailey, D.J. Hensel, A.M. Scurlock // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2011. – Dec., № 24(6). – P. 359–364. - doi: 10.1016/j.jpag.2011.06.006.
268. Cervicovaginal Self-Sampling Is a Reliable Method for Determination of Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in Women Aged 20 to 30 Years / Y. Deléré, M. Schuster, E. Vartazarowa [et al.]// *J Clin Microbiol.* – 2011. – Oct. 49(10). – P. 3519–22.
269. Chandra, A. Infertility and Impaired Fecundity in the United States, 1982–2010: data From the National Survey of Family Growth [Electronic resource] / A. Chandra, C.E. Copen, E.H. Stephen // *National Health Statistics Reports.* - 2013. – № 67 (August 14). – 19 p. - Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr067.pdf>. (date of the application: 12.06.2014).

270. Chem. Biol. Interact. Effect of homocysteine on pregnancy / A.N. Gaiday, A.B. Tussupkaliyev, S.K. Bermagambetova [et al.] // A systematic review. - 2018. - Vol. 25, № 293. - P. 70–76.
271. Chen, H. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / H. Chen, S. Nie, M. Lu // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 2015. - Vol. 73, № 4. - P. 292–300. - doi : 10.1111/aji.12321.
272. Chen, H. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis / H. Chen, X. Yang, M. Lu // *Arch. Gynecol. Obstet.* - 2016. - Vol. 293, № 2. - P. 283–290. - doi : 10.1007/s00404-015-3894-8.
273. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Reprod Sci.* – 2014. – Vol. 21. – P. 640-647.
274. Clinic characteristics of women with advanced maternal age and perinatal outcomes / Y. Chen, X.L. Zheng, S.W. Wu, W.Y. Zhang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2017. – Aug. 25. - № 52(8). – P. 508-513. - doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.08.002.
275. Co-expression of HSV2 and Chlamydia trachomatis in HPV-positive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia lesions is associated with aberrations in key intracellular pathways / P. Paba, D. Bonifacio, L. Di Bonito [et al.] // *Intervirology.* - 2008. - Vol. 51, № 4. - P. 230-234.
276. Colucci, F. The role of KIR and HLA interactions in pregnancy complications // *Immunogenetics.* - 2017. - Vol. 69, № 8-9. - P. 557–565.
277. Combined hormonal contraception and risk of venous thromboembolism within the first year following pregnancy. Danish nationwide historical cohort 1995-2009 / J.F. Petersen, T. Bergholt, A.K. Nielsen [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2014. – Jul., 3, Vol. 112(1). – P. 73-8.
278. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases / F.X. Bosch, T.R. Broker, D. Forman [et al.] // *Vaccine.* - 2013. – Dec., № 31, Suppl 7. - H1-31.
279. Conde-Agudelo, A. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, J. Villar, M. Lindheimer // *Am J Obstet Gynecol.* - 2008.–Vol. 198(1). – P. 7-22. - doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.040.
280. Contribution of maternal age and pregnancy checkbox on maternal mortality ratios in the United States, 1978-2012 / N.L. Davis, D.L. Hoyert, D.A. Goodman [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Sep., Vol.217(3), № 352. - e1-352.e7. - doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.042. - Epub 2017 May 5.
281. Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia / R.R. Scholien, M.T. Hopman, F.C. Sweep [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 121, № 1. – P. 97–105.

282. Crawford, N.M. Age-related infertility / N.M. Crawford, A.Z. Steiner // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2015. – Mar., № 42(1). – P. 15-25. - doi: 10.1016/j.ogc.2014.09.005.
283. Cumulative birth rates with linked assisted reproductive technology cycles / B. Luke, M.B. Brown, E. Wantman [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 2483–2491. - doi: 10.1056/NEJMoa1110238.
284. Current model systems for the study of preeclampsia / M.L. Martinez-Fierro, G.P. Hernández-Delgadillo, V. Flores-Morales [et al.] // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2018. – Jan. 1:1535370218755690. - doi: 10.1177/1535370218755690. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29415560>.
285. Cytochrome P450-mediated metabolic alterations in preeclampsia evaluated by quantitative steroid signatures / J.Y. Moon, M.H. Moon, K.T. Kim [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2014. – Jan., Vol. 139. – P. 182-91. - doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.014.
286. Damario, M.A. General aspects of fertility and infertility. *Methods Mol Bi-ol.* – 2014. – Vol. 1154. – P. 3-23. - doi: 10.1007/978-1-4939-0659-8\_1.
287. Designing a guideline for empowering married adolescent girls in reproductive health: a mixed-method study protocol / Sh. Allahverdizadeh, S. Kohan, Z. Farajzadegan, M. Ghojzadeh // *Reprod Health.* – 2018. – Vol. 15. – P. 211. - doi: 10.1186/s12978-018-0654-9.
288. Development and Psychometric Properties of The Delayed Childbearing Questionnaire (DCBQ-55) / S. Behboudi-Gandevani, S. Ziaei, A. Kazemnejad [et al.] // *Healthcare (Basel).* -2018. – Dec., № 6(4). – P. 120. - doi: 10.3390/healthcare6040120.
289. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: SOGC Clinical Practice Guideline. No. 307, May 2014 (Replaces No. 206, March 2008). - [Electronic resource]. - Access mode: <https://sogc.org/wp-content/uploads/2014/05/gui307CPG1405Erev.pdf> (cited 2014 Oct 14).
290. Dyer, S.J. International estimates on infertility prevalence and treatment seeking: Potential need and demand for medical care // *Hum Reprod.* – 2009. – Vol. 24, №9. – P. 2379–2380.
291. Early pregnancy loss // *ACOG Practice Bulletins No. 150*, May 2015. – 10 p.
292. Eubanks, A.A. Maternal risk factors and neonatal outcomes in placental abruption among patients with equal access to health care / A.A. Eubanks, S. Walz, L.M. Thiel // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Sep 1. – P. 1-6. - doi: 10.1080/14767058.2019.1657088. [Epub ahead of print]
293. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis / V.A. Hodgetts, R.K. Morris, A. Francis [et al.] // *BJOG.* – 2015. – Mar., № 122(4). – P. 478-90. - doi: 10.1111/1471-0528.13202.

294. Effects of prolactin on platelet activation and blood clotting / J. Wahlberg, L. Tillmar, B. Ekman, T.L. Lindahl [et al.] // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2013. – Apr., Vol. 73(3). – P. 221-228.
295. Ending Preventable Maternal Mortality: USAID Maternal Health Vision for Action Evidence for Strategic Approaches, January, 2015. - 56 p.
296. Endometrial Receptivity Analysis - a tool to increase an implantation rate in assisted reproduction / L. Hromadova, I. Tokareva, K. Vesela [et al.] // *Ceska Gynekol.* – 2019. – Spring. - 84(3). – P. 177-183.
297. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia: a multicenter case-control study / N.C. Serrano, J.P. Casas, L.A. Díaz [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44, № 5. – P. 702–707.
298. Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a low-resource setting in Africa, Sudan / O.G. Elhussein, M.A. Ahmed, S.O. Suliman [et al.] // *Fertil Res Pract.* – 2019. – Jul. 18, 5, 7. - doi: 10.1186/s40738-019-0060-1.
299. Epigenetic regulation and related diseases during placental development / F.L. Liu, J. Zhou, W. Zhang, H. Wang // *Yi Chuan.* - 2017. - Vol. 20, № 39 (4). - P. 263–275.
300. Epigenetics and cardiovascular risk in childhood / F. Martino, A. Magenta, G. Pannarale [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* - 2016. - Vol. 17, №8. - P. 539–546.
301. Estimating infertility prevalence in low-to-middle-income countries: an application of a current duration approach to Demographic and Health Survey data / C.B. Polis, C.M. Cox, Ö. Tunçalp [et al.] // *Hum Reprod.* – 2017. – May. 1, № 32(5). – P. 1064-1074. - doi: 10.1093/humrep/dex025.
302. Estimating the prevalence of infertility in Canada / T. Bushnik, J.L. Cook, A.A. Yuzpe [et al.] // *Hum Reprod.* – 2012. – Vol.27, №3. – P.738–746.
303. Estrogen induces nitric oxide production via nitric oxide synthase activation in endothelial cells / E. Nevzati, M. Shafighi, K.D. Bakhtian [et al.] // *Acta Neurochir. Suppl.* - 2015. - Vol. 120. - P. 141–145.
304. Evaluation of association of maternal IL-10 polymorphisms with risk of preeclampsia by A meta-analysis / W. Yang, Z. Zhu, J. Wang [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* - 2014. – 18 (12). – P. 2466-2477.
305. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia / D. Mihiu, C. Razvan, A. Malutan, C. Mihaela // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* - 2015. – Vol. 54(2). – P. 160-166.
306. Evans, G. Oral contraception / G. Evans, E.L. Sutton // *Med Clin North Am.* – 2015. - May, Vol. 99(3). – P. 479-503.
307. Exploring young adults' contraceptive knowledge and attitudes: disparities by race/ethnicity and age / A.D. Craig, C. Dehlendorf, S. Borrero [et al.] // *Womens Health Issues.* – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 281-289.

308. Factor V Leiden and factor II20210A in preeclampsia and HELLP syndrome / C. Benedetto, L. Marozio, L. Salton [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol.Scand.* - 2002. - Vol. 81, № 12. - P. 1095–1113.
309. Factor VIIa-antithrombin complex:a possible new biomarker for activated coagulation / L. Spiezia, E. Campello, F.D. Valle [et al.] // *Clin. Chem. Lab.Med.* - 2017. - Vol. 1, № 55 (4). - P. 484–488.
310. Fajersztajn, L. Hypoxia: From Placental Development toFetal Programming / L. Fajersztajn, M.M. Veras // *Birth. Defects. Res.* - 2017. - Vol. 16, № 109 (17). - P. 1377–1385.
311. Fazelnia, S. Significant correlationof angiotensin converting enzyme and glycoprotein IIIa genes polymorphismswith unexplained recurrent pregnancy loss in north of Iran / S. Fazelnia, T. Farazmandfar, S.M. Hashemi-Soteh // *Int. J. Reprod.Biomed. (Yazd).* - 2016. - Vol. 14, № 5. - P. 323–328.
312. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 101(3). – P. 633.
313. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review / K. Karlsen, A. Hrobjartsson, M. Korsholm [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2018. – Jan, Vol. 297(1). – P. 13-25. - doi: 10.1007/s00404-017-4566-7.
314. Gao, H. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update / H. Gao, F.B. Tao // *Thromb. Res.* - 2015. - Vol. 135, № 2. - P. 339–346.
315. García-Ortiz, A. Nitric Oxide Signaling in T Cell-Mediated Immunity / A. García-Ortiz, J.M. Serrador // *Trends. Mol. Med.* - 2018. - Vol. 24, № 4. - P. 412–427.
316. Garrido-Gimenez, C. Recurrent miscarriage: Causes, evaluation and management / C. Garrido-Gimenez, J. Alijotas-Reig // *Postgrad. Med. J.* - 2015. - Vol. 91, № 1073. - P. 51–62. - doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132672.
317. GBD 2017 Population and Fertility Collaborators. Population and fertility by age and sex for 195 countries and territories, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.* – 2018. – Nov., Vol. 10, № 392(10159). – P. 1995-2051. - doi: 10.1016/S0140-6736(18)32278-5.
318. Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss / L.A. Arias-Sosa, I.D. Acosta, E. Lucena-Quevedo [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* - 2018. - Vol. 35, № 3. - P. 355–366.
319. Genetic association of five plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss in Korean women / Y.J. Jeon, Y.R. Kim, B.E. Lee [et al.] // *Thromb. Haemost.* - 2013. - Vol. 110, № 4. - P. 742–750.

320. Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature / T. Zhang, J. Lou, R. Zhong [et al.] // *PLoS One*. - 2013. - № 8(4). - e59570.
321. Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a casecontrol study / W. Bahia, R.R. Finan, M. Al-Mutawa [et al.] // *BJOG*. - 2018. - Vol. 125, № 6. - P. 729–735.
322. Genital Chlamydia trachomatis: an update / M. Malhotra, S. Sood, A. Mukherjee [et al.] // *Indian J Med Res*. - 2013. - Vol. 138, № 3. - P.303-316.
323. Chaouat, G. *Immunology of Pregnancy* / G. Chaouat, O. Sandra, N. Lédée. – Bentham, UK, 2014. - 902 p.
324. Gharesi-Fard, B. The effect of HLADRB1 sharing between the couples with recurrent pregnancy loss on the pregnancy outcome after leukocyte therapy / B. Gharesi-Fard, R. Askarinejad-Behbahani, S. Behdin // *Iran J. Immunol*. - 2014. - Vol. 11, № 1. - P. 13–20.
325. Ghulmiyyah, L. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia / L. Ghulmiyyah, B. Sibai // *Semin. Perinatol*. - 2012. - Vol. 36, № 1. - P. 56–59.
326. Gipson, J.D. Inter-generational relationships between women's fertility, aspirations for their children's education and school completion in the Philippines / J.D. Gipson, M.J. Hindin // *J Biosoc Sci*. – 2015. – Nov., Vol. 47(6). - 825–844. - doi: 10.1017/S0021932014000510.
327. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill [et al.] // *The Lancet Global Health*. – 2014. – Vol. 2(6). – P. 323-33.
328. Global hemostasis in healthy bitches during pregnancy and at different estrous cycle stages: Evaluation of routine hemostatic tests and thromboelastometry / S. Klainbart, A. Slon, E. Kelmer [et al.] // *Theriogenology*. - 2017. - Vol. 15, № 97. - P. 57–66.
329. Global strategy for women's, children's and adolescents health (2016-2030) // WHO. - 2017. - 108 p.
330. Grieger, J.A. Review of the Impact of Dietary Intakes in Human Pregnancy on Infant Birthweight / J.A. Grieger, V.L. Clifton // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7. – P. 153-178. - doi:10.3390/nu7010153.
331. Gumus, E. The powerful association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and idiopathic recurrent pregnancy loss // *Ginekol. Pol*. - 2018. - Vol. 89, № 10. - P. 573–576.
332. Guttmacher, A.E. The Human Placenta Project:placental structure, development, and function in real time / A.E. Guttmacher, Y.T. Maddox, C.Y. Spong // *Placenta*. - 2014. - Vol. 35, № 5. - P. 303–304.



333. GxGrare: gene-gene interaction analysis method for rare variants from high-throughput sequencing data / M. Kwon, S. Leem, J. Yoon, T. Park // *BMC Syst Biol.* – 2018. – Mar., 19, Vol. 12, Suppl 2. – P. 19. - doi: 10.1186/s12918-018-0543-4.
334. Haram, K. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome / K. Haram, J.H. Mortensen, B. Nagy // *J Pregnancy.* – 2014. – 910751. - doi: 10.1155/2014/910751.
335. Hayford, S.R. Racial and ethnic variation in unmarried young adults' motivation to avoid pregnancy / S.R. Hayford, K.B. Guzzo // *Perspect. Sex. Reprod. Health.* – 2013. – Vol. 45 (1). – P. 41-51.
336. Heit, J.A. Epidemiology of venous thromboembolism [Electronic resource] // *Nat Rev Cardiol.* - 2015. - № 83, 16. - Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26076949>. - doi: 10.1038/nrcardio.
337. Helden, J.V. Age-independent anti-Müllerian hormone (AMH) standard deviation scores to estimate ovarian function / J.V. Helden, R. Weiskirchen // *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* -2017. – Jun., № 213. - P. 64-70. - doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.029.
338. Helgadottir, L.B. The association of inherited thrombophilia and intrauterine fetal death: a case-control study / L.B. Helgadottir, F.E. Skjeldestad, A.F. Jacobsen [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis.* - 2011. – Vol. 22(8). - P. 651-656.
339. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood / L. Plumptre, S.P. Masih, A. Ly [et al.] // *Am J Clin Nutr.* -2015 Oct; Vol.102, №4. – P. 848-857. - doi: 10.3945/ajcn.115.110783.
340. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis // *Hum. Immunol.* - 2015. - Vol. 76, № 5. - P. 362–373.
341. HLA-G regulatory variants and haplotypes with susceptibility to recurrent pregnancy loss / N. Yazdani, M. Shekari Khaniani, M. Bastami [et al.] // *Int. J. Immunogenet.* - 2018. - Vol. 45, № 4. - P. 181–189.
342. Hofstetter, A.M. Current thinking on genital herpes / A.M. Hofstetter, S.L. Rosenthal, L.R. Stanberry // *Curr Opin Infect Dis.* – 2014. – Feb., № 27(1). – P. 75-83.
343. Hormonal Contraception and Risk of Venous Thromboembolism (VTE). Position statement [Electronic resource] // SOGC. – 2019. – February. 2013. – 6 p. - Access mode: <https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=56f543ccbba21f958ba121e8a866e60c&url=http%3A%2F%2Fsogc.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2013%2F04%2FmedHormonalContraceptionVTE1302192.pdf>.
344. HPV genotype distribution in Brazilian women with and without cervical lesions: correlation to cytological data / T.R. Martins, C.M. de Oliveira, L.R. Rosa [et al.] // *Virology.* – 2016. – Vol. 13. – P. 138.

345. HPV infection and pre-term birth: a data-linkage study using Scottish Health Data / M.C. Aldhous, R. Bhatia, R. Pollock [et al.] // Wellcome Open Res. - 2019. – Mar. 8. – P. 4-48. - doi: 10.12688/wellcomeopenres.15140.1.

346. Human papillomavirus and other genital infections in indigenous women from Paraguay: a cross-sectional analytical study / L. Mendoza, P. Mongelos, M. Paez [et al.] // BMC Infect Dis. -2013. - Vol. 9, № 13. - P. 531.

347. Human papillomavirus molecular biology and disease association / J. Doorbar, N. Egawa, H. Griffin [et al.] // Rev Med Virol. - 2015. – 25 (Suppl 1). – P. 2-23.

348. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines / T.E. Gillon, A. Pels, P. von Dadelszen [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 1, № 9(12). - e113715.

349. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 December 2018 / L. Bruni, G. Albero, B. Serrano [et al.]. - 76 p. Available from: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/RUS.pdf> (date of the application: 10.02.2019).

350. Improved determination of Neisseria gonorrhoeae gyrase A genotype results in clinical specimens [Electronic resource] / L.T.Allan-Blitz, OL Ellis, R. Wee [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2019. – Jul. 24. - Pii: dkz292. - Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31340021>. - doi: 10.1093/jac/dkz292.

351. Improving Sexual Health Education Programs for Adolescent Students through Game-Based Learning and Gamification / H. Haruna, X. Hu, S.K. Wah Chu [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2018. – Sep., № 15(9). – P. 2027.

352. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review / A.C.S. Lima, L.C.G. Martins, M.V.O. Lopes [et al.] // Rev Bras Enferm. 2017. - May-Jun; Vol.70, №3. – P. 647-655. - doi: 10.1590/0034-7167-2016-0056.

353. In focus: measuring disparities in the health system ; Canadian Institute for Health Information [Electronic resource]. - Ottawa : CIHI, 2010. - Available from: [https://secure.cihi.ca/free\\_products/Healthindicators2010\\_en.pdf](https://secure.cihi.ca/free_products/Healthindicators2010_en.pdf). (date of the application: 20.02.2018).

354. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos / H. Zetterberg, B. Regland, M. Palmér [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. - 2002. - Vol.10, № 2. - P.113-118.

355. Increasing trend of prevalence of infertility in Beijing / H. Zhang, S. Wang, S. Zhang [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2014. - Vol. 127 (4). - P.691-695.

356. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. // *Obstet Gynecol.* – 2019. – Jun., № 133(6). – e377-e384. – doi: 10.1097/AOG.0000000000003271.
357. Inflammatory events as detected in cervical smears and squamous intraepithelial lesions / A.M. Roeters, M.E. Boon, M. van Haften [et al.] // *Diagn Cytopathol.* - 2010. - Vol. 38, № 2. - P. 85–93.
358. Influence of CYP2A6\*4 Genotypes on Maternal Serum Cotinine Among Chinese Nonsmoking Pregnant Women / C. Xie, X. Wen, P. Ding, T. Liu [et al.] // *Nicotine Tob. Res.* - 2014. - № 16(4). – P. 406-412.
359. Integrated Proteomic and Metabolomic prediction of Term Preeclampsia / R. Bahado-Singh, L.C. Poon, A. Yilmaz [et al.] // *Sci. Rep.* - 2017. - Vol. 23, № 7 (1). - P. 16189.
360. Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in pre-eclampsia / L. Ma, P. Fan, X.H. Liu [et al.] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2015. – Jan., Vol. 46(1). – P. 118-22.
361. Kell, D.B. A Dormant Microbial Component in the Development of Preeclampsia / D.B. Kell, L.C. Kenny // *Front. Med. (Lausanne).* - 2016. - Vol. 3. - P. 60. - doi: 10.3389/fmed.2016.00060.
362. Kenyon, C.R. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis / C.R. Kenyon, K. Osbak // *Curr Opin Obstet Gynecol.* - 2014. - Vol. 26, № 6. - P. 448-454.
363. Keung, J.J. Uterine artery embolization: A review of current concepts / J.J. Keung, J.B. Spies, T.M. Caridi // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2018. – Jan, № 6. – P. 66-73. - doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.003.
364. Konkel, L. Lasting Impact of an Ephemeral Organ: The Role of the Placental Fetal Programming // *Environ Health Perspect.* - 2016. - Vol. 1, № 124 (7). - P. A124–9.
365. Kroon, S.J. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes / S.J. Kroon, J. Ravel, W.M. Huston // *Fertil Steril.* – 2018. – Aug., №110(3). – P. 327-336. - doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
366. Kusmierska-Urban K. Selected polymorphisms of renin-angiotensin system in the pathology of hypertensive disorders of pregnancy / K. Kusmierska-Urban, K. Rytlewski, A. Reron // *Ginekol. Pol.* – 2013. – Vol. 84 (3). – P. 214-218.
367. Lach, G. Reproductive immunology: Time to look forward // *J. Reprod. Immunol.* - 2017. - P. 119–161. - doi : 10.1016/j.jri.2017.01.001.
368. Langley, S. A Nutrition Screening Form for Female Infertility Patients // *Can. J. Diet. Pract. Res.* - 2014. - Vol. 75, №4. - P. 195–201.
369. Lash, G. Reproductive immunology: Time to look forward // *J Reprod Immunol.* – 2017.- Feb; Vol. 119. – P. 61. - doi: 10.1016/j.jri.2017.01.001.

370. Leisure time physical activity is associated with a reduced risk of preterm delivery / H.K. Hegaard, M. Hedegaard, P. Damm [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2008. - Vol. 198. - P. 180.
371. Live delivery outcome after tubal sterilization reversal: a population-based study / E. Malacova, A. Kemp-Casey, A. Bremner [et al.] // *Fertil Steril.* - 2015. - Oct., Vol. 104(4). - P. 921-926. - doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.042.
372. Lucas, A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity // *Arch. Dis. Child.* - 1994. - Vol. 71. - P. 288–290.
373. MacDorman, M.F. Trends in Maternal Mortality by Sociodemographic Characteristics and Cause of Death in 27 States and the District of Columbia / M.F. MacDorman, E. Declercq, M.E. Thoma // *Obstet Gynecol.* - 2017. - May, Vol. 129(5). - P. 811-818. - doi: 10.1097/AOG.0000000000001968.
374. Making Sense of the Epigenome Using Data Integration Approaches / E. Cazaly, J. Saad, W. Wang [et al.]. - *Front Pharmacol*, 2019. - Feb 19, № 10. – 126 p. - doi: 10.3389/fphar.2019.00126.
375. Malizia, B.A. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization / B.A. Malizia, M.R. Hacker, A.S. Penzias // *N Engl J Med.* - 2009. - Vol. 360. - P. 236–243. - doi: 10.1056/NEJMoa0803072.
376. Management of early pregnancy miscarriage // Clinical practice guideline. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Programmes, Health Service Executive. - 2012. - Guideline N 10 Revision, date: April 2014. - 24 p.
377. Management of Preterm Labor [Electronic resource] // *ACOG Practice Bulletin.* - 2016. - № 159. - Access mode: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Guidelines-and-Reports>.
378. Männistö, J. The Effects of Termination of Pregnancy on Future Reproduction University of Oulu / J. Männistö. - Oulu, 2017. - 92 p.
379. Martin, D.H. The Microbiota of the Vagina and Its Influence on Women's Health and Disease // *Am J Med Sci.* - 2012. - Vol. 343, № 1. - P. 2–9.
380. Mascarenhas, M. Revisiting the role of firsttrimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome / M. Mascarenhas, S. Habeebullah, M.G. Sridhar // *J. Pregnancy.* - 2014. - P. 123024.
381. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study / A.P. Londero, E. Rossetti, C. Pittini [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* - 2019. - Jul. 23. - Vol. 19(1). - P. 261. - doi: 10.1186/s12884-019-2400-x.

382. Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey / L. Marozio, E. Picardo, C. Filippini [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – May, Vol. 32(10). – P. 1602-1608. - doi: 10.1080/14767058.2017.1410793.
383. Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of Epidemiological Observational Studies / Y. Feng, S. Wang, R. Chen [et al.] // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 8506. - doi: 10.1038/srep08506.
384. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis / X. Shi, X. Xie, Y. Jia, S. Li // *Clin. Genet.* – 2017. – Vol. 91, № 2. – P. 265–284.
385. Maternal morbidity and near miss associated with maternal age: the innovative approach of the 2006 Brazilian demographic health survey / F.C. Jr Oliveira, M.L. Costa, J.G. Cecatti [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* – 2013. – Jul., Vol. 68(7). – P. 922-7. - doi: 10.6061/clinics/2013(07)06.
386. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis / K.J. Stothard, P.W. Tennant, R. Bell [et al.] // *JAMA.* - 2009. - Vol. 301. - P. 636.
387. Maternal smoking, xenobiotic metabolizing enzyme gene variants, and gastroschisis risk / M.M. Jenkins, J. Reefhuis, M.L. Gallagher [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.V.* - 2014. – Vol. 164A(6). – P. 1454-1463.
388. Mathews, T.J. Delayed childbearing: More women are having their first child later in life. NCHS data brief, № 21 [Electronic resource] / T.J. Mathews, B.E. Hamilton // National Center for Health Statistics. – 2009. –Access mode: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db21.pdf> (date of the application: 12.06.2019).
389. McQueen, D.B. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise / D.B. McQueen, L.A. Bernardi, M.D. Stephenson // *Fertil. Steril.* - 2014. - Vol. 101. - P. 1026–1030.
390. Mechanisms and Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in High-Risk Pregnancies / K. McLaughlin, M.C. Audette, J.D. Parker, J.C. Kingdom // *Can. J. Cardiol.* - 2018. - Vol. 34, № 4. - P. 371–380.
391. Meeting to develop a global consensus on preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity: World Health Organization, Geneva, 6–7 February 2012: meeting report. - WHO, 2013. - 77 p.
392. Meta-analysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss / X. Li, Y. Liu, R. Zhang [et al.] // *Med. Sci. Monitor.* - 2015. - Vol. 21. - P. 1051–1056.
393. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T and A1298C polymorphisms and susceptibility to recurrent pregnancy loss / D. Dell'Edera, A.L'Episcopia, F. Simone [et al.] // *Biomed Rep.* - 2018. - Vol. 8, № 2. - P. 172–175.

394. Microbial and vaginal determinants influencing *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* genital colonization in a population of female patients / C. Leli, M. Meucci, S. Vento [et al.] // *Infez Med.* – 2013. – Sep., Vol. 21(3). – P. 201-206.
395. Molecular diagnostic tests for thrombophilia in patients referred to genetic counseling clinic because due to recurrent pregnancy failure. One center's experience / M. Pasińska, K. Soszyńska, A. Runge [et al.] // *Ginekol Pol.* - 2012. – Vol. 83(3). – P. 178-82.
396. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review / J. Jebbink, A. Wolters, F. Fernando [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2012. – Dec., №1822(12). – P. 1960-1969.
397. Molecular thrombophilic profile in Mexican patients with idiopathic recurrent pregnancy loss / J.J. López-Jiménez, Porras-Dorantes, C.I. Juárez-Vázquez [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2016. – Oct. 5. - № 15(4). - doi: 10.4238/gmr.15048728.
398. Multi-centre studies of the global impact of endometriosis and the predictive value of associated symptoms / K.E. Nnoaham, S. Sivananthan, L. Hummelshoj [et al.] // *J Endometr.* – 2009. – Vol. 1(1). – P. 36–45.
399. Munakampe, M.N. Contraception and abortion knowledge, attitudes and practices among adolescents from low and middle-income countries: a systematic review / M.N. Munakampe, J.M. Zulu, C. Michelo // *BMC Health Serv Res.* – 2018. – № 2918(1). – P. 909. - doi: 10.1186/s12913-018-3722-5.
400. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. - L., UK: RCOG Press, 2010.
401. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys / M.N. Mascarenhas, S.R. Flaxman, T. Boerma [et al.] // *PLoS Med.* – 2012. – Dec., Vol. 9(12). - e1001356. - doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.
402. Newman, L. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting / L. Newman, J. Rowley, S. Vander Hoorn // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (12). - 17 p.
403. Obesity in Pregnancy. ACOG Clinical Practice Guideline. Number 156. - December. - 2015. - 9 p.
404. Obesity in Pregnancy: optimizing Outcomes for Mom and Baby / H. Dutton, S.J. Borengasser, L.M. Gaudet [et al.] // *Med Clin North Am.* – 2018. – Jan., Vol. 102(1). – P. 87-106. - doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.008.
405. On beyond GWAS. Editorial // *Nature Genetics.* - 2010. - Vol. 42, № 7. - 551 p.
406. Ona, S. *Mycoplasma genitalium*: An Overlooked Sex-uually Transmitted Pathogen in Women? [Electronic resource] / S. Ona, R.L. Molina, K. Diouf // *Infect Dis Obstet Gynecol.* - 2016. - 4513089.

- doi: 10.1155/2016/4513089. - Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27212873>. (date of the application: 05.05.2018).

407. Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF / M. von Wolff, A.K. Schwartz, N. Bitterlich [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2019. – Mar., Vol. 299(3). – P. 883-889. - doi: 10.1007/s00404-018-5034-8.

408. Osol, G. Altered Endothelial Nitric Oxide Signaling as a Paradigm for Maternal Vascular Maladaptation in Preeclampsia / G. Osol, N.L. Ko, M. Mandalà // Curr. Hypertens. Rep. - 2017. - Vol. 23, № 19 (10). - P. 82.

409. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing / G.C. Patton, S.M. Sawyer, J.S. Santelli [et al.] // Lancet. – 2016. – Jun. 11, № 387(10036). – P. 2423–2478. - 10.1016/S0140-6736(16)00579-1.

410. Over-the-Counter Access to Hormonal Contraception: ACOG Committee Opinion, Number 788 // Obstet Gynecol. – 2019. - Oct; Vol. 134, №4. - e96-e105. - doi: 10.1097/AOG.0000000000003473.

411. Parveen, F. Polymorphisms in MTHFR, MTHFD, and PAI-1 and recurrent miscarriage among North Indian women / F. Parveen, M. Tuteja, S. Agrawal // Arch. Gynecol. Obstet. - 2013. - Vol. 288, № 5. - P. 1171–1177.

412. PCR diagnostics of Chlamydia trachomatis in asymptomatic infection by women / M. Frej-Mądrzak, A. Gryboś, M. Gryboś [et al.] // Ginekol Pol. – 2018. – Vol. 89(3). – P. 115-119. - doi: 10.5603/GP.a2018.0020.

413. Pearce, N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? // Int J Epidemiol. - 1993. – Dec., № 22(6). – P. 1189-92.

414. Phelan, S. Smoking cessation in pregnancy // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2014. – Jun., 41(2). – P. 255-66. - doi: 10.1016/j.ogc.2014.02.007.

415. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism is Associated with Reproductive Failure: Metabolic, Hormonal, and Immune Profiles / M.D. Salazar Garcia, N. Sung, T.M. Mullenix [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. - 2016. - Vol. 76, № 1. - P. 70–81. - doi : 10.1111/aji.12516.

416. Polymorphism 677C → T MTHFR gene in Mexican mothers of children with complex congenital heart disease / N.A. Balderrábano-Saucedo, R. Sánchez-Urbina, J.A. Sierra-Ramírez [et al.] // Pediatr. Cardiol. - 2013. - Vol. 34, N 1. - P.46-51.

417. Polymorphisms in genes related to folate and cobalamin metabolism and the associations with complex birth defects / R. Brouns, N. Ursem, J. Lindemans [et al.] // Prenat. Diagn. - 2008. -Vol. 28, № 6. - P.485-493.

418. Polymorphisms in inflammatory genes are associated with term small for gestational age and preeclampsia / Q.E. Harmon, S.M. Engel, M.C. Wu [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 2014. - Vol. 71, № 5. - P. 472–484.

419. Possomato-Vieira, J.S. Possomato-Vieira J.S. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia / J.S. Possomato-Vieira, R.A. Khalil // *Adv. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 77. – P. 361–431.

420. Preconception care: advancing from ‘important to do and can be done’ to ‘is being done and is making a difference’ / E. Mason, C-M. Venkatraman, V. Baltag [et al.] // *Reprod Health.* - 2014. – Vol. 11(3). – 8 p.

421. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review / U.V. Ukah, D.A. De Silva [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Jan., Vol. 11. – P. 115-23.

422. Prediction of the Risk for Essential Hypertension among Carriers of C825T Genetic Polymorphism of G Protein  $\beta 3$  (GNB3) Gene / S.E. Neveen, D. Hemimi, A.A. Mansour, M.M. Abdelsalam // *Biomark Insights.* – 2016. - № 11. – P. 69–75.

423. Pregnancy incidence and outcome among patients with cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study / I. Kalliala, A. Anttila, T. Dyba [et al.] // *BJOG.* – 2012. - Jan; Vol.119(2). – P. 227-235. - doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03042.x. Epub 2011 Jul 27.

424. Pregnancy outcomes after uterine artery occlusion: prospective multicentric study / Z. Holub, M. Mara, D. Kuzel [et al.] // *Fertil Steril.* – 2008. – Nov., № 90(5). – P. 1886-91.

425. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / D.B. McQueen, C.O. Perfetto, F.K. Hazard, R.B. Lathi // *Fertil. Steril.* - 2015. - Vol. 104. - P. 927–931.

426. Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis / A. Abramovici, R.E. Gandley, R.G. Clifton [et al.] // *BJOG.* - 2015. - Vol. 122, № 13. - P. 1740–1747.

427. Preterm labour and birth. NICE guideline [Electronic resource] [NG25]. – November, 2015. - Last updated: August 2019. - Access mode: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25?unlid=9291036072016213201257>.

428. Prevalence and role of antithrombin III, protein C and protein S deficiencies and activated protein C resistance in Kosovo women with recurrent pregnancy loss during the first trimester of pregnancy / Y. Mekaj, S. Lulaj, F. Daci [et al.] // *JHumReprodSci.* – 2015. - Oct-Dec., № 8(4). - P. 224-9.

429. Prevalence of hysterectomy in women 18 to 79 years old: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1) / F. Prütz, H. Knopf, E. von der Lippe [et al.]



// Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. - 2013. – Vol. 56(5-6). – P. 716-22. - doi: 10.1007/s00103-012-1660-7.

430. Prevalent genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T and A1298C) in spontaneously aborted embryos / J. Bae, S.J. Shin, S.H. Cha [et al.] // Fertil. Steril. - 2007. -Vol.87, № 2. - P. 351-355.

431. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test / T.C. Wright, M.H. Stoler, C.M. Behrens [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2015. - Vol.136, №2. - P. 189–97.

432. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology / T. Agorastos, K. Chatzistamatiou, T. Katsamagkas [et al.] // PLoS One. – 2015. - Vol.10, №3.): e0119755. doi: 10.1371/journal.pone.0119755. eCollection 2015

433. Pritchard, A.M. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss / A.M. Pritchard, P.W. Hendrix, M.J. Paidas // Clin. Obstet. Gynecol. - 2016. - Vol. 59, № 3. - P. 487–497.

434. Protective role of the Gallele of the polymorphism in the Interleukin 10 gene (–1082G/A) against the development of preeclampsia / C.W. Pissetti, T.M. Bianco, S.C. Tanaka [et al.] // Rev. Bras. Gynecol. Obstet. - 2014. - Vol. 36, № 10. - P. 456–460.

435. Proton Pump Inhibitors Decrease Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Soluble Endoglin Secretion, Decrease Hypertension, and Rescue Endothelial Dysfunction / K. Onda, S. Tong, S. Beard [et al.] // Hypertension. - 2017. - Vol. 69, № 3. - P. 457–468.

436. Queensland Clinical Guideline: Early pregnancy loss. - May, 2017. - MN17.29-V5-R22. - 39 p.

437. Queensland Clinical Guideline: Obesity in pregnancy. – December, 2015. - No. MN15.14-V5.R20. – 30 p.

438. Queensland Clinical Guideline: Preterm labour and birth. - MN14.6-V7.R19. - November [Electronic resource]. - 2016. - Access mode: [https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0019/140149/g-ptl.pdf](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0019/140149/g-ptl.pdf).

439. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study / A.B. Andersgaard, G. Acharya, E.B. Mathiesen [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2012. - Vol. 206, № 2. - P. 143. - doi : 10.1016/j.ajog.2011.09.032.

440. Recurrent pregnancy loss / M.C. Krog, A.M. Kolte, K. Husby [et al.] // Ugeskr. Laeger. - 2017. - Vol. 24, № 179 (17). - P. V11160834.

441. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). November 2017. – 154 p. - [Electronic resource]. - Access mode: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>.

442. Relationship between HLA-G polymorphism and susceptibility to recurrent miscarriage: a meta-analysis of nonfamily-based studies / W. Fan, S. Li, Z. Huang, Q. Chen // *J. Assist. Reprod. Genet.* - 2014. - Vol. 31, № 2. - P. 173–184.

443. Resolution of inflammation pathways in preeclampsia—a narrative review / L.O. Perucci, M.D. Corrêa, L.M. Dusse [et al.] // *Immunol Res.* - 2017. - № 65(4). - P. 774–789. - doi: 10.1007/s12026-017-8921-3.

444. Risk of miscarriage in women conceiving after medically assisted reproduction with an ultrasound-verified viable pregnancy at 6–8 weeks' gestation / I. Riishede, C.B. Wulffa, Ch.K. Ekelunda [et al.] // *RBMO.* - 2019. - Nov., Vol. 39(5). - P. 819–826. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.06.010>

445. Risk factors for cervical human papillomavirus infection and high-grade intraepithelial lesion in women aged 20 to 31 years in Germany / C. Remschmidt, A.M. Kaufmann, I. Hagemann [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* - 2013. - Vol. 23, № 3. - P. 519–526.

446. Risk factors for *Mycoplasma genitalium* endometritis and incident infection: a secondary data analysis of the T cell Response Against Chlamydia (TRAC) Study / B.D. Taylor, X. Zheng, C.M. O'Connell [et al.] // *Sex Transm Infect.* - 2018. - Sep., Vol. 94(6). - P. 414–420. - doi: 10.1136/sextrans-2017-053376.

447. Rodger, M.A. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies [Electronic resource] / M.A. Rodger, M.T. Betancourt, P. Clark [et al.] // *PLoS Med.* - 2010. - № 7 (6). - e1000292. - Режим доступа: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000292>. (date of the application: 30 октября 2014).

448. Role of EG-VEGF in human placentation: Physiological and pathological implications / P. Hoffmann, Y. Saoudi, M. Benharouga // *J. Cell. Mol. Med.* - 2009. - Vol. 13, № 8. - P. 2224–2235.

449. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study / M.C. Magnus, A.J. Wilcox, N.H. Morken [et al.] // *BMJ.* - 2019. - Mar., Vol. 20. - № 364. - P. 1869. - doi: 10.1136/bmj.l869.

450. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases / Y. Ye, A. Vattai, X. Zhang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* - 2017. - Vol. 18, № 8.

451. Rustveld, L.O. Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies / L.O. Rustveld, S.F. Kelsey, R. Sharma // *Matern Child Health J.* - 2008. - Vol. 12(2). - P. 223–42.

452. Sadekuzzaman, M. Nitric Oxide Mediates Insect Cellular Immunity via Phospholipase A2 Activation / M. Sadekuzzaman, D. Stanley, Y. Kim // *J. Innate. Immun.* - 2018. - Vol. 10, № 1. - P. 70–81.
453. Say, L. WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss – Towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care / L. Say, J.P. Souza, R.C. Pattinson // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* - 2009. - № 23. - P. 287-296.
454. Screening of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* using techniques of self collected vaginal sample in young women / C. Conejero, G. Cannoni, P.M. Merino [et al.] // *Rev Chilena Infectol.* – 2013. – Oct., №30(5). – P. 489-93.
455. Seremak-Mrozikiewicz, A. The significance of folate metabolism in complications of pregnant women // *Ginekol. Pol.* - 2013. - Vol. 84, №5. - P.377-84.
456. Sergi, C. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association / C. Sergi, T. Al Jishi, M. Walker // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291, № 3. – P. 671–679.
457. Serial Evaluation of Endometrial Blood Flow for Prediction of Pregnancy Outcomes in Patients Who Underwent Controlled Ovarian Hyperstimulation and In Vitro Fertilization and Embryo Transfer / H.S. Koo, C.W. Park, S.H. Cha, K.M. Yang // *J Ultrasound Med.*– 2018. – Apr., №37(4). – P. 851-857. - doi: 10.1002/jum.14418.
458. Serological investigation of the role of selected sexually transmitted infections in the etiology of ectopic pregnancy / A. Karaer, I. Mert, S. Cavkaytar, S. Batioglu // *Eur J Contracept Reprod Health Care.* – 2012. - Dec 21. - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term>. (date of the application: 22.12.2018).
459. Šefčíková, A. Two years of pharmacological termination of pregnancy in the Silesian hospital Opava, success and lessons / A. Šefčíková, L. Šimková, A. Dörr // *Ceska Gynekol.* – 2017. - №82(3). – P. 206-210.
460. Sexual and Reproductive Health of Adolescents and Youth in Nepal: Trends and Determinants / N. Khatiwada, P.R. Silwal, R. Bhadra, T.M. Tamang // *United Nations Population Fund Kathmandu.* - Nepal ; March, 2013. - P. 59.
461. Singh, D. Screening and management of genital chlamydial infections / D. Singh, J.M. Marrazzo // *Infect Dis Clin North Am.* – 2013. – Dec., № 27(4). – P. 739-53.
462. SNPedia : official site. - URL: <http://www.snpedia.com/index.php/SNPedia>.
463. Social disparity affects the incidence of placental abruption among multiparous but not nulliparous women: a register-based analysis of 1,162,126 singleton births / S. Räisänen, M. Gissler, H.S. Nielsen [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2013. – Dec;171(2). – P. 246-51. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.09.009. Epub 2013 Sep 20.

464. Song, X. Short-Term and Long-Term Educational Mobility of Families: A Two-Sex Approach / X. Song, R.D. Mare // *Demography*. Author manuscript; available in PMC 2018 Feb 1. Published in final edited form as: *Demography*. – 2017. – Feb., № 54(1). – P. 145–173. - doi: 10.1007/s13524-016-0540-4 PMID: PMC5459422.

465. Spontaneous Pregnancy with a Live Birth after Conventional and Partial Uterine Fibroid Embolization / J.M. Pisco, M. Duarte, T. Bilhim [et al.] // *Radiology*. – 2017. – Oct., Vol. 285(1). – P. 302-310. - doi: 10.1148/radiol.2017161495.

466. Strategies toward ending preventable maternal mortality (EPMM). World Health Organization [Electronic resource]. - Geneva, 2015. - Access mode: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/epmm-references/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/epmm-references/en/). (date of the application: 10.07.2019).

467. Swift, B.E. The effect of age, ethnicity, and level of education on fertility awareness and duration of infertility / B.E. Swift, K.E. Liu // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2014. – Nov., № 36(11). – P. 990-996. - doi: 10.1016/S1701-2163(15)30412-6.

468. Tamrakar, S.R. Determinants of Infertility in Couples / S.R. Tamrakar, R. Bastakoti // *J Nepal Health Res Counc.* – 2019. – Apr., Vol. 28, № 17(1). – P. 85-89. - doi: 10.33314/jnhrc.1827.

469. Targets and strategies for ending preventable maternal mortality. Consensus statement. World Health Organization [Electronic resource]. - Geneva, 2014. - Access mode: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130776/WHO\\_RHR\\_14.21\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130776/WHO_RHR_14.21_eng.pdf?sequence=1). (date of the application: 10.07.2019).

470. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyse, R. Romero // *Am. J.Obstet. Gynecol.* - 2011. - Vol. 204, N 3. - P. 193–201.

471. The association of factor V G1961A(factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5Gpolymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women / A. Jusic, D. Balic, A. Avdic [et al.] // *Med.Glas. (Zenica)*. - 2018. - Vol. 1, № 15 (2). - P. 158–163.

472. The association of HLA-G and immune markers in recurrent miscarriages / F. Eskiciog̃lu, A.T. Ozdemir, R.B. Ozdemir [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* - 2016. - Vol. 29, № 18. - P. 3056–3060.

473. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage / W. Lo, R. Rai, A. Hameed [et al.] // *J. Family Community. Med.* - 2012. - Vol. 19. - P. 167–171.

474. The effects of gene polymorphisms in angiotensin II receptors on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / Y. Li, M. Zhu, R. Hu, W. Yan // *Hypertens Pregnancy*. - 2015. - Vol. 34, № 2. - P. 241–260.

475. The effects of pituitary and thyroid disorders on haemostasis: potential clinical implications [Electronic resource] / N. Kyriakakis, J. Lynch, R. Ajjan, R.D. Murray // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2015. – Mar. 5. - Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25753252>. (date of the application: 15.07.2015).

476. The influence of pituitary, adrenal, and parathyroid hormones on hemostasis and thrombosis / A. Squizzato, B. Van Zaane, V.E. Gerdes, H.R. Büller // *Semin Thromb Hemost*. -2011. – Feb., № 37(1). – P. 41-8.

477. The influence of uterine artery embolisation on ovarian reserve, fertility, and pregnancy outcomes – a review of literature :review paper / P. Czuczwar, A. Stępnik, W. Wrona [et al.] // *Menopause Rev*. – 2016. – Vol. 15(4). – P. 205-209. - doi: <https://doi.org/10.5114/pm.2016.65665>.

478. The interaction effect of angiogenesis and endothelial dysfunction-related gene variants increases the susceptibility of recurrent pregnancy loss / E.A. Trifonova, M.G. Swarovskaya, O.A. Ganzha [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet*. - 2019. - Vol. 24. - doi : 10.1007/s10815-019-01403-2.

479. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First” [Electronic resource] / M.A.Hanson, A.Bardsley, L.M.De-Regil [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet*. – 2015. –31, Suppl. 4. - Access mode: [http://www.ijgo.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ijg/FIGO Recommendations on Nutrition.pdf](http://www.ijgo.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ijg/FIGO_Recommendations_on_Nutrition.pdf).

480. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First- trimester and Second-trimester Miscarriage // *RCOG Green-top Guideline*. - 2011. - № 17. - 18 p.

481. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance / A.H. Balen, L.C. Morley, M. Misso [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2016. – Nov., № 22(6). – P. 687-708.

482. The National Women’s Health Information Center, CDC. 2017 [Electronic resource]. - Access mode: <https://www.cdc.gov/women/index.htm>. (date of the application: 20.02.2018).

483. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study / O. Erez, R. Romero, E. Maymon [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Jul., Vol. 24, № 12(7). - e0181468.

484. The Risk of Human Papillomavirus Infection for Spontaneous Abortion, Spontaneous Preterm Birth, and Pregnancy Rate of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y.Q. Xiong, Y. Mo, Q.M. Luo [et al.] // *Gynecol Obstet Invest*. – 2018. - № 83(5). – P. 417-427. - doi: 10.1159/000482008.

485. The role of 1691G>A (Leiden) mutation in Factor V gene, 20210G>A in prothrombin gene and 677C>T in MTHFR gene in etiology of early pregnancy loss / R. Slezak, L. Laczmański, P. Karpiński, D. Reszczyńska-Slezak // *Ginekol Pol*. – 2011. – Jun., № 82(6). – P. 446-50.

486. Thromboembolic events in women exposed to hormonal contraception or cyproterone acetate in 2012: a cross-sectional observational study in 30 French public hospitals / M. Gourbil, A. Grandvuillemin, M.N. Beyens [et al.] // *Drug Saf.* – 2014. – Apr., № 37(4). – P. 269-82.
487. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues / M.U. Barut, M. Bozkurt, M. Kahraman [et al.] // *Med. Sci. Monit.* - 2018. - P. 4288–4294.
488. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort / J.A. Lykke, L.A. Bare, J. Olsen [et al.] // *J. Thromb.Haemost.* - 2012. - Vol. 10. - P. 1320–1325.
489. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss / K. Farahmand, M. Totonchi, M. Hashemi [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* - 2016. - Vol. 29, № 8. - P. 1269–1273. - doi: 10.3109/14767058.2015.1044431.
490. Thrombophilic mutation by women with serious pregnancy complications / B. Vavrinková, T. Binder, I. Hadacová, I. Hrachovinová [et al.] // *Ceska Gynekol.* – 2012. – Apr., Vol. 77(2). – P. 171-4.
491. Thrombophilic Mutations And Folate Gene Polymorphisms And Plasminogen Activator Inhibitor-1 In Russian Women With Unexplained Recurrent Early Spontaneous Abortion / T. Ye. Belokrinitckaya, N.I. Frolova, N.N. Strambovskaya, A.A. Petrov // *British J of Medicine and Medical Research.* - 2014. – Vol. 5(5). - P. 626-632.
492. Tissue factor-dependent path way in severe preeclampsia revisited: a Brazilian cohort study / L.M. Dusse, L.C. Godoi, K.B. Gomes [et al.] // *Blood Coagul.Fibrinolysis.* - 2016. - Vol. 27, № 4. - P. 436–440.
493. Trends in adolescent first births in five countries in Latin America and the Caribbean: disaggregated data from demographic and health surveys / S. Neal, Ch. Harvey, V. Chandra-Mouli [et al.] // *Reprod Health.* – 2018. – Vol. 15. – P. 146. - doi: 10.1186/s12978-018-0578-4.
494. Trends in maternal mortality: 1990 to 2015: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. World Health Organization. - 2015. - 100 p.
495. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1- $\beta$  polymorphisms in pre-eclampsia / A.Z. Tavakkol, H.R. Rahimi, S.M. Ehteshamfar [et al.] // *Iran J. Immunol.* - 2016. – Vol. 13(4). – P. 309-316.
496. Unusual inflammation in gynecologic pathology associated with defective endometrial receptivity / K. Kitaya, T. Yasuo, Y. Tada [et al.] // *Histol Histopathol.* - 2014. - №29. P. 1113-1127.
497. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia / S.R. Easter, D.E. Cantonwine, C.A. Zera [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 214(3). – P. 387.e1-7. - doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.101.

498. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids / J.K. Gupta, A. Sinha, M.A. Lumsden, M. Hickey // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Dec., Vol. 26(12). - CD005073. - doi: 10.1002/14651858.CD005073.pub4.
499. Vaginal *Ureaplasma urealyticum* or *Mycoplasma hominis* and preterm delivery in women with threatened preterm labor / Y. Miyoshi, S. Suga, S. Sugimi [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020.- Mar 4. – P. 1-6. doi: 10.1080/14767058.2020.1733517.
500. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk // ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod Update.* – 2013. - Sep-Oct., № 19(5). – P. 471-82.
501. WHO Department of Reproductive Health and Research including the UNDP-UNFPA-UNICEF-WHO-World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP). 1995-2019 [Electronic resource]. - Access mode: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310956/WHO-RHR-HRP-19.3-eng.pdf>
502. WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. World Health Organization. - 2013. – 13 p.
503. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization. - 2013. – 60 p.
504. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. – 2nd ed. - World Health Organization. - 2012. – 123 p.
505. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. World Health Organization. - 2011. – 48 p.
506. WHO. World health statistics. 2018. [Electronic resource]. - Access mode: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1>.
507. WHO. Congenital anomalies. September 2016. [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>.
508. WHO. Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. – Geneva : World Health Organization. - 2015. - P. 44.
509. WHO. Policy brief. Pre-conception care: maximizing the gains for maternal and child health. – Geneva : World Health Organization. - 2013. - 8 p.
510. WHOMCS Research Group. The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health: study methods / J.P. Souza, A.M. Gülmezoglu, P. Lumbiganon, Z. Qureshi // *BMC Health Services Research.* - 2011. - № 11. - P. 286.
511. World Health Organization, Task Force on Postovulatory Methods for Fertility Regulation. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2000. – Vol. 107. – P.524–530.

512. World Health Organization: Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications: The WHO near-miss approach for maternal health. Geneva : World Health Organization, 2011. - [Electronic resource]. - Access mode: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502221\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502221_eng.pdf)

513. Young, B. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia / B. Young, M.R. Hacker, S. Rana // Hypertens. Pregnancy. – 2012. – Vol. 31, № 1. – P. 50–58.