

На правах рукописи

**Носкова Ирина Николаевна**

**ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ В РАННИЕ СРОКИ:  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Кемерово – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 2

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Артымук Наталья Владимировна

**Официальные оппоненты:**

Сутурина Лариса Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН», руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья

Мозес Вадим Гельевич – доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1

**Ведущая организация:**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2013 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.035.01 при ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России по адресу: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Коськина Елена Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Демографическая ситуация в России оценивается как критическая. Проблема воспроизводства населения в низкой рождаемости и в высоком уровне репродуктивных потерь [Суханова Л. П., 2011, Стародубов В. И., 2012, Сухих Г. Т., 2012]. Потерянные беременности составляют 15-20% всех желанных беременностей, 75-80% выкидышей происходит до 12 недель [Радзинский В. Е., 2009, Гинзбург Б. Г., 2010, Сидельникова В. М., 2011, Allison J. L., 2009]. Эпидемиологические исследования репродуктивных потерь в Кемеровской области не проводились.

Этиологические причины невынашивания беременности (НБ) зависят от многочисленных факторов, однако актуальность изучения проблемы обусловлена высокой частотой невыясненных причин. Одним из основных факторов НБ в ранние сроки является нарушение баланса половых гормонов, метаболизм которых определяется генетическими особенностями. Установлено, что мутантные варианты генов цитохромов P450, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1*, влияют на частоту возникновения гиперпластических процессов эндометрия и различных форм рака органов репродуктивной системы, развитие плацентарной патологии [Барков Е. С., 2008, Тришкин А. Г., 2012, Berstein L. M., 2001]. Отсутствуют данные, касающиеся полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов в генезе ранних эмбриональных потерь.

Проведены исследования по определению факторов риска НБ в ранние сроки, однако недостаточно изучены прогностические возможности генетических методов исследования. Разработка комплексной программы прогнозирования необходима для дифференцированного подхода к формированию групп повышенного риска НБ в ранние сроки и проведения соответствующих профилактических мероприятий на прегравидарном этапе.

Альтернативой медикаментозной терапии гинекологических заболеваний является использование наиболее физиологичных преформированных лечебных факторов. Пелоидотерапия является немедикаментозным методом лечения, доказана ее эффективность при недостаточности лютеиновой фазы, бесплодии трубного и эндокринного генеза [Кира Е. Ф., 2008, Устинова Т. А., 2011, Радзинский В. Е., 2011]. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии в

качестве прекоцепционной подготовки женщин с потерей беременности в ранние сроки не изучалась.

**Цель исследования:** повысить эффективность прекоцепционной подготовки у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности в ранние сроки путем разработки комплексной системы прогнозирования и использования интравагинальной пелоидотерапии.

**Задачи исследования:**

1. Оценить динамику, структуру и факторы риска репродуктивных потерь в Кемеровской области.

2. Определить особенности морфоструктуры эндометрия, плодного яйца и последа у женщин с репродуктивными потерями.

3. Установить гормонально-метаболические особенности и провести анализ аллельных вариантов генов цитохромов P450, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*, у женщин с потерей беременности в ранние сроки.

4. Разработать, внедрить, оценить информативность компьютерной программы, основанной на клиничко-анамнестических данных, оценить информативность определения полиморфизмов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*, в прогнозировании самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки.

5. Оценить эффективность прегравидарной подготовки женщин с потерей беременности в ранние сроки путем использования интравагинальной пелоидотерапии.

**Научная новизна.** Впервые, на примере Кемеровской области, показана взаимосвязь факторов риска репродуктивных потерь: самопроизвольных выкидышей и мертворождений. Установлена высокая распространенность инфекционного фактора в генезе репродуктивных потерь. У большинства женщин с потерей беременности в ранние сроки выявляются морфологические признаки хронического эндометрита (62,0%), восходящего инфекционного поражения плодного яйца (56,0%), гравидарной гипоплазии эндометрия (21,0%). При мертворождении морфологические признаки декомпенсированной плацентарной недостаточности выявлены у 26,0%, субкомпенсированной – у 47,4% женщин, в 19,5% случаев выявляются гнойные формы поражения последа.

Расширены представления о патогенезе потери беременности в ранние сроки. Впервые показано, что женщины с самопроизвольной потерей

беременности в ранние сроки не обладают какими-либо особенностями в содержании половых гормонов в сыворотке крови относительно женщин, прервавших беременность медицинским абортom. Однако пациентки с потерей беременности имеют определенные особенности полиморфизма генов, кодирующих метаболизм эстрогенов: наличие мутантного аллеля С и генотипа С/Т, С/С гена *CYP1A1*; мутантного аллеля Т и генотипа С/Т гена *CYP19*.

**Практическая значимость работы.** На основании изучения клинико-анамнестических данных определены факторы риска потери беременности в ранние сроки гестации. С использованием метода логистической регрессии разработана компьютерная программа «Прогнозирование невынашивания беременности в ранние сроки гестации», которая обладает чувствительностью – 64,0% и специфичностью – 88,0% (на независимой выборке). Выявлен высокоинформативный фактор риска невынашивания беременности – полиморфизм гена *CYP1A1* (чувствительность – 68,9%, специфичность – 65,0%). Применение двухэтапного подхода (компьютерной программы с дополнительным определением в группе риска полиморфизма гена *CYP1A1*) позволяет увеличить информативность метода прогнозирования (чувствительность до 70,5% при той же специфичности).

Впервые проведено обоснование применения интравагинальной пелоидотерапии для прекоцепционной подготовки у женщин с потерей беременности в ранние сроки. Доказано, что интравагинальная пелоидотерапия способствует восстановлению двухфазного цикла, уменьшению частоты неполноценной секреторной трансформации эндометрия, частоты хронического эндометрита и наступлению беременности в течение года – у 85% женщин.

**Внедрение результатов в практику.** Результаты исследования оформлены в методические рекомендации «Применение интравагинальной пелоидотерапии для реабилитации женщин после самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки гестации», утверждены ДОЗН Кемеровской области (акт внедрения от декабря 2012) и внедрены в практику работы медицинских учреждений (акт внедрения от 28 ноября 2012) и учебный процесс кафедр акушерства и гинекологии № 1 и № 2 ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России (акт внедрения от 28 ноября 2012). Получен приоритет № 2012105245-008022 от 14.02.2012 г. на выдачу патента на изобретение «Способ прегравидарной подготовки при невынашивании беременности в ранние сроки гестации».

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Наиболее значимыми репродуктивными потерями в Кемеровской области являются самопроизвольные прерывания беременности и мертворождения, которые имеют общие факторы риска. У большинства женщин с самопроизвольным прерыванием беременности выявляются морфологические признаки хронического эндометрита, восходящего инфицирования плодного яйца с преобладанием гнойных форм и признаки гравидарной гипоплазии эндометрия. При мертворождении у 73,4% женщин регистрируется декомпенсированная и субкомпенсированная плацентарная недостаточность, в 19,5% случаях – гнойные формы инфицирования последа.

2. Женщины с репродуктивными потерями в ранние сроки гестации имеют генетически детерминированные особенности метаболизма эстрогенов: наличие мутантного аллеля С и генотипа С/Т, С/С гена *CYP11A1*; мутантного аллеля Т и генотипа С/Т гена *CYP19*. Лица с гетерозиготным генотипом С/А гена *CYP11A2* менее склонны к потере беременности в ранние сроки.

3. Разработанная с применением логистической регрессии компьютерная программа прогнозирования потери беременности в ранние сроки, включающая клиничко-anamnestические данные, обладает чувствительностью – 64,0% и специфичностью – 88,0% (на независимой выборке). Применение двухэтапного подхода (компьютерной программы с дополнительным определением в группе риска полиморфизма гена *CYP11A1*) позволяет увеличить чувствительность метода до 70,5%.

4. Преконцепционное применение интравагинальной пелоидотерапии после самопроизвольной потери беременности в ранние сроки способствует полноценной секреторной трансформации эндометрия, снижению частоты хронического эндометрита, восстановлению менструального цикла и детородной функции.

**Апробация диссертационного материала.** Основные положения работы представлены в докладах на II международном Конгрессе по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи» (Москва, 2008), на X специализированной выставке-ярмарке «Мединтекс» (Кемерово, 2008), на XII Российской научно-практической конференции «Дискуссионные и нерешенные вопросы в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2008), на Республиканской научно-практической конференции «Нерешенные вопросы охраны здоровья внутриутробного плода» (Екатеринбург, 2008), на научно-практической

конференции «Здоровая мать – здоровое поколение» в рамках XI международной выставки-ярмарки «Мединтекс» (Кемерово, 2009), на XIV Российской научно-практической конференции «Решенные вопросы и установленные факты в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2010), на областном дне специалиста акушера-гинеколога «Анализ причин мертворождаемости в Кемеровской области» (Кемерово, 2010), на межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (Новосибирск, 2011), на II Сибирском съезде акушеров-гинекологов и дерматовенерологов «Доказательная медицина – союз науки и практики» (Новосибирск, 2011), на XII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя 2011» (Москва, 2011), на II Конференции с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2012), на международном конгрессе: XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics (Rome, 2012).

**Публикации:** основные результаты диссертации опубликованы в 20 печатных работах, из них 3 в рекомендованных ВАК РФ изданиях, 1 публикация в зарубежном издании и методические рекомендации.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 140 листах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 33 рисунками и 37 таблицами. Библиографический указатель включает 243 источников, из них 152 – отечественных и 91 – зарубежных авторов.

**Личный вклад автора.** Разработка дизайна исследования, анализ литературных данных по теме, сбор, обработка, статистический анализ материала и написание диссертации выполнено лично автором.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Объекты и дизайн исследования.** Работа выполнялась в четыре этапа. Одобрена Комитетом по этике ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

На **первом этапе** изучены частота и структура репродуктивных потерь у женщин Кемеровской области за период с 1999 по 2011 гг. На **втором этапе** для анализа факторов риска мертворождений выполнен ретроспективный анализ 336 случаев родов в 12 городах и 9 районах Кемеровской области за 1999-2009 гг. I группа (случай) – 168 женщин с мертворождением в сроке беременности 28 недель и более (136 пациенток с антенатальной гибелью плода, 32 – с интранатальной

гибелью плода). II группа (контроль) – 168 женщин с благоприятным перинатальным исходом, отобранные методом случайной выборки.

**ЭТАП 1. Оценка частоты и структуры репродуктивных потерь в Кемеровской области** (эпидемиологическое когортное ретроспективное исследование: мертворождения за 1999–2011 гг., n=2 617, самопроизвольные аборты за 1999–2011 гг., n=25 022)

**ЭТАП 2. Оценка факторов риска мертворождений и потерь беременности в ранние сроки. Оценка морфоструктуры эндометрия, плодного яйца при ранних репродуктивных потерях и последа при мертворождении** (исследование «случай-контроль», n=536: поздние сроки беременности – мертворождения, n=168, благоприятный исход, n=168; ранние сроки беременности – потеря беременности, n=100, искусственный аборт, n=100). **Определение гормонов в сыворотке крови у женщин после прерывания беременности в ранние сроки** (исследование «случай-контроль», n=60). **Определение полиморфизма генов метаболизма эстрогенов у женщин с потерей беременности в ранние сроки** (исследование «случай-контроль», n=360: женщины с ранними репродуктивными потерями, n=103; женщины, не имевшие репродуктивных потерь, n=257)

**ЭТАП 3. Разработка и внедрение комплексной программы прогнозирования потери беременности в ранние сроки** (ретроспективное когортное исследование, n=200) и **оценка ее информативности на независимой выборке** (проспективное, когортное сплошное исследование, n=100)

**ЭТАП 4. Проспективное открытое когортное исследование в малых группах эффективности прекоцепционной интравагинальной пелоидотерапии у женщин с потерей беременности в ранние сроки** (n=40)

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Выполнен ретроспективный анализ 200 случаев прерываний беременности в I триместре в 2010 г. у женщин, проживающих в г. Кемерово и Кемеровском районе. I группа (случай) – 100 пациенток после выкидыша (с клиническими вариантами: самопроизвольный аборт – 53, неразвивающаяся беременность – 47). Группа сравнения – 100 женщин, не имеющих репродуктивных потерь в анамнезе, после искусственного аборта хирургическим методом. Проведена оценка социально-гигиенических, медико-биологических факторов, особенностей течения беременности у женщин с репродуктивными потерями. Изучены особенности морфологической структуры эндометрия, плодного яйца и последа.

Определено содержание эстрадиола ( $E_2$ ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного гормонов (ТТГ), свободного тироксина ( $T_{4cb}$ ), пролактина (ПРЛ) на 5-6 день, прогестерона (ПГ) в середине



лютеиновой фазы следующего после аборта менструального цикла у 40 пациенток после самопроизвольного аборта и 20 пациенток после медицинского аборта.

Для анализа аллельных вариантов генов цитохромов P450, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*, произведен буккальный соскоб у 103 женщин с репродуктивными потерями в I триместре гестации и у 257 женщин, не имевших неблагоприятных исходов беременности в анамнезе (пациентки отобраны методом случайной выборки).

**Третий этап** включал разработку и внедрение комплексной программы прогнозирования неблагоприятных исходов I триместра гестации на основании бинарной логистической регрессии и оценку ее информативности на независимой выборке из 100 пациенток.

**Четвертый этап** – проспективное открытое когортное исследование в малых группах эффективности прекоцепционной интравагинальной пелоидотерапии у женщин с потерей беременности в ранние сроки (рисунок 2). Включение пациенток в исследование проводилось с января по декабрь 2010 года с последующим наблюдением в течение 1 года. *Критерии включения*: самопроизвольное прерывание беременности в сроке до 12 недель, подписание информированного согласия. *Критерии исключения*: прерывание беременности в сроке более 12 недель; общие заболевания, исключающие санаторно-курортное лечение; обострение хронического воспалительного заболевания органов малого таза; наличие ИППП; предраковые заболевания вульвы, влагалища, шейки матки, эндометрия; мочеполовые и кишечнополовые свищи; лактация и все сроки беременности; гиперпластические процессы эндометрия; доброкачественные опухоли половых органов; эндометриоз; дисфункциональные маточные кровотечения; отказ пациентки от участия в исследовании.

I группа (основная) – 20 пациенток, получивших по 1 инъектору (60 мл) геля, изготовленного на основе грязи Мертвого моря («БиЛайфМед», Россия) интравагинально по 30 минут в течение 12 дней 1-го менструального цикла после прерывания беременности. II группа (сравнения) – 20 пациенток после выкидыша, не получавших пелоидотерапию. Исследование включало 3 визита: Визит 0 – оценка критериев включения и исключения; Визит 1 – обследование пациенток во 2-ом менструальном цикле после аборта; Визит 2 – обследование пациенток на 4-ый менструальный цикл после аборта.

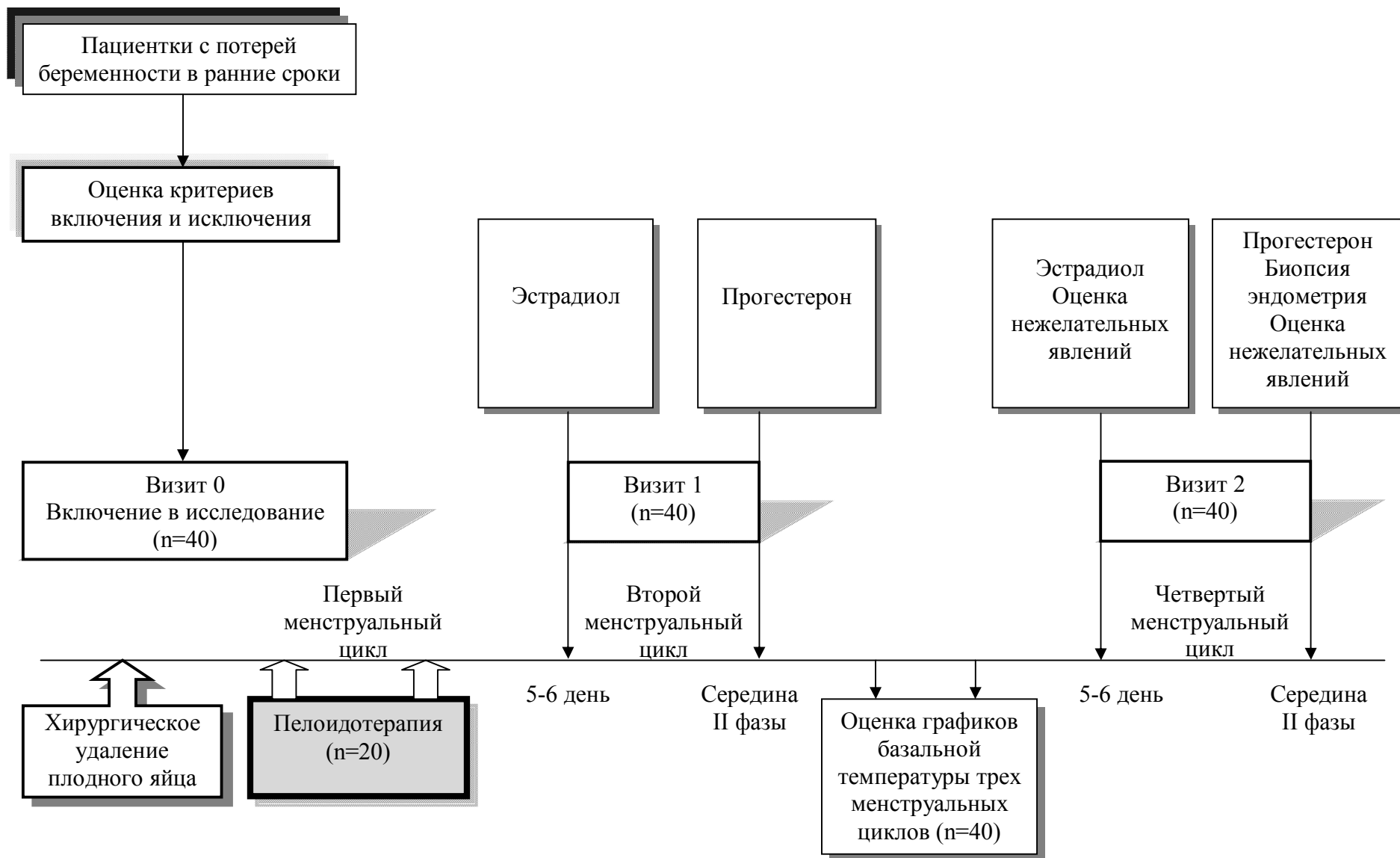


Рисунок 2 – Схема исследования эффективности прекоцепционной интравагинальной пелоидотерапии у женщин с потерей беременности в ранние сроки (проспективное, открытое, когортное исследование в малых группах, 4 этап работы)

## **Методы исследования**

**Эпидемиологические.** Анализ рождаемости, перинатальной смертности, прерываний беременности проведен на основании данных статистической формы № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» и формы № 13 «Сведения о прерывании беременности (в сроки до 28 недель)». Изучение клинико-anamнестических сведений – путем выкопировки данных из первичной медицинской документации.

**Инструментальные методы.** *Ультрасонография органов малого таза* осуществлялась на аппарате «Philips HD3» USA (2006). *Пайпель-биопсия эндометрия* проводилась через 2 дня с середины лютеиновой фазы 4-го менструального цикла после выкидыша с использованием одноразового внутриматочного зонда «Taizhou Kechuang Medical Apparatus Co., Ltd» (КНР).

**Лабораторные.** *Гормональное исследование:* определение ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, Т<sub>4св</sub>, Е<sub>2</sub> в сыворотке крови на 5–6 день менструального цикла, ПГ в середине лютеиновой фазы методом ИФА на анализаторе «Аксим» фирмы Эббот Лэбораториз (США). *Исследование генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов.* Геномную ДНК из буккального эпителия выделяли методом высокосолевого осаждения белков (Salting-out Protein Method). Амплификацию специфических участков исследуемых генов проводили методом ПЦР с использованием специфических праймеров к последовательностям генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*. Генотипирование проводили методом ПДРФ-анализа (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) продуктов ПЦР специфических участков генома с использованием соответствующих ферментов рестрикции: для гена *CYP1A1*: эндонуклеаза рестрикции *MspI*.; для гена *CYP1A2*: эндонуклеаза рестрикции *ApaI*; для гена *CYP19*: эндонуклеаза рестрикции *SfaNI*; для гена *SULT1A1*: эндонуклеаза рестрикции *HhaI*. Анализ продуктов рестрикции осуществляли методом вертикального гель-электрофореза в 10%-ном полиакриламидном геле. Молекулярно-генетические исследования выполнены в ГУ НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН, в лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза под руководством д-ра биол. наук, профессора Л. Ф. Гуляевой (г. Новосибирск).

**Методы морфологического исследования.** Морфологическое исследование проводилось по стандартной методике. Минимальное количество исследованных объектов соскоба эндометрия включало 15 кусочков (из маточно-плацентарной области, децидуальной ткани, эндометрия и зоны ворсинчатого

хориона). Минимальное количество объектов плаценты включало 12 кусочков (по 4 из центральной, парацентральной и периферической зон). Морфологическое исследование проводилось на базе ГБУЗ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро» (рук. – канд. мед. наук А. Ю. Бураго).

**Статистический анализ данных** выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (лицензия № VXXR006B092218FAN11). Проверка гипотезы о законе распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных данных применялись описательные статистики: среднее значение ( $M$ ), стандартное отклонение ( $\sigma$ ), медиана ( $Me$ ) и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиль). Для выявления различий в исследуемых группах применялся параметрический  $t$ -критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-Test). Для анализа таблиц сопряженности использовали критерий  $\chi^2$  и критерий Фишера. Эффект воздействия фактора риска НБ оценивался по величине отношения шансов (odds ratio или ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ). Для построения модели прогноза вероятности НБ применялась бинарная логистическая регрессия. Анализ точности диагностических методов риска НБ проводился путем расчета чувствительности и специфичности. Для оценки эффективности полостной пелоидотерапии рассчитывались показатели повышения вероятности развития благоприятного исхода (беременности): повышения относительной пользы (ПОП), повышения абсолютной пользы (ПАП), числа больных, которых необходимо лечить данным способом, чтобы достичь благоприятного эффекта у одного больного (ЧБНЛ). Выбранный критический уровень значимости равнялся 0,05, что является общепринятым в медико-биологических исследованиях [Реброва О. Ю., 2002].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

На **первом этапе** изучены частота и структура репродуктивных потерь у женщин Кемеровской области за период с 1999 по 2011 гг. Отмечается повышение рождаемости, снижение перинатальной смертности и общего количества прерываний беременности. На фоне снижения перинатальной смертности наблюдается относительный рост удельного веса мертворождаемости с 65,1% до 79,6% за счет антенатальной гибели доношенных плодов. При снижении общего количества аборт имеет место рост удельного веса самопроизвольного прерывания беременности с 3,8% до 7,2%. В структуре репродуктивных потерь

значимую долю составляют потери беременности в ранние сроки: на 1 случай мертворождения приходится 10 случаев самопроизвольного прерывания беременности, в т.ч. 7,5 случаев в ранние сроки.

На **втором этапе** работы установлены основные факторы риска потерь беременности в ранние сроки гестации и мертворождений (таблицы 1,2).

Таблица 1 – Основные факторы риска мертворождения (n=336)

| Фактор риска мертворождения                      | Частота фактора                |                              | P ( $\chi^2$ ) | ОШ<br>[95% ДИ]  |
|--|--------------------------------|------------------------------|----------------|-----------------|
|  | Мертво-<br>рождение<br>(n=168) | Живо-<br>рождение<br>(n=168) |                |                 |
| Преждевременные роды в анамнезе                  | 12                             | 2                            | 0,010          | 1,90[1,81-5,90] |
| Врожденные пороки развития плода                 | 11                             | 1                            | 0,007          | 1,89[2,10-7,84] |
| Преждевременная отслойка плаценты                | 24                             | 4                            | <0,001         | 1,83[1,82-5,99] |
| ИППП (трихомоноз, сифилис) во время беременности | 44                             | 11                           | <0,001         | 1,81[1,59-4,75] |
| Перинатальная смертность в анамнезе              | 10                             | 2                            | 0,019          | 1,73[1,51-4,39] |

Таблица 2 – Основные факторы риска невынашивания беременности (НБ) в ранние сроки (n=200)

| Фактор риска НБ<br>в ранние сроки                  | Частота фактора |                   | P ( $\chi^2$ ) | ОШ<br>[95% ДИ]   |
|--|-----------------|-------------------|----------------|------------------|
|  | НБ<br>(n=100)   | Нет НБ<br>(n=100) |                |                  |
| Выкидыши в анамнезе                                | 36              | 0                 | <0,001         | 2,56[1,28-3,38]  |
| Обострение герпетической инфекции при беременности | 8               | 0                 | 0,012          | 2,09[2,92-17,55] |
| Наличие экстрагенитальных заболеваний              | 63              | 35                | <0,001         | 1,77[1,14-3,06]  |
| Сифилис в анамнезе                                 | 10              | 2                 | 0,038          | 1,74[1,52-4,45]  |
| Прерывание первой беременности                     | 28              | 13                | 0,003          | 1,67[1,11-2,98]  |
| Операции на придатках в анамнезе                   | 13              | 4                 | 0,044          | 1,60[1,20-3,24]  |

Установлено, что мертворождение и самопроизвольное прерывание беременности в Кемеровской области имеют общие факторы риска: наличие невынашивания и неблагоприятного исхода предыдущих беременностей, сифилис, осложненное течение настоящей беременности.

Изучены особенности морфологической структуры эндометрия, плодного яйца у 200 женщин после прерывания беременности в I триместре (рисунок 3).

Самопроизвольный аборт (n=100)



Медицинский аборт (n=100)



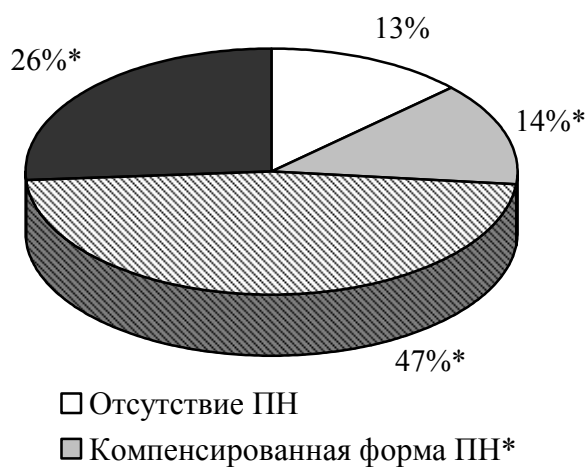
\* – p&lt;0,05

Рисунок 3 – Морфологическая структура эндометрия и плодного яйца при самопроизвольном и медицинском аборте

Чаще регистрировались признаки хронического эндометрита (62% и 31%;  $p<0,001$ ), восходящее инфицирование плодного яйца (56% и 42%;  $p=0,049$ ), в т.ч. с преобладанием гнойных форм (47% и 23% ;  $p<0,001$ ), признаки гравидарной гипоплазии эндометрия (21% и 8%;  $p=0,016$ ); отсутствие патологических изменений наблюдалось только в группе сравнения (0% и 30%;  $p<0,001$ ).

При мертворождении по данным морфологического исследования преобладали декомпенсированная (26,0% и 0%;  $p<0,001$ ) и субкомпенсированная ПН (47,4% и 27,5%;  $p<0,001$ ), реже наблюдалась компенсированная ПН (13,6% и 56,3%;  $p<0,001$ ) (рисунок 4).

Мертворождение (n=168)



Живорождение (n=168)



\* - p&lt;0,001

Рисунок 4 – Структура ПН при мертворождении и живорождении

Доминировали гипертензионный (33,6% и 2,4%;  $p < 0,001$ ) и гипопластический (31,1% и 8,0%;  $p < 0,001$ ) варианты ПН, реже встречалась гиперпластическая форма ПН (18,5% и 73,0%;  $p < 0,001$ ). Значимо чаще регистрировались воспалительные изменения последа гнойного характера (19,5% и 5,4%;  $p < 0,001$ ).

Содержание  $E_2$  в сыворотке крови 2-го менструального цикла после выкидыша составило  $80,69 \pm 66,66$  пг/мл, после искусственного аборта –  $74,86 \pm 37,31$  пг/мл ( $p = 0,718$ ). Уровень ПГ у женщин со спорадическими выкидышами был ниже, но не имел статистически значимых отличий ( $17,62 \pm 9,89$  нг/мл и  $19,77 \pm 8,73$  нг/мл;  $p = 0,413$ ). Показано отсутствие достоверных различий уровня гормонов – ФСГ, ЛГ, ТТГ,  $T_{4cb}$ , ПРЛ в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ).

Результаты исследования полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1* показали, что женщины, имеющие мутантный аллель С и генотип С/Т, С/С гена *CYP1A1*; мутантный аллель Т и генотип С/Т гена *CYP19*, имеют повышенный риск раннего выкидыша (таблица 3).

Таблица 3 – Частоты аллелей генотипов диких и полиморфных вариантов генов метаболизма эстрогенов

| Ген (аллель)  | НБ (n=103) | Нет НБ (n=257) | P ( $\chi^2$ ) | ОШ [95% ДИ]      |
|---------------|------------|----------------|----------------|------------------|
| <i>CYP1A1</i> |            |                |                |                  |
| Т             | 115        | 386            |                |                  |
| С             | 91         | 128            | <0,001         | 2,39 [1,45-2,27] |
| Т/Т           | 32         | 167            |                |                  |
| Т/С           | 51         | 52             | <0,001         | 5,12 [2,98-8,79] |
| С/С           | 20         | 38             | 0,004          | 2,75 [1,42-5,32] |
| Всего         | 103        | 257            |                |                  |
| <i>CYP1A2</i> |            |                |                |                  |
| С             | 107        | 238            |                |                  |
| А             | 99         | 276            | 0,200          | 0,80 [0,58-1,10] |
| С/С           | 29         | 39             |                |                  |
| С/А           | 49         | 160            | 0,004          | 0,41 [0,23-0,73] |
| А/А           | 25         | 58             | 0,150          | 0,58 [0,30-1,13] |
| Всего         | 103        | 257            |                |                  |
| <i>CYP19</i>  |            |                |                |                  |
| С             | 187        | 499            |                |                  |
| Т             | 19         | 15             | 0,001          | 3,38 [1,68-6,79] |
| С/С           | 84         | 242            |                |                  |
| С/Т           | 19         | 15             | <0,001         | 3,65 [1,77-7,51] |
| Т/Т           | 0          | 0              |                |                  |
| Всего         | 103        | 257            |                |                  |

Пациентки с гетерозиготным генотипом С/А гена *CYP1A2*, наоборот, менее склонны к данной патологии. Фермент цитохром Р450 1А1 участвует в деградации циркулирующих эстрогенов. Нуклеотидная замена Т→С в 264 кодоне приводит к смене аминокислоты Ile на Val, что, в свою очередь, вызывает увеличение активности фермента арил–углеводород–гидроксилазы и ускорение деградации эстрогенов. Гипоэстрогения ведет к отсутствию должной секреторной трансформации эндометрия и прерыванию беременности. Исследуемый полиморфизм для гена *CYP19* представляет собой нуклеотидную замену С→Т, которая приводит к смене аминокислоты Arg на Cys, что вызывает увеличение активности фермента ароматазы и гиперэстрогению и нарушает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки.

На **третьем этапе** работы с помощью логистического регрессионного анализа была разработана КП «Прогнозирование НБ в ранние сроки гестации», включающая клиничко-anamнестические данные: наличие самопроизвольного выкидыша в анамнезе, образование, количество искусственных абортов в анамнезе, хроническую экстрагенитальную патологию, возраст женщины. Сравнительная характеристика информативности методов исследования при НБ в ранние сроки гестации представлена на рисунке 5.

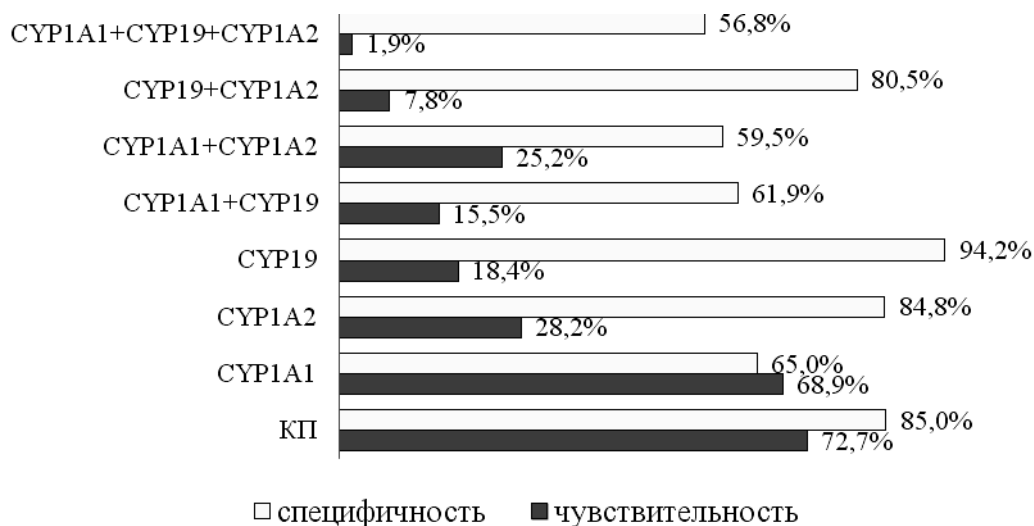


Рисунок 5 – Сравнительная характеристика информативности методов исследования при невынашивании беременности в ранние сроки

КП обладает чувствительностью – 72,7% и специфичностью – 85,0%. При оценке информативности определения полиморфизма генов, кодирующих метаболизм эстрогенов, выявлен высокоинформативный фактор, определяющий



риск НБ – полиморфизм гена *CYP11A1* (чувствительность – 68,9%, специфичность – 65,0%). КП апробирована на 100 пациентках. На независимой выборке чувствительность КП составила 64,0%, специфичность – 88,0%. Применение двухэтапного подхода – КП с последующим определением в группе риска полиморфизма гена *CYP11A1* – позволило увеличить информативность метода (чувствительность – 70,5%, специфичность – 87,5%).

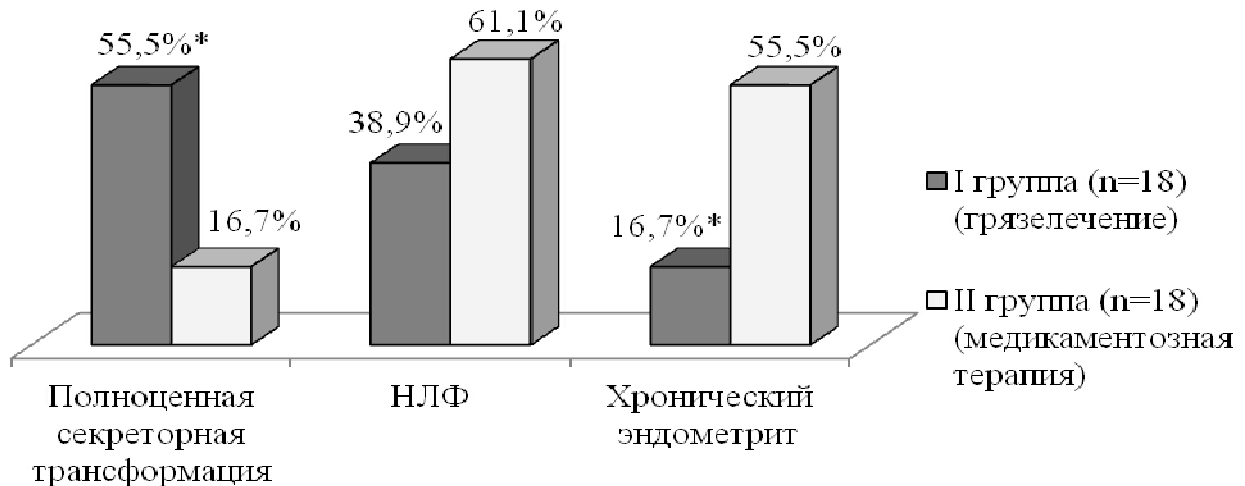
В качестве прекоцепционной подготовки женщин с потерей беременности в ранние сроки была применена интравагинальная пелоидотерапия (**четвертый этап**). В ходе лечения не было выявлено клинически значимых нежелательных явлений. Оценка эффективности проводилась согласно следующим первичным и вторичным исходам. Первичные исходы: уровень  $E_2$  и ПГ, частота овуляторных циклов (по данным графиков базальной температуры), частота хронических эндометритов (гистологическое исследование). Вторичные исходы: частота наступления беременности в течение года после завершения реабилитации и благоприятный исход данной беременности.

Определение гормонов  $E_2$  и ПГ в сыворотке крови у 20 пациенток, получавших пелоиды, и у 20 женщин без пелоидотерапии на 4-ый менструальный цикл после аборта (визит 2) показало отсутствие статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ).

По данным графиков базальной температуры через три месяца после аборта нормализация менструального цикла чаще была на фоне реабилитации пелоидами (грязелечение в 1-ом и 3-ем цикле – 30,0% и 72,2%;  $p = 0,022$ ; отличия между I и II группами в 3-ем цикле – 72,2% и 27,8%;  $p = 0,018$ ).

По данным гистологического исследования на 20-22-й день 4-го менструального цикла после прерывания беременности (визит 2), чаще отмечалось соответствие эндометрия фазе цикла (55,5% и 16,7%;  $p = 0,035$ ) и реже – наличие хронического эндометрита при применении пелоидотерапии (16,7% и 55,5%;  $p = 0,035$ ) (рисунок 6).

Таким образом, применение пелоидов у пациенток с ранними репродуктивными потерями не привело к статистически значимым изменениям уровней  $E_2$  и ПГ, однако способствовало восстановлению морфоструктуры эндометрия, нормализации менструальной функции, снижению частоты хронического эндометрита.



\* – точный критерий Фишера  $p=0,035$

Рисунок 6 – Результаты гистологического исследования эндометрия на 20–22-й день 4-го менструального цикла после самопроизвольного выкидыша

В течение года после завершения реабилитации беременность наступила у 85% женщин, применявших интравагинальную пелоидотерапию, и у 40% – в контрольной группе ( $p=0,008$ ). Повышение абсолютной пользы (ПАП) при применении пелоидов составило 45%. Повышение относительной пользы (ПОП) – 113%. Чтобы достичь беременности у одной женщины в течение 1 года, необходимо лечить данным способом двух пациенток. ОШ вероятности получения положительного результата при использовании пелоидотерапии по сравнению с традиционным лечением составило 8,50 [1,88–38,47]. Беременность завершилась срочными родами у 65 % пациенток, применявших пелоиды, и у 30% женщин контрольной группы ( $p=0,058$ ). ПАП – 35%, ПОП – 117%. Чтобы достичь благоприятного исхода беременности у одной женщины в течение 1 года, необходимо лечить данным способом трех пациенток. ОШ вероятности получения положительного результата при использовании пелоидотерапии по сравнению с медикаментозным лечением составило 4,33 [1,15–16,44].

## ВЫВОДЫ

1. В Кемеровской области ведущими причинами репродуктивных потерь являются самопроизвольные прерывания беременности и мертворождения. На фоне снижения общего количества аборт, за тринадцатилетний период отмечается увеличение доли самопроизвольного прерывания беременности с 3,8%

до 7,2%. При снижении уровня перинатальной смертности, происходит рост удельного веса мертворождаемости (с 65,1% до 79,6%) за счет антенатальной гибели доношенных плодов.

2. Факторами риска самопроизвольных потерь являются: спонтанные выкидыши в анамнезе (ОШ=2,56), прерывание первой беременности (ОШ=1,67), экстрагенитальные заболевания (ОШ=1,77), операции на придатках (ОШ=1,60) и сифилис в анамнезе (ОШ=1,74), обострение герпетической инфекции во время беременности (ОШ=2,09). Факторы риска мертворождений: преждевременные роды (ОШ=1,90) и перинатальная смертность (ОШ=1,73) в анамнезе, врожденные пороки развития плода (ОШ=1,89), преждевременная отслойка плаценты (ОШ=1,57), ИППП (сифилис, трихомониаз) во время беременности (ОШ=1,81).

3. У женщин с репродуктивными потерями в ранние сроки морфологические признаки хронического эндометрита выявлены в 62% ( $p < 0,001$ ) случаев, восходящее инфекционное поражение плодного яйца – в 56% ( $p = 0,049$ ), гнойные формы воспаления – в 47% ( $p < 0,001$ ); гравидарная гипоплазия эндометрия – в 21% ( $p = 0,016$ ). У женщин с мертворождениями, по данным морфологического исследования, декомпенсированная плацентарная недостаточность выявлена у 26,0% ( $p < 0,001$ ), субкомпенсированная – у 47,4% женщин ( $p < 0,001$ ) с преобладанием гипертензионного (33,6%;  $p < 0,001$ ) и гипопластического (31,1%;  $p < 0,001$ ) вариантов. Достоверно чаще, чем при живорождении (19,5%), выявляются гнойные формы инфицирования последа ( $p < 0,001$ ).

4. У пациенток с потерей беременности в ранние сроки не выявлено статистически значимых отличий в показателях гормонального профиля по сравнению с женщинами контрольной группы. Однако установлено достоверное увеличение частоты мутантного аллеля С, генотипа Т/С и С/С гена *CYP11A1*; снижение частоты генотипа С/А гена *CYP11A2*; увеличение частоты встречаемости мутантного аллеля Т, генотипа Т/С гена *CYP19* по сравнению с контролем.

5. Разработанная с применением метода логистической регрессии компьютерная программа «Прогнозирование невынашивания беременности в ранние сроки гестации», включающая клиничко-анамнестические данные (возраст, количество самопроизвольных выкидышей, образование, количество искусственных абортов, наличие хронической экстрагенитальной патологии), обладает чувствительностью – 72,7% и специфичностью – 85,0%. Чувствительность компьютерной программы на независимой выборке составила 64,0%, специфичность – 88,0%. Выявлен высокоинформативный фактор,

определяющий риск невынашивания беременности – полиморфизм гена *CYP11A1*, обладающий чувствительностью – 68,9% и специфичностью – 65,0%. Применение двухэтапного подхода (компьютерной программы с дополнительным определением в группе риска полиморфизма гена *CYP11A1*) позволяет увеличить чувствительность прогнозирования до 70,5%.

6. Применение интравагинальной пелоидотерапии в качестве прекоцепционной подготовки у женщин с потерей беременности в ранние сроки способствует восстановлению двухфазного цикла у 72,2% женщин (в контроле – 27,8%;  $p=0,018$ ), полноценной секреторной трансформации эндометрия у 55,5% (в контроле – 16,7%;  $p=0,035$ ), уменьшению частоты хронического эндометрита до 16,7% (в контроле – 55,5%;  $p=0,035$ ), наступлению беременности в течение года – у 85% (в контроле – у 40%;  $p=0,008$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При планировании беременности всем женщинам необходимо установление риска потери беременности в ранние сроки с применением компьютерной программы «Прогнозирование невынашивания беременности в ранние сроки гестации».

2. Женщинам группы риска необходима дополнительная оценка мутантного аллеля С и генотипа Т/С и С/С гена *CYP11A1*.

3. Для прекоцепционной подготовки женщинам с потерей беременности в ранние сроки, а также пациенткам группы риска показано применение интравагинального геля, изготовленного на основе грязей Мертвого моря 12 процедур по 30 минут с 7-8 дня менструального цикла.

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

#### ***Публикации в журналах, рекомендованных ВАК***

1. Анализ репродуктивных потерь в Кемеровской области / А. Г. Тришкин, Н. В. Артымук, И. Н. Носкова и др. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. – № 6 (76), ч. 2. – С. 126-129.

2. Носкова, И. Н. Анализ перинатальных потерь в Кемеровской области / И. Н. Носкова, А. Г. Тришкин, Н. В. Артымук // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, вып. 2. – С. 103-108.

3. Неразвивающаяся беременность, основные причины abortивного исхода / И. Н. Носкова, Г. П. Онишевская, А. Г. Тришкин и др. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – № 4 (43). – С. 39-42.

*Публикации в рецензируемых журналах*

4. Носкова, И. Н. Медицинские и социальные аспекты неблагоприятных исходов беременности у женщин сельской местности / И. Н. Носкова, Н. В. Артымук, Я. Л. Масенко // Медицина в Кузбассе. – 2008. – № 1. – С. 65-67.

5. Носкова, И. Н. Влияние социальных причин на перинатальную и младенческую смертности у жительниц сельской местности / И. Н. Носкова, Н. В. Артымук, Я. Л. Масенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2008. – № 3 (34). – С. 7-9.

6. Носкова, И. Н. Влияние вредных привычек на течение и исход беременности / И. Н. Носкова, Н. В. Артымук, Н. А. Гетман // Вестн. Кузбасского научного центра. – Кемерово, 2009. – Вып. № 9. – С. 110-111.

*Материалы конференций*

7. Носкова, И. Н. Прогностические факторы неблагоприятных перинатальных исходов у жительниц сельской местности / И. Н. Носкова, Н. В. Артымук, Я. Л. Масенко // Второй международный Конгресс по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи». – М., 2008. – С. 21-22.

8. Роль медико-социального паспорта в снижении перинатальной и младенческой смертности / И. Н. Носкова, Н. В. Артымук, Я. Л. Масенко и др. // Тезисы научно-практических конференций X специализированной выставки-ярмарки «МЕДИНТЕКС». – Кемерово, 2008. – С. 86-87.

9. Носкова, И. Н. Влияние социальных факторов на течение и исход беременности у сельских жительниц / И. Н. Носкова, Н. В. Артымук, Я. Л. Масенко // Нерешенные вопросы охраны здоровья внутриутробного плода : материалы республ. науч.-практ.конф. – Екатеринбург, 2008. – С. 91-94.

10. Влияние инфекции на течение и исход беременности / И. Н. Носкова, Я. Л. Масенко, Н. В. Артымук и др. // Материалы научно-практических конференций специализированной выставки-ярмарки «МЕДИНТЕКС». – Кемерово, 2009. – С. 163-164.

11. Медико-социальная программа по охране материнства в Кемеровском районе / И. Н. Носкова, Я. Л. Масенко, О. В. Полухина и др. // Материалы научно-практических конференций специализированной выставки-ярмарки «МЕДИНТЕКС». – Кемерово, 2009. – С. 38-39.

12. Носкова, И. Н. Особенности морфоструктуры плаценты при фетоплацентарной недостаточности и неблагоприятных перинатальных исходах / И. Н. Носкова, А. Г. Тришкин, Н. В. Артымук // Вестн. Рос. Воен.-медицинской академии. – 2009. – № 1 (25); Прил. – С. 845.

13. Антенатальная гибель плода в Кемеровской области. Частота, причины, особенности морфоструктуры плаценты / И. Н. Носкова, А. Г. Тришкин, Н. В. Артымук и др. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – Спецвып. № 1. – С. 128-131.

14. Носкова, И. Н. Особенности и структура аборт в Кемеровской области / И. Н. Носкова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2011. – Спецвып. № 1. – С. 267-269.

15. Особенности течения беременности, родов, состояния новорожденных, морфоструктуры плаценты при СЗРП у женщин Кемеровской области / А. Г.

Тришкин, Н. В. Артымук, И. Н. Носкова и др. // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2011. – Спецвып. № 1. – С. 114-117.

16. Тришкин, А. Г. Региональные особенности мертворождаемости. Проблемы, пути решения / А. Г. Тришкин, И. Н. Носкова, Н. В. Артымук // *Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. – М., 2011. – С. 528-529.

17. Роль генов метаболизма эстрогенов в генезе невынашивания беременности / И. Н. Носкова, А. Г. Тришкин, Н. В. Артымук и др. // *Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя»* – М., 2011. – С. 158-159.

18. Носкова, И. Н. Эффективность прекоцепционной интравагинальной пелоидотерапии у женщин с потерей беременности в ранние сроки / И. Н. Носкова, Н. В. Артымук // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2012. – Спецвып. № 1. – С. 113-118.

19. Stillbirths : risk factors and main problems of obstetric care / N. V. Artymuk, A. G. Trishkin, I. N. Noskova et al. // *XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics*. – Rome, 2012. – S285.

#### ***Методические рекомендации***

Артымук, Н. В. Применение интравагинальной пелоидотерапии для реабилитации женщин после самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки гестации : метод. рекомендации / Н. В. Артымук, И. Н. Носкова. – Кемерово, 2012. – 28 с.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|                  |  |
|------------------|--|
| ДИ               | – доверительный интервал               |
| ИППП             | – инфекции, передаваемые половым путем |
| КП               | – компьютерная программа               |
| ЛГ               | – лютеинизирующий гормон               |
| НБ               | – невынашивание беременности           |
| ОШ               | – отношение шансов (odds ratio)        |
| ПГ               | – прогестерон                          |
| ПН               | – плацентарная недостаточность         |
| ПРЛ              | – пролактин                            |
| T <sub>4св</sub> | – свободный тироксин                   |
| ТТГ              | – тиреотропный гормон                  |
| ФСГ              | – фолликулостимулирующий гормон        |
| СУР              | – цитохром P450                        |
| E <sub>2</sub>   | – эстрадиол                            |
| SULT             | – сульфотрансфераза                    |