

На правах рукописи

КУДРЯВЦЕВА
Елена Владимировна

**«БОЛЬШИЕ АКУШЕРСКИЕ СИНДРОМЫ»: ПАТОГЕНЕЗ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ТАКТИКА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

Москва, 2020

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки и педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Баранов Игорь Иванович

Официальные оппоненты:

Серова Ольга Федоровна - доктор медицинских наук, профессор, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» федерального медико-биологического агентства России, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, заведующая кафедрой

Шалина Раиса Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор кафедры

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор, бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» декабря 2020 г. на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/disser_kev_126.pdf ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Анализ современной научной литературы неизбежно наводит на мысль, что мы все еще очень далеки от ясного понимания этиологических факторов и патогенеза заболеваний, составляющих основу ведущих осложнений беременности, приводящих к неблагоприятным исходам беременности и родов, перинатально детерминированной патологии у детей. Появившаяся несколько лет назад идея об общности патогенетических процессов, ассоциированных с возникновением наиболее типичных и при этом наиболее опасных с точки зрения перинатальной медицины (Romero R., 2009; Di Renzo, G. C., 2009), задала новый вектор в изучении фундаментальных основ онтогенеза, заставила по новому взглянуть на роль провизорных органов, в частности – плаценты, в генезе так называемых «больших акушерских синдромов», к которым относят преэклампсию, плацентарную недостаточность, сопровождающуюся задержкой роста плода, преждевременные роды и невынашивание беременности в целом. Перечисленная патология обуславливает львиную долю перинатальных потерь, материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Баранов И.И., 2012; Белокриницкая Т.Е. и соавт., 2019; Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л., 2018, Савельева Г.М., 2019).

Несмотря на значительные успехи, достигнутые службой охраны материнства и детства в снижении основополагающих показателей её деятельности, ситуация с реальным положением дел остаётся не столь безоблачной и не способствует безудержному оптимизму. Проблема не только в том, что уменьшение материнской и младенческой заболеваемости и смертности в нашей стране достигнуто преимущественно за счет организационных усилий (Семятов С.М., Девятова Е.А., Смирнова Т.В., Кузнецова О.А., 2017), масштабных финансовых вливаний, положительный потенциал которых в значительной степени исчерпан, но и в том, что непонимание глубинных патофизиологических и биологических основ данных заболеваний сводит на нет усилия по разработке профилактических и прогностических мер. Это означает, что дальнейшие перспективы борьбы с обсуждаемой патологией остаются весьма спорными.

В последние годы появились и стали доступными не только для теоретических изысканий, но и прикладных медицинских исследований, новые высокоинформативные диагностические инструменты, такие как неинвазивный пренатальный тест (Сухих Г. Т., Тетруашвили Н.К., Трофимов Д.Ю. и соавт., 2016; Norton M. E. et al., 2015), хромосомный микроматричный анализ (Brun S. et al. 2018; Buchanan, J.A. et al., 2015), молекулярно-генетические исследования, различные варианты секвенирования генома (Трифопова Е.А. и соавт., 2020; Huusko J.M. et al., 2018). Это дает надежду на появление новых знаний, на основе которых будут разработаны патогенетические модели акушерской патологии, предложены методы её прогноза и профилактики.

Цель исследования

Разработка интегральной патогенетической модели «больших акушерских синдромов» на основе изучения молекулярно-генетических механизмов формирования данной патологии для снижения их частоты и степени выраженности, улучшения перинатальных исходов.

Задачи исследования

1. Представить клинико-anamnestическую характеристику пациенток, перенесших верифицированные «большие акушерские синдромы» (тяжелую преэклампсию, задержку внутриутробного роста плода 2-3 степени, преждевременные роды, антенатальную гибель плода) с подробным анализом результатов инструментальных и лабораторных исследований в динамике беременности для выделения факторов риска формирования данной патологии.

2. Выяснить значение полиморфных вариантов генов, относящихся к различным генетическим сетям и системам, и их сочетаний в формировании «больших акушерских синдромов».

3. Изучить прогностические возможности современного неинвазивного пренатального тестирования (free DNA плода) в отношении «больших акушерских синдромов» и основных анеуплоидий плода на примере анализа эпидемиологических данных в Российской Федерации за 5 лет и углубленного многофакторного анализа пациенток Свердловской области за 3 года.

4. Исследовать значение хромосомных девиаций эмбриона в генезе потери беременности с использованием хромосомного микроматричного анализа.

5. На основе молекулярно-генетических исследований и результатов клинико-анамнестического анализа пациенток, перенесших «большие акушерские синдромы» - тяжелую преэклампсию, задержку внутриутробного роста плода 2-3 степени, преждевременные роды, антенатальную гибель плода, - разработать прогностические модели в отношении осложнений гестации.

6. Разработать алгоритм ведения беременности группы повышенного риска формирования «больших акушерских синдромов» с использованием патогенетической прогностической модели.

Методология и методы исследования

Методология исследования базировалась на принципах медицины основанной на доказательствах. Проведено сравнительное сплошное когортное исследование, состоящее из 5 этапов. Для решения поставленных в данной работе цели и задачи мы использовали комплексный подход, который включал в себя анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования. Выбор методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическим исследованиям.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор разработал концептуальные подходы к достижению поставленной цели исследования, полностью провел сбор первичного материала, его обработку, осуществил анализ результатов и интерпретацию полученных данных, участвовал в публикации результатов выполненной работы, формулировке выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования.

Степень достоверности, апробация результатов

Высокая степень достоверности результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируются на достаточном числе наблюдений, продуманных методическом и методологическом подходах к выполнению исследования, обработке полученных результатов современными методами статистического анализа.

Диссертационная работа обсуждена на заседании проблемной комиссии «Перинатальная медицина» ФГБОУ ВО «УГМУ» 9 июня 2020 года, протокол №3.

Положения диссертации представлены на следующих научно-практических конференциях и конгрессах: «Репродуктивное здоровье семьи – гарантия безопасности государства» (Екатеринбург, 2015), X международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 2016), II и IV Международный конгресс "Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине" (Новосибирск, 2017, 2019), XVIII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2017), II общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России» (Ростов-На-Дону, 2017), X Региональная образовательная школа РОАГ (Екатеринбург, 2017), XI региональный научный форум «Мать и дитя» (Ярославль, 2018), Научно-практическая конференция «Тромбоз, гемостаз и репродукция» (Санкт-Петербург, 2018), Европейский конгресс по перинатальной медицине (ECPM CONGRESS) (Санкт-Петербург, 2018), II международная зимняя школа по репродуктивной генетике (Москва, 2018), II International Congress “Genetics, Genetic disorders and stem cell” (Стокгольм, 2019), XII Региональный научно-образовательный форум и Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов «Мать и дитя» (Сочи, 2019), IV общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (Екатеринбург, 2019), Третий евразийский конгресс с международным участием «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2019), VI конгресс акушеров-гинекологов УФО с международным участием «Инновации в перинатальной и репродуктивной медицине» (Екатеринбург, 2019), 2nd International Summit on Assisted Reproduction and Genetics (May, 2020 – Online congress), XIII региональный научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Казань, 2020), ESHRE virtual 36th Annual Meeting (July, 2020).

Положения, выносимые на защиту.

1. «Большие акушерские синдромы» - это мультифакториальная патология с наличием генетической предрасположенности, в реализации которой играют роль взаимодействия нескольких генов различных генных сетей.

2. Ряд параметров, используемых для оценки риска хромосомной патологии плода при различных вариантах пренатального скрининга, могут быть применены также для оценки риска осложненного течения беременности.

3. Одной из ведущих причин как спорадического, так и привычного выкидыша, являются геномные девиации у эмбриона (плода).

4. Разработанные математические модели обеспечивают персонифицированное прогнозирование «больших акушерских синдромов» в целом и отдельных их составляющих: тяжелой преэклампсии, задержки внутриутробного роста плода 2-3 степени, преждевременных родов, антенатальной гибели плода.

5. Алгоритм ведения беременности при высоком риске «больших акушерских синдромов» способствует своевременному принятию решений о тактике ведения, целенаправленному назначению профилактических мер и, как следствие, улучшению перинатальных исходов.

Научная новизна исследования

В результате проведенных исследований впервые установлено, что формирование «больших акушерских синдромов» обусловлено рядом сочетанных изменений молекулярно-генетического аппарата. При этом имеют значение не только и не столько точечные нарушения нуклеотидных последовательностей, сколько сочетание нескольких полиморфных вариантов генов, входящих в разные генные сети, кодирующие различные ферментные системы.

Впервые показано, что низкая фетальная фракция при неинвазивном пренатальном тесте ассоциирована как с повышенным риском хромосомных аномалий у плода, так и с повышенным риском формирования «больших акушерских синдромов» в течение беременности. Установлены причинно-следственные связи между низкой фетальной фракцией и формированием плацентарной недостаточности.

Подтверждено значение хромосомных девиаций в генезе невынашивания беременности. При этом продемонстрировано, что хромосомные нарушения являются одной из ведущих причин не только спорадического, но и привычного невынашивания беременности.

Углубленный анализ клинико-anamнестических особенностей пациенток, перенесших «большие акушерские синдромы» (тяжелую преэклампсию, задержку

внутриутробного роста плода 2-3 степени, преждевременные роды, антенатальную гибель плода), впервые продемонстрировал наиболее характерные для этой патологии черты общего и специального анамнеза, соматической патологии, которые играют определяющую роль в формировании клинических особенностей «больших акушерских синдромов».

На основе анамнестических, инструментальных, молекулярно-генетических данных с использованием современного математического анализа впервые разработана и научно обоснована прогностическая модель возникновения «больших акушерских синдромов», позволяющая с высокой специфичностью и чувствительностью (соответственно 83,5% и 89,3%) предсказывать их формирование. Помимо этого, разработаны прогностические модели для отдельных осложнений беременности – тяжелой преэклампсии, ЗВУР 2-3 степени без преэклампсии, преждевременных родов, антенатальной гибели плода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о патогенезе «больших акушерских синдромов», уточнена роль генетической предрасположенности в развитии осложнений беременности.

Проведено эпидемиологическое исследование, в котором доказана эффективность неинвазивного пренатального скрининга хромосомных аномалий в российской популяции. Продемонстрирована возможность использования данного исследования не только для оценки риска хромосомной патологии у плода, но и для прогнозирования риска осложнений беременности.

Показана роль генетического исследования абортивного материала и доказана необходимость его включения в алгоритм обследования пациенток с неразвивающейся беременностью. Продемонстрированы преимущества хромосомного микроматричного анализа перед стандартным цитогенетическим исследованием и возможность его применения в клинической практике.

Результатом выполненной научной работы стали несколько обобщающих рекомендаций, имеющих важное значение для клинической практики. В частности, разработанная нами прогностическая модель формирования «больших акушерских синдромов» позволяет предсказать их возникновение в ранние сроки беременности, что является основанием для целенаправленного применения

комплекса профилактических мер, которые в свою очередь снижают не только вероятность формирования осложнений гестации в поздние сроки, но и степень выраженности их клинических проявлений.

Алгоритм прогноза «больших акушерских синдромов», основанный на разработанной нами прогностической модели, охватывающий и прегравидарный этап, может с успехом использоваться в широкой клинической практике для предотвращения данной патологии или снижения степени ее тяжести, опосредованного улучшения перинатальных исходов.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику родильного дома МАУ ГКБ№14 (г. Екатеринбург), многопрофильной клиники и родильного дома ООО «Наш МЦ «Парацельс» (г. Екатеринбург); ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (г. Екатеринбург), Областного Перинатального Центра ГБУЗ СОДКБ№1 (г. Екатеринбург), медико-генетического центра ООО «Геномед» (г. Москва), клинко-диагностического центра «Охрана здоровья матери и ребенка» (г. Екатеринбург); используются в педагогическом процессе на кафедрах акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург), включены в рабочие программы и учебно-методические комплексы преподавания дисциплины «акушерство и гинекология» для студентов, клинических ординаторов, врачей-курсантов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 33 научных работы, в том числе 19 в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ, для опубликования основных научных результатов диссертационных работ. Опубликовано 3 учебных пособия и 1 методические рекомендации для врачей. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (№2020615790 от 2.06.2020).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 366 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, четырех глав по результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списков использованных сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 86 таблицами и 49 рисунками. Библиографический список включает 370 источников, из них 112 отечественных и 258 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы

Работа выполнена в период с 2015 по 2020 год в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на кафедре акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей и педиатрического факультета. Всего в исследование включено 29489 женщин. Исследование проводилось в 5 этапов.

1 этап исследования был посвящен изучению клинических, лабораторных и молекулярно-генетических предикторов осложнений беременности. Проведена оценка роли некоторых полиморфных вариантов генов-кандидатов ассоциированных с формированием «больших акушерских синдромов» на основе ретроспективного когортного сплошного сравнительного исследования с анализом обменных карт пациенток с осложненным и не осложненным течением беременности. За период с 1 января 2016 по 31 декабря 2018 года в Областном перинатальном центре СОДКБ№1 было отобрано 279 пациенток с осложненным течением беременности (группа 1.1), среди которых у 103 верифицирована тяжелая преэклампсия (ПЭ) в соответствии с критериями клинических рекомендаций (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» 2016 года (1.1А группа), у 69 произошли преждевременные роды в сроке с 22 до 34 недели (1.1Б группа), у 67

диагностирована плацентарная недостаточность с задержкой роста плода (ЗВУР) 2 или 3 степени выраженности без ПЭ (1.1В группа), у 40 произошла антенатальная гибель плода при отсутствии ЗВУР и ПЭ (1.1Г группа). В контрольную группу (1.2 группа) мы отобрали 112 пациенток с нормальным течением беременности и благоприятным перинатальным исходом (рождение живого доношенного здорового ребенка). Все беременные находились на диспансерном учете в женских консультациях г. Екатеринбурга и Свердловской области. Объем выборки на данном этапе составил 391 пациентку.

На 2 этапе выполнено наблюдательное описательное эпидемиологическое исследование, посвященное изучению диагностической значимости, сравнительной эффективности и прогностической ценности неинвазивного пренатального скрининга (НИПС) на основе детекции cf-DNA плода. В исследуемую группу (группа 2) включено 27845 пациенток, прошедших НИПС на территории России в 2013-2018 гг. Группа 2 была разделена на группы 2.1 – пациентки, которые получили результат с 1 раза (N=26523), и 2.2 – 1322 пациентки не получившие результат с 1 раза. Пациентки, которые согласились продолжить исследование, были разделены на подгруппу 2.2А – 1136 пациенток, которые со 2 раза получили результат, и подгруппу 2.2Б – 123 пациентки, и со 2 раза не получившие результат.

На 3 этапе из группы 2 выделено 288 беременных прошедших неинвазивное пренатальное тестирование на территории Свердловской области за тот же период времени – группа 3. Пациентки этой группы подвергнуты углубленному обследованию, включая ряд анамнестических, ультразвуковых, гематологических и биохимических показателей. Обследование также включало изучение перинатальных исходов и оценку состояния новорожденных детей. Проведена оценка показателей комплекса пренатальной диагностики 1 триместра и уровня фетальной фракции, определенного при проведении НИПС, с точки зрения взаимосвязи их уровня с нормальным или патологическим течением беременности. Группа 3 была разделена на группы 3.1 – 34 пациентки, у которых по результатам НИПС выявлен высокий риск ХА у плода, и 3.2 – 254 пациентки с низким риском ХА у плода по результатам НИПС. Группу 3.2 в зависимости от исхода беременности мы далее разделили на 2 подгруппы: 203 пациентки с физиологическим течением и благоприятным исходом беременности составили

подгруппу 3.2А, 51 пациентка с осложненным течением беременности, либо неблагоприятным исходом, вошла в подгруппу 3.2Б.

4 этап выполнения работы заключался в изучении роли различных хромосомных аберраций в генезе спорадического и привычного невынашивания беременности с применением современного молекулярно-биологического метода – хромосомного микроматричного анализа (ХМА), проведенного на абортивном материале. Мощность выборки на данном этапе составила 1253 пациентки (группа 4). Данный этап также включал сравнительный анализ диагностической значимости традиционного кариотипирования и хромосомного микроматричного анализа. 1000 пациенток, которым был проведен хромосомный микроматричный анализ абортивного материала, вошли в группу 4_{ХМА}. 253 пациентки, у которых было проведено стандартное цитогенетическое исследование, составили группу 4_Ц. Группа 4_{ХМА} была поделена на подгруппы 4.1 и 4.2 в зависимости от предшествующего анамнеза. У 681 пациентки подгруппы 4.1 впервые произошла потеря беременности. У 319 пациенток подгруппы 4.2 уже были потери беременности в анамнезе: у 285 пациенток подгруппы 4.2А в анамнезе уже была 1 потеря беременности (неразвивающаяся беременность, либо самопроизвольный выкидыш). 34 пациентки подгруппы 4.2Б страдали привычным невынашиванием беременности – имели в анамнезе 2 и более потери беременности.

На 5 этапе выполнения работы проводилась разработка прогностических моделей «больших акушерских синдромов», изучалась их эффективность с определением специфичности и чувствительности и построением ROC-кривых.

У всех пациенток до начала исследования было получено информированное согласие на использование биологического материала. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Всем группам обследованных женщин проведено полное клинико-лабораторное обследование в соответствии с отраслевым стандартом обследования по специальности акушерство и гинекология.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов проводилось методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии PyroMark Q24. Было проанализировано 37 полиморфизмов в 35

генах: гены системы гемостаза (FGB, F2, F5, F7, F13, PLAT, PAI1, PROC, ITGA2, ITGB3, GPVI), гены фолатного цикла (MTHFR, MTHFD, MTR, MTRR, CBS, SLC19A1), гены «дисфункции эндотелия» (END1, NOS3), гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (CYP11B2, ACE, ADD1, AGT), гены цитокинов (IL1 β , TNF- α), гены системы детоксикации (GSTM, GSTP, GSTT), гены антиоксидантной системы (GPX1, MnSOD), гены рецепторов половых гормонов (ESR1, ESR2, PGR).

Комплекс пренатальной диагностики 1 триместра проводился в межтерриториальных кабинетах пренатальной диагностики (МКПД), анализ биохимических показателей проводился в МАУ КДЦ «ОЗМР». Риск хромосомных анеуплоидий у плода оценивался как высокий при уровне риска 1:100 и выше, расчет риска проводился с помощью компьютерной программы Astraya.

Все пациентки, у которых был выявлен высокий риск хромосомных аномалий по результатам НИПС, а также пациентки с высоким риском хромосомных анеуплоидий по результатам скрининга 1 триместра, которым не был проведен НИПС, были направлены на инвазивную пренатальную диагностику.

Для проведения НИПС использовалась плазма крови беременной. Пациенткам, включенным в исследование, проводились неинвазивные пренатальные тесты разных производителей - У 21042 пациенток был сделан тест Panorama (лаборатория Natera, США), у 1726 – тест Veracity (NIPD Genetics, Кипр), у 321 – тест Harmony Ariosa (Roche, США), у 4756 – «НИПС» - патентованное название Российского теста (Геномед, Россия).

Цитогенетическое исследование проводилось на ворсинах хориона или пуповинной крови (при проведении инвазивной пренатальной диагностики), а также на абортивном материале (у пациенток группы 4ц).

Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) – это полногеномный анализ с высокой разрешающей способностью. При проведении ХМА использовались SNP-олигонуклеотидные микроматрицы Cytoscan Optima (Thermo Fisher, США) с разрешающей способностью от 800 000 п.н. (в отдельных клинически значимых регионах от 500 000 п.н.). Выделение и анализ ДНК проводились в соответствии с протоколом производителя реагентов.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) всем пациенткам проводилось в рекомендуемые скрининговые сроки – в 11-14, 18-21 и в 30-34 недели беременности.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программ Microsoft Excel (2010), SPSS 22.0, IBM, Statistica for Windows 10.0 (Stat Soft Inc., США), Jamovi (США). В зависимости от соответствия распределения совокупности количественных признаков закону нормального распределения, проверку гипотез о различиях двух исследуемых совокупностей проводили по критерию Стьюдента или Манна-Уитни. При числе групп более двух использовался критерий Краскела-Уоллиса. Частотный анализ номинальных признаков проводили с помощью таблиц сопряженности с оценкой значимости по критерию хи-квадрат (χ^2 Пирсона). Корреляционные связи оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и коэффициента Пирсона (r). Прогностические индексы развития «больших акушерских синдромов» получены путем математической обработки результатов исследований методом кластерного и пошагового дискриминантного анализа. Зависимость чувствительности и специфичности прогностических моделей анализировали при помощи ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 1 этапе исследования при сравнении пациенток групп 1.1 и 1.2 установлено, что значимыми анамнестическими факторами риска «больших акушерских синдромов» являются курение ($p=0,04$), наследственность, отягощенная по сердечно-сосудистой патологии ($p=0,02$), наличие искусственных абортов в анамнезе ($p<0,01$). Количество потерь беременности в анамнезе в группах 1.1 и 1.2 составило соответственно 0,22(0,59) и 0,14(0,42) ($p=0,04$), что демонстрирует значение акушерского анамнеза при последующих попытках реализации репродуктивной функции: чем больше случаев невынашивания беременности в анамнезе, тем больше риск осложнений беременности в дальнейшем. В структуре соматической патологии наиболее значимыми заболеваниями оказались анемия ($p<0,01$), болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением ($p<0,01$), болезни мочеполовой системы ($p=0,03$), ожирение ($p<0,01$). Помимо этого, у пациенток с

осложненный течением гестации был ниже средний рост – 162,55(6,55) см против 166,3(5,37) см ($p<0,01$). Средний ИМТ в группах 1.1 и 1.2 составил 24,9(5,42) и 23,9(4,3) кг/см² ($p=0,09$, различия статистически не значимы).

Подгруппы основной группы показали существенные различия при анализе акушерского анамнеза. Так, среди пациенток с тяжелой преэклампсией (подгруппа 1.1А) было наибольшее количество первобеременных пациенток – 35,9% ($p=0,04$) и самое меньшее среднее количество родов – 1,7(0,96) ($p=0,04$). У пациенток со ЗВУР 2-3 степени (подгруппа 1.1Б) было наибольшее количество искусственных и самопроизвольных абортов в анамнезе – 0,83(1,37) и 0,32(0,59) ($p<0,01$). В подгруппе 1.1В было существенно больше, чем в группе 1.2, количество повторнобеременных и повторнородящих пациенток – 92,3% и 87% ($p<0,01$), 44,9% пациенток были многорожавшими ($p<0,01$). 55,1% пациенток этой подгруппы имели в анамнезе аборты ($p<0,01$), 24,6% - потери беременности ($p=0,04$). В группе 1.2 было 23,2% первобеременных, 76,8% повторнобеременных, 21,4% многорожавших, искусственные и самопроизвольные аборты в анамнезе имели, соответственно, 24,1% и 12,5%.

В группе 1.2 было 6 (5,3%) пациенток, имеющих отягощенную по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность. В подгруппах основной группы больше всего таких пациенток было в подгруппе 1.1А - 19 (18,44%) ($p<0,01$), и в подгруппе 1.1Б - 10 (14,9%) ($p=0,03$). Никотинозависимых в группе 1.2 было 9 (8%), статистически значимые различия получены с подгруппой 1.1Б, где было 18 (26,4%) курильщиц ($p<0,01$). Средний рост во всех подгруппах группы 1.1 был ниже, чем в группе 1.2 ($p<0,01$). По массе тела статистически значимые различия были только между группой 1.2 и подгруппой 1.1Б, в которой она была ниже – соответственно 66,2(11,9) кг и 59,4(12,4) кг ($p<0,01$). Самый высокий ИМТ был в подгруппе 1.1А – 25,8(5,6) по сравнению с 23,9(4,3) в группе 1.2 ($p<0,01$).

Анемия в подгруппах 1.1А, 1.1Б, 1.1В и 1.1Г выявлялась с частотой соответственно 54,4%, 56,7%, 58,2% и 60%, а в контрольной группе 1.2 - у 30,4% ($p<0,01$ для всех подгрупп). Артериальная гипертензия чаще всего выявлялась в подгруппах 1.1А – у 24 (23,3%) и 1.1В - у 8 (11,6%), это намного больше, чем в группе 1.2 ($p<0,01$). В подгруппе 1.1А было также намного больше, чем в группе

1.2, пациенток с болезнями мочеполовой системы – соответственно 23 (22,2%) и 10 (8,9%) ($p=0,03$).

Нами был предпринят анализ перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп. В группе 1.2 средний срок родоразрешения составил 39 недель 6 дней (± 4 дня), в группе 1.1 - 32 недели 6 дней (± 5 недель 2 дня). Перинатальная смертность в основной группе в среднем оказалась очень высокой и составила 104,6‰ (без учета подгруппы 1.1Г). В подгруппе 1.1А этот показатель составил 77,7‰, в подгруппе 1.1Б – 223,9‰, в подгруппе 1.1В - 29‰. В группе 1.2 перинатальных потерь не было. Средняя масса новорожденных в группе 1.2 составила 3536,3(417,4) г, средняя длина – 52,04(2,12) см. Средняя масса новорожденных в группе 1.1 была равна 1821,6(868) г, средняя – длина – 42,9(7,4) см. В подгруппе 1.1А эти показатели соответственно 1962,11(333)г и 42,98(7,09) см; в подгруппе 1.1Б – 1992,83(582) г и 43,37(4,8)см; в подгруппе 1.1В – 1385,32(524,26) г и 38,59(4,84) см; в подгруппе 1.1Г - 1827,03(1246,98) г и 40,86(11,65) см. Во всех подгруппах масса и длина тела статистически ниже, чем в группе 1.2 ($p<0,001$).

Большинство пациенток группы 1.2 – 86 (76,8%), - были родоразрешены через естественные родовые пути, 26 (23,2%) пациенткам была проведена операция кесарева сечения. Оперативное родоразрешение в основной группе было проведено у 167 (59,9%) пациенток. Это существенно выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=42,93$, $p<0,01$, ОШ=4,93, ДИ 95% 2,99-8,13). Наибольшее количество КС было в подгруппе 1.1А – у 97 (94,2%) пациенток. В подгруппах 1.1Б, 1.1В и 1.1Г оперативное родоразрешение было соответственно у 26 (38,8%), 35 (50,7%) и 9 (22,5%) пациенток.

В подгруппе 1.1А было 58 (56,3%) девочек и 45 (43,7%) мальчиков, в подгруппе 1.1Б – соответственно 41 (61,2%) и 28 (39,8%), в подгруппе 1.1В – 35 (50,7%) и 34 (49,3%), в подгруппе 1.1Г – 14 (35%) плодов женского пола и 26 (65%) плодов мужского пола. В группе 1.2 родилось 54 (48,2%) девочки и 58 (51,8%) мальчиков. Статистически значимых различий между группами и подгруппами не получено. Однако обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе и во всех подгруппах, кроме 1.1Г, девочек было больше, чем мальчиков, а в контрольной группе – наоборот. Ряд публикаций свидетельствует о том, что пол

плода может влиять на частоту осложнений беременности. Например, есть данные что риск преэклампсии выше при наличии плода женского пола (Taylor B.D. et al., 2018).

Молекулярно-генетическое исследование было проведено у 391 женщины, которых мы обследовали на 1 этапе. В таблице 1 представлены статистически значимые различия между группами 1.1 и 1.2. По остальным генетическим полиморфизмам статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 1. Распределение полиморфных генотипов у пациенток групп 1.1 и 1.2 (общая модель).

Ген, полиморфизм	Генотип	Группа 1.1 (n=279)		Группа 1.2 (n=112)		χ^2	p	ОШ (95%ДИ)
		абс.	%	абс.	%			
F13G103A	GG	179	64,2	49	43,8	13,69	<0,01	2,3(1,47-3,6)
	GA	80	28,7	57	50,9	17,33	<0,01	0,39(0,24-0,61)
	AA	20	7,2	6	5,2	0,42	0,52	1,36(0,53-3,49)
PLAT C-7351T	CC	131	47	48	42,9	0,54	0,46	1,18(0,76-1,84)
	CT	119	42,7	39	34,8	0,15	2,04	1,39(0,88-2,19)
	TT	29	10,4	25	22,3	9,55	<0,01	0,4(0,22-0,73)
SLC19A1 T80C	TT	119	42,7	60	53,6	3,8	0,05	0,64(0,41-1)
	TC	99	35,5	39	34,8	0,02	0,9	1,03(0,65-1,63)
	CC	61	21,9	13	11,6	5,48	0,02	2,13(1,11-4,06)
CYP11B2 G-344A	GG	96	34,4	28	25	3,26	0,07	1,57(0,96-2,58)
	GA	110	39,4	65	58	4,64	0,03	0,65(0,42-0,99)
	AA	73	26,2	19	17	3,76	0,05	1,73(0,99-3,04)
IL1 β G+3953A	GG	132	47,3	78	69,6	16,03	<0,01	0,39(0,24-0,62)
	GA	121	43,4	30	26,8	9,27	<0,01	2,09(1,29-3,38)
	AA	26	9,3	4	3,6	3,73	0,05	2,77(0,94-8,14)
GSTM N/del	+/+	258	92,5	73	65,2	45,8	<0,01	6,56(3,63-11,8)
	+/del	-	-	7	6,3	17,7	<0,01	0,01(0,00-2,77)
	del/del	21	7,5	32	28,6	30,2	<0,01	0,2(0,11-0,37)
GSTP C341T	CC	230	82,4	78	69,6	7,82	<0,01	2,05(1,23-3,4)
	CT	34	12,2	30	26,8	12,4	<0,01	0,38(0,22-0,66)
	TT	15	5,4	4	3,5	0,56	0,45	1,53(0,5-4,73)

Примечание: n – число обследованных в группе; χ^2 – критерий Пирсона; ОШ – отношение шансов, ДИ - доверительный интервал 95%; p-уровень значимости между группой 1.1 и 1.2; достоверные различия при p<0,05

Следующим этапом диссертационной работы был поиск различий по частоте встречаемости сочетаний различных полиморфных вариантов генов. Наиболее значимые сочетания генотипов, установленные нами в результате предшествующих исследований, и отобранные в результате компьютерного моделирования представлены в таблице 2.

Таблица 2. Сочетания полиморфных вариантов генов в группах 1.1 и 1.2.

Сочетание полиморфных генотипов	Группа 1.1 (n=279)		Группа 1.2 (n=112)		χ^2	p	ОШ (95%ДИ)
	абс.	%	абс.	%			
ACE Alu I/D ID + AGT A704G GG	35	12,5	4	3,6	7,17	0,007	3,87(1,34-11,16)
AGT A704G GG + MTRR A66G AG	38	13,6	4	3,6	8,42	0,004	4,26(1,48-12,22)
AGT A704G AA + MTRR A66G AG	3	1,1	14	12,5	25,08	0,000	0,08(0,02-0,27)
AGT A704G AG + MTRR A66G AG	23	8,2	20	17,9	6,77	0,009	0,45(0,23-0,86)
F7 G10976A GG + AGT A704G GG	59	21,1	5	4,5	16,25	0,000	7,74(2,23-14,71)
F7 G10976A GG + F13 G103A GG	109	38,9	11	9,8	32,14	0,000	5,89(3,02-11,47)
F7 G10976A GG + ITGA2 C807T CC	70	25,1	4	3,6	24,12	0,000	9,04(25,4-3,22)
F7 G10976A GG + MTHFR C677T CC	97	34,8	5	4,5	38,06	0,000	11,41(4,5-28,91)
CYP11B2 G-344A GA + IL1 β G+3953A GA	56	20,1	4	3,6	16,74	0,000	6,78(2,39-19,18)
PAI1 -657 5G/4G 5G4G + IL1 β G+3953A AA	53	19	5	4,5	13,34	0,000	5,02(1,95-12,92)
PAI1 -657 5G/4G 4G4G + IL1 β G+3953A AA	38	13,6	2	1,8	12,19	0,001	8,67(2,06-36,59)

Примечание: n – число обследованных в группе; χ^2 – критерий Пирсона; ОШ – отношение шансов, ДИ - доверительный интервал 95%; p-уровень значимости между группой 1.1 и 1.2; достоверные различия при p<0,05

Для упрощения применения в практических целях анализа на полиморфизмы в различных генах, на основе результатов данной работы создана компьютерная программа для оценки риска осложнений беременности «GOS RISK». Программа обеспечивает ввод и анализ совокупности генотипов, ассоциированных с повышенным риском осложнений беременности. Программа снабжена наглядным интерфейсом (рисунок 1), обеспечивающим реализацию ее функций. Для того, чтобы оценить риск осложненного течения гестации с помощью программы «GOS RISK», необходимо провести пациентке молекулярно-генетическое тестирование, для определения наличия полиморфизмов в генах TNF-а, PAI1, PLAT, MTR, MTRR, MTHFR (C677T), MTHFD, IL1b (2 полиморфизма), GSTT, GSTM, GPVI, ITGA2, ITGB3, ACE, AGT, CYP11b2, END1, ESR2, F7, F13. Далее полученные генотипы нужно ввести в программу, которая классифицирует уровень риска осложнений беременности – “повышенный”, либо “общепопуляционный”.

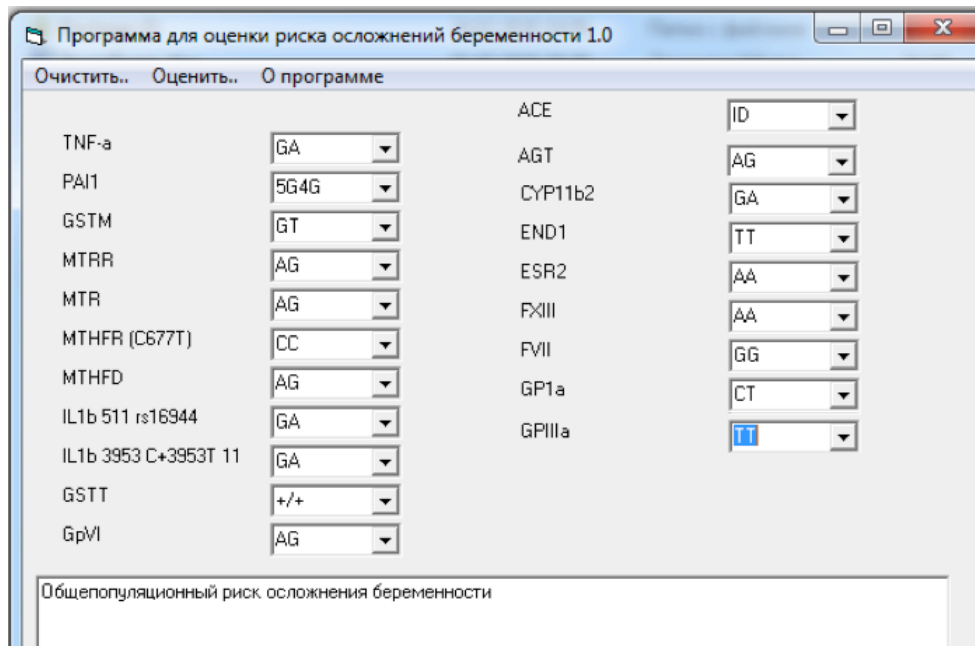


Рисунок 1. Интерфейс программы “GOS RISK”

Чувствительность и специфичность классифицирующей модели была оценена при помощи ROC-анализа. По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,836 \pm 0,024$, ДИ 95% 0,8-0,912 при $p=0,000$, что соответствовало высокому качеству модели для прогнозирования «больших акушерских синдромов» (Рисунок 2). Чувствительность и специфичность, рассчитанные на экзаменационной выборке методом скользящего экзамена, составили соответственно 78,8% и 70,8%.

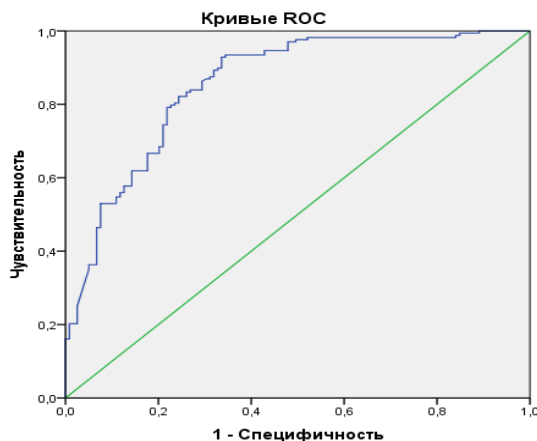


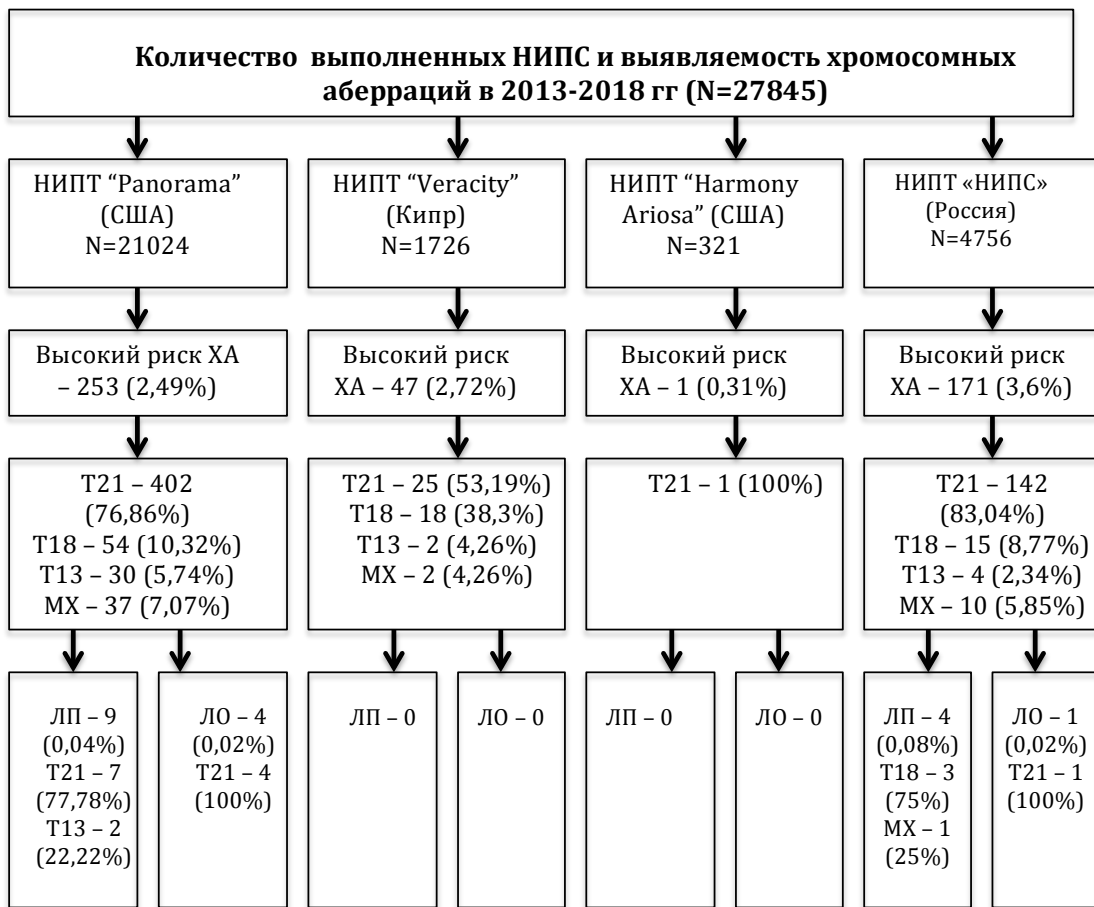
Рисунок 2. ROC-кривая модели прогнозирования «Больших акушерских синдромов» с помощью программы «GOS RISK».

В последние годы в широкую клиническую практику стали внедряться методы детекции наиболее значимых анеуплоидий плода, основанные на сепарации и анализе свободной ДНК (free DNA) плода из сыворотки крови матери (Nikolaides K.N., Syngelaki A., Gil M., 2013; Noh J.J. et al. 2019). Поэтому на 2 этапе

работы проведено популяционное исследование, подтверждающее эффективность данного метода и целесообразность его широкого применения в клинической практике, не только с точки зрения выявления хромосомных аномалий, но и прогнозирования формирования «больших акушерских синдромов».

Рисунок 3 демонстрирует количество выполненных НИПС в РФ за 5 лет и структуру выявленных при этом хромосомных анеуплоидий у плода.

Все пациентки, у которых по результатам НИПС был определен высокий риск трисомии 13, 18, 21 или моносомии X были направлены на инвазивную пренатальную диагностику (ИПД).



*ХА – хромосомные анеуплоидии, Т21 – трисомия 21, Т18 – трисомия 18, Т13 – трисомия 13, МХ – моносомия X, ЛП – ложно-положительный результат, ЛО – ложно-отрицательный результат

Рисунок 3. Количество проведенных НИПС и структура выявленных хромосомных аномалий.

Таким образом, частота ложно-отрицательных результатов при исследовании free-DNA плода в общей сложности составила 0,022% среди известных исходов беременности, 0,014% среди всех проведенных тестов. Частота ложно-положительных результатов оказалась 0,066%. При проведении

стандартного скрининга, согласно данным Аудита-2018 (Анализ результатов раннего пренатального скрининга в Российской Федерации АУДИТ-2018 : Информационно-справочные материалы. - Москва, 2018) в г. Москва частота ложно-отрицательных результатов составила 0,025%, ложно-положительных результатов составила 3,5%, в Свердловской области эти показатели были соответственно 0,02% и 2,48%. Таким образом, статистически достоверных различий по числу ложно-отрицательных результатов между НИПС и стандартным комплексом пренатальной диагностики не получено, однако количество ложно-положительных результатов при проведении НИПС существенно ниже и в г. Москва, и в Свердловской области ($p < 0,001$).

Показатели эффективности НИПС представлены в таблице 3.

Таблица 3. Чувствительность, специфичность, PPV, NPV НИПС в России (с 95% доверительным интервалом)

ХА	чувствительность, % (ДИ 95%)	специфичность, % (ДИ 95%)	PPV, % (ДИ 95%)	NPV,% (ДИ 95%)
трисомия 21	99,29 (98,19-99,81)	99,94 (99,89- 99,97)	98,07 (96,57- 99,03)	99,97 (99,94- 99,99)
трисомия 18	100 (95,7-100)	99,98 (99,95-100)	96,55 (90,25- 99,28)	100 (99,98- 100)
трисомия 13	100 (89,7-100)	99,99 (99,96-100)	94,44 (81,34- 99,32)	100 (99,98- 100)
ДИ 95% - 95%-й доверительный интервал, PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность				

Одним из важных прогностических критериев, как вероятных ХА у плода, так и развития «больших акушерских синдромов» считается величина фетальной фракции (ФФ). Согласно данным ряда исследователей повторный анализ (по причине низкого уровня ФФ) требуется в 3-6% случаев НИПС (Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. ACOG commetee opinion. N640, 2015). В нашей работе у 26523 (95,3%) беременных результат был получен с первого раза – их мы отнесли в группу 2.1. У 1322 пациенток (4,7%) не удалось получить результат НИПС при первичном исследовании. Из них 80,1% получили результат при повторном исследовании.

Среди женщин, которые не получили результат с 1 раза (группа 2.2), ХА плода в итоге выявлены у 49 (4,31%) пациенток. В группе пациенток, которые не получили результат дважды (подгруппа 2.2Б), частота встречаемости ХА плода еще выше - 9 (7,3)% пациенток. Среди участниц, получивших результат при

первичном исследовании (группа 2.1), распространенность ХА плода составила 2,6% - различия статистически значимы (при сравнении с группой 2.2. – $\chi^2=12,7$, $p<0,001$, ОШ=1,7, ДИ 1,27-2,29; при сравнении с подгруппой 2.2Б - $\chi^2=10,85$, $p=0,001$, ОШ=2,98, ДИ 1,51-5,9). Исходя из полученных данных мы считаем, что в случае, если при первом исследовании НИПС у пациентки определяется низкий уровень фетальной фракции и тест нерезультативный, ей следует предложить провести НИПС повторно. Если же и второй анализ не результативен, необходимо решить вопрос о проведении инвазивной пренатальной диагностики.

Далее мы сравнили средний уровень фетальной фракции в разные сроки беременности в норме и при наличии хромосомной аномалии у плода. Результаты представлены на рисунке 4.

В 1 триместре уровень фетальной фракции достоверно ниже, при наличии у плода трисомии 13 или 18, либо моносомии X ($p<0,001$). При обнаружении у плода трисомии 21 хромосомы, статистически значимых различий по уровню ФФ не получено.

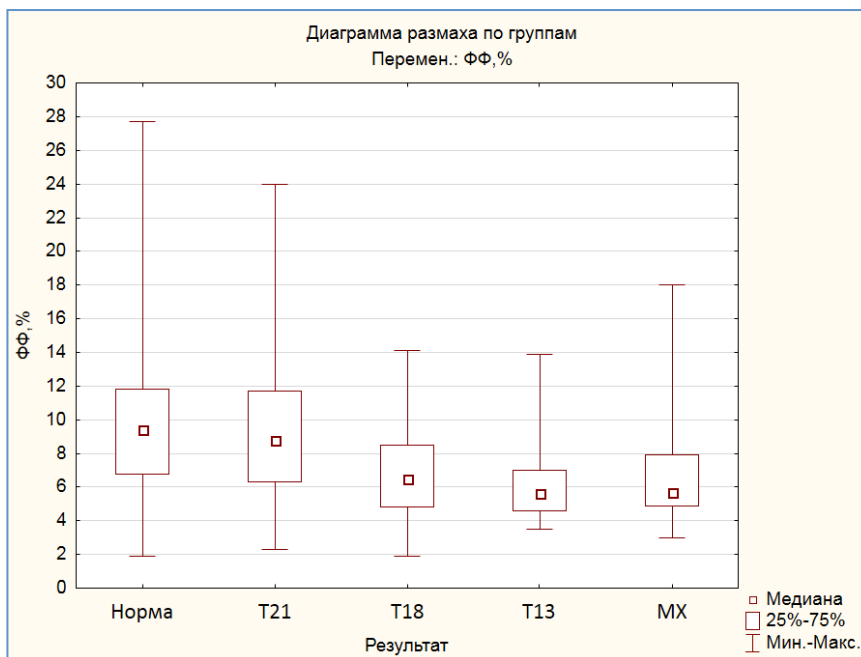


Рисунок 4.
Средний уровень фетальной фракции в 1 триместре

Поскольку в научной литературе как возможная причина низкого уровня ФФ и неудачного анализа указывается избыточная масса тела пациентки (Verma I.C., Dua-Puri R., Vijarnia-Mahay S., 2017), мы решили сравнить массу тела у пациенток групп 2.1 и 2.2. В группе 2.1 отмечалась большая доля пациенток с массой тела до 70 кг, а во 2.2 - с массой тела более 80 кг ($p<0,001$).

Кроме того, с помощью корреляционного анализа мы выявили статистически значимую взаимосвязь между уровнем ФФ и возрастом беременной ($r=-0,143$, $p<0,05$), весом пациентки ($r=-0,28$, $p<0,01$), количеством беременностей в анамнезе ($r=-0,154$, $p<0,05$), а также уровнем β -ХГЧ (в МоМ) ($r=0,191$, $p<0,05$). Интересно, что между уровнем ФФ и сроком беременности статистически значимая взаимосвязь отсутствует. Также мы не выявили взаимосвязь между ФФ и количеством родов в анамнезе. С уровнем PAPP-A и PI в маточной артерии значимых корреляций не обнаружено.

На 3 этапе работы при углубленном анализе пациенток Свердловской области мы сравнили средний уровень ФФ в подгруппах 3.2А (пациентки с физиологическим течением и благоприятным исходом беременности) и 3.2Б (пациентки, у которых беременность осложнилась одним из состояний из группы «больших акушерских синдромов»). Он составил соответственно 9,2 (6,8-12,6)% и 7,55 (5,17-11)%. Различия статистически значимы ($p=0,02$) – у пациенток с осложненным течением гестации уровень ФФ ниже.

Кроме того, в нашем исследовании мы оценивали показатели стандартного комплекса пренатальной диагностики и их взаимосвязь с развитием тяжелой ПЭ, ЗВУР 2-3 степени, ПР, АГП. Значимые различия между группами 1.1 и 1.2 получены по уровню PAPP-A. В группе 1.1 уровень PAPP-A в среднем составил 0,848 (0,581-1,22) МоМ, в группе 1.2 - 1,13 (0,795-1,6) МоМ ($p<0,001$). Наиболее низкий уровень PAPP-A был определен в подгруппах 1.1А и 1.1Б.

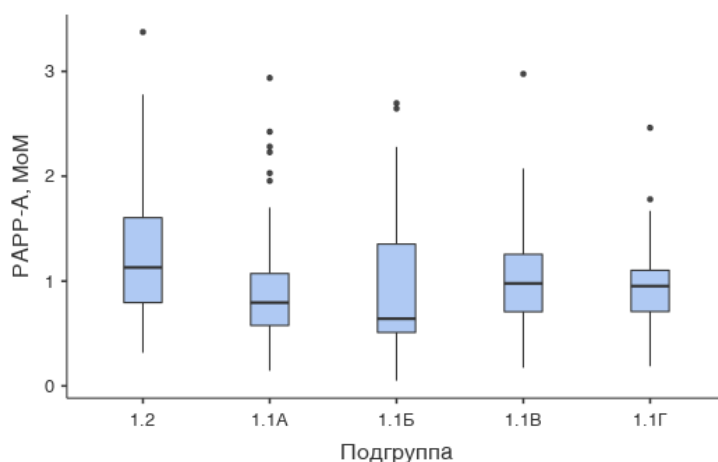


Рисунок 5. Уровень PAPP-A в исследуемых подгруппах, МоМ

На рисунке 5 графически изображен уровень PAPP-A в исследуемых подгруппах. По уровню β -ХГЧ статистически значимых различий между исследуемыми группами и подгруппами не выявлено. При оценке УЗИ-маркеров

ХА мы также не выявили значимых расхождений у пациенток с нормальным и осложненным течением беременности (при нормальном кариотипе плода).

На 4 этапе работы при изучении причин невынашивания беременности мы проводили генетический анализ abortивного материала. 1000 пациенток с неразвивающейся беременностью, диагностированной в сроке беременности 6-12 недель был проведен хромосомный микроматричный анализ (ХМА) abortивного материала. Пациентки, у которых потеря беременности произошла впервые, были включены в подгруппу 4.1 (N=681), а те, кто уже имел в анамнезе самопроизвольные выкидыши или неразвивающиеся беременности в подгруппу 4.2 (N=319). Всего различные хромосомные аномалии были выявлены в 580 (58%) образцах. На рисунке 6 показана доля каждой группы хромосомных перестроек среди всех образцов с ХА.

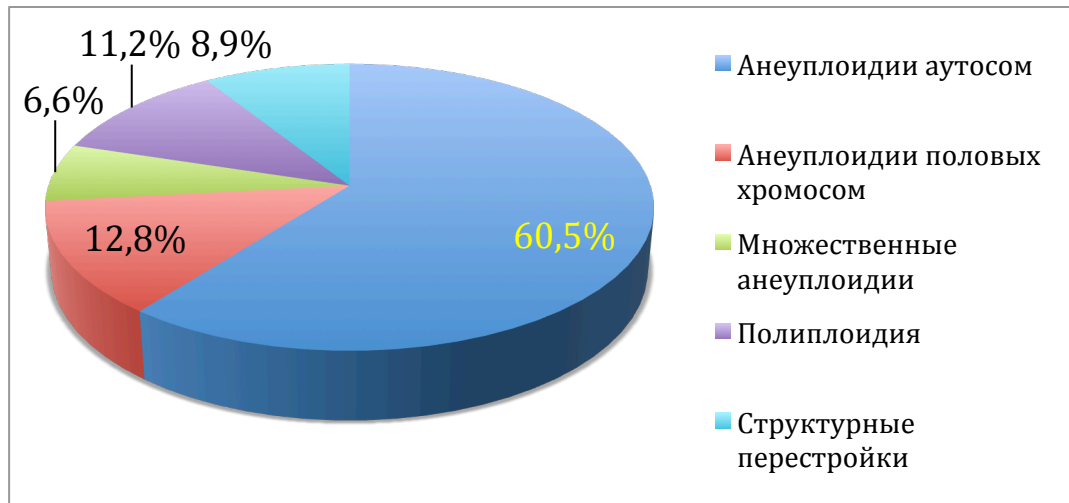


Рисунок 6. Структура групп хромосомных перестроек в abortивном материале среди всех образцов с ХА

Для проверки гипотезы о различиях в генетических причинах спорадического и привычного выкидыша нами проведен сравнительный анализ хромосомной патологии, выявленной в abortивном материале. В группе 4.1 различные ХА были выявлены в 378 образцах (55,5%), во группе 4.2 – в 203 образцах (63,5%). Таким образом, частота встречаемости ХА в группе пациенток, уже имеющих невынашивание беременности в анамнезе, оказалась даже выше, чем при спорадическом невынашивании – различия статистически достоверны ($\chi^2=5,84$, $p=0,015$). По структуре хромосомных аномалий существенных различий в исследуемых группах не выявлено.

Поскольку ХМА не является на сегодняшний день общепризнанным методом исследования при анализе абортивного материала пациенток с неразвивающейся беременностью, для оценки его эффективности и клинической значимости нами предпринят сравнительный анализ между ХМА и цитогенетическим кариотипированием, для этого мы ввели дополнительную группу – 4ц, которую составили 253 пациентки. Достоверных различий между исследуемыми группами (4_{ХМА} и 4ц) по количеству образцов с нормальным и патологическим хромосомным набором не выявлено ($\chi^2=0,71$, $p=0,4$). Однако структура хромосомных аномалий в исследуемых группах демонстрировала существенные различия по некоторым составляющим. Структурные аномалии существенно чаще встречались при использовании ХМА – 5,2% от всех результативных исследований, 8,9% среди выявленных хромосомных аномалий в этой группе. Это объясняется более высокой разрешающей способностью данного исследования. В группе, где проводилось цитогенетическое исследование, выявлено всего 2 структурные перестройки (0,8%) ($\chi^2=7,34$, $p<0,01$). Причем одна из них (0,4%) – сбалансированная робертсоновская транслокация, которая не была бы обнаружена при проведении ХМА. Полиплоидии, напротив, в группе 4_{ХМА} выявлялись реже. При использовании ХМА триплоидия обнаружена в 62 (6,2%) случаев, а тетраплоидия – в 3 (0,3%). При этом в группе 4ц триплоидия выявлена в 10,0%, а тетраплоидия – в 5,2% случаев. Выявленные различия статистически значимы (для триплоидии $\chi^2=3,92$, $p=0,04$, для тетраплоидии - $\chi^2=29,86$, $p<0,01$). Чувствительность ХМА ниже при определении полиплоидии, чем стандартное цитогенетическое исследование, особенно в случае тетраплоидии. Также при проведении кариотипирования чаще, чем при проведении ХМА выявлялись множественные анеуплоидии – они были соответственно в 15 (7,1%) и в 38 (3,8%) случаев ($\chi^2=4,63$, $p=0,03$).

Таким образом, ХМА имеет определенные организационные и технологические преимущества по сравнению с цитогенетическим исследованием, которые состоят в возможности отсроченного выполнения теста, транспортировки биологического материала, возможности выявления микроструктурных хромосомных аномалий, отсутствии необходимости культивирования клеток и, следовательно, исключении фактора неудач при данном процессе, возможности использования для анализа мертвых тканей, исключении вероятности

полиплоидизации фибробластов плацентарной ткани и снижении вероятности ложноположительных результатов. С этих позиций ХМА может быть рекомендован для использования в клинической практике. Однако у стандартного цитогенетического исследования тоже есть некоторые преимущества – возможность выявления сбалансированных перестроек, более эффективное выявление тетраплоидии. Поэтому данный метод также может быть использован, особенно, если в учреждении имеется собственная цитогенетическая лаборатория, и не требуется транспортировка материала.

У пациенток, имеющих потери беременности в анамнезе (подгруппа 4.2), мы провели анализ полиморфизмов генов, упомянутых выше. В подгруппе 4.2 существенно чаще, чем у пациенток с не отягощенным анамнезом (группа 1.2) встречались следующие генетические варианты: ITGB3 T176C TC ($p=0,01$), GPVI A683G AG ($p=0,02$), IL1 β G+3953A GA ($p=0,03$), GSTM N/del +/-del ($p<0,01$), GSTT N/del del/del ($p<0,01$), GPX1 C593T TT ($p=0,02$). В контрольной группе (группа 1.2) чаще выявлялись генотипы ITGB3 T176C TT ($p=0,01$), GPVI A683G AA ($p<0,01$), SLC19A1 T80C TC ($p=0,01$), NOS3 VNTR 5R5R ($p=0,04$), CYP11B2 G-344A GA ($p=0,04$), ADD1 G1378T GG ($p=0,04$), IL1 β G+3953A GG ($p=0,02$), GSTT N/del +/- ($p<0,01$), GPX1 C593T CC ($p=0,03$).

Одной из задач нашего исследования была разработка прогностических моделей “больших акушерских синдромов” (5 этап исследования). С этой целью мы подробно проанализировали все диагностические процедуры, которые проводятся у беременных женщин согласно приказу МЗ РФ №572н от 01.11.2012 г. Уже в первом триместре беременности ряд показателей может указать на то, что пациентка имеет высокий риск акушерских осложнений в течение беременности.

Несмотря на то, что общий анализ крови (ОАК) является одним из рутинных тестов, в нем выявлены значимые различия между исследуемыми группами. В основной группе (1.1) по сравнению с контрольной (1.2) уровень гемоглобина был значимо ниже – соответственно 121(116-128) г/л и 126(120-134) мм/ч ($p<0,001$). Если сравнивать с контрольной группой каждую подгруппу по отдельности, значимые различия по уровню гемоглобина, по сравнению с контролем, выявлены в подгруппах 1.1А, 1.1Б и 1.1В. По уровню эритроцитов также установлены статистически значимые различия между основной и контрольной группой. В

основной группе этот показатель был $4,16(3,9-4,41) \times 10^9/\text{л}$, а в контрольной - $4,25(4,03-4,50) \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,015$). При этом самый низкий уровень эритроцитов был в подгруппе 1.1Б, различия по сравнению с группой 1.2 статистически значимы ($p<0,001$). Уровень лейкоцитов в исследуемых группах не имел существенных различий. Уровень лейкоцитов в отдельных подгруппах также существенно не отличался от контрольной группы, кроме группы 1.1В, где этот показатель составил $8,19(6,8-9,16) \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,042$). Уровень СОЭ в исследуемых группах значительно различался. Что интересно, выше уровень СОЭ был в группе 1.2 – $23(17-30)$ мм/ч, тогда как в группе 1.1 он был $11,5(6-19)$ мм/ч ($p<0,001$). Во всех подгруппах этот показатель также был ниже, чем в группе 1.2. Таким образом, повышение СОЭ в течение беременности является нормой, о чем неоднократно упоминалось в научной литературе (Соколова, М. Ю. Экстрагенитальная патология у беременных / Москва: Медицинское информационное агентство, 2011), а отсутствие адекватного увеличения СОЭ, напротив, может свидетельствовать о нарушении гестационного процесса.

Далее мы проанализировали биохимические показатели. Выявлено, что уровень общего белка в подгруппе 1.1Б был существенно ниже, чем в группе 1.2 – соответственно $65,4(62-67,4)$ и $71,3(68-73,5)$ г/л ($p=0,023$). Кроме того, в группе 1.1 был значительно выше, чем в группе 1.2 уровень креатинина – соответственно $66,4(56-71,3)$ и $63,4(60,3-66,9)$ мкмоль/л ($p=0,021$). Также существенные различия по уровню креатинина были получены между группой 1.2 и подгруппами 1.1А и 1.1Б. Выявлены значимые расхождения по уровню АСТ между подгруппой 1.1А и группой 1.2. В подгруппе 1.1А в 1 триместре этот показатель оказался самым низким и составил в среднем $14,4(12,2-18,3)$ ЕД/л, тогда как в группе 1.2 - $16,4(14-20)$ ЕД/л ($p=0,041$). Вероятно, в пациенток, у которых впоследствии развилась преэклампсия, в 1 триместре беременности физиологический апоптоз гепатоцитов был несколько снижен. В группе 1.1Г показатель АСТ, напротив, оказался самым высоким - $18,6(13-21,2)$ ЕД/л, различия по сравнению с группой 1.2 статистически значимы ($p=0,039$).

При анализе параметров гемостаза различия выявлены по уровню АЧТВ. Уровень АЧТВ в основной группе в 1 триместре был $28,3(25,9-30,6)$ с, а в контрольной - $31,4(30,3-32,7)$ с ($p<0,001$). При сравнении отдельных подгрупп

значимые различия выявлены между группой 1.2 и всеми подгруппами основной группы. Выявлены значимые различия по показателю МНО – в группе 1.1 он был в среднем 1(0,97-1,08), а в группе 1.2 - 0,96 (0,92-1,01) ($p=0,008$). Существенные различия по показателю МНО получены для всех подгрупп, кроме 1.1Г.

На 5 этапе работы в полученных матрицах клинико-лабораторных показателей, включающих 137 параметров, проведен пошаговый дискриминантный анализ переменных в группах женщин, беременность у которых протекала без осложнений и закончилась рождением здорового ребенка в доношенном сроке, и женщин, у которых в процессе беременности развились различные осложнения – тяжелая преэклампсия, ЗВУР 2-3 степени, преждевременные роды, либо антенатальная гибель плода. Помимо клинико-лабораторных показателей было проведено молекулярно-генетическое исследование и проведен расчет риска «больших акушерских синдромов» с помощью разработанной нами компьютерной программы «GOS RISK», и данный параметр также был включен в число переменных, анализируемых с целью разработки правила прогноза.

Для расчета общего риска осложнений беременности, входящих в группу «больших акушерских синдромов», мы разработали прогностический индекс PI_1 .

$$PI_1 = -1,09X_1 + 0,08X_2 - 1,93X_3 - 1,31X_4 + 0,04X_5 + 0,58X_6 - 0,04X_7 - 4,91X_8 + 1,33X_9 - 1,18X_{10} - 27,4, \text{ где}$$

X_1 – наличие анемии (1 – да, 0 – нет);

X_2 – рост пациентки, см

X_3 – наследственность, отягощенная по сердечно-сосудистой патологии (1 – да, 0 – нет);

X_4 – никотинозависимость у пациентки (1 – да, 0 – нет);

X_5 – уровень гемоглобина в 1 триместре, г/л;

X_6 – уровень АЧТВ в 1 триместре, с;

X_7 – уровень креатинина в 1 триместре, мкмоль/л;

X_8 – МНО в 1 триместре;

X_9 – уровень РАРР в 11-13,6 недель, МоМ;

X_{10} – расчет риска с помощью программы “GOS RISK” (1 – высокий риск, 0 – общепопуляционный риск).

Константа = - 27,4.

При $PI_1 > 0$ делают заключение о низком риске развития «больших акушерских синдромов», прогноз благоприятный; при $PI_1 \leq 0$ делают заключение о высоком риске, прогноз неблагоприятный. Чувствительность и специфичность классифицирующей модели была оценена при помощи ROC-анализа. По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,937 \pm 0,013$, ДИ 95% 0,912-0,962 при $p=0,000$, что соответствовало отличному качеству модели для прогнозирования «больших акушерских синдромов» (рисунок 7). Чувствительность и специфичность, рассчитанные на экзаменационной выборке методом скользящего экзамена, составили соответственно 83,5% и 89,3%, эффективность способа 86,4%.

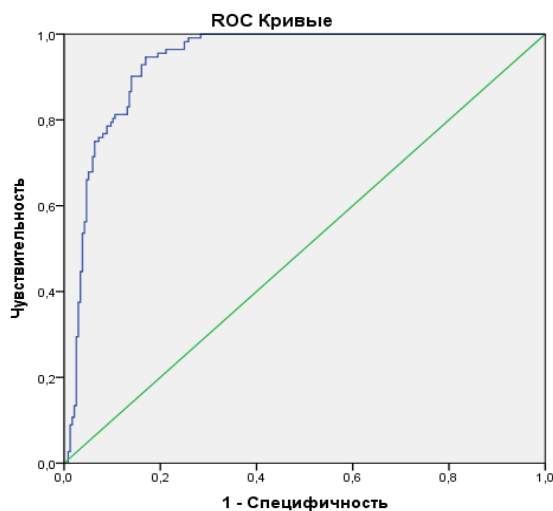


Рисунок 7. ROC-кривая модели прогнозирования «больших акушерских синдромов» (индекс PI_1)

В случае, если у пациентки отсутствуют результаты молекулярно-генетического тестирования, мы предлагаем использовать индекс PI_1 для расчета которого необходимы следующие показатели: наличие анемии, рост пациентки, наличие отягощенной по сердечно-сосудистой патологии наследственности, никотинозависимость, уровень гемоглобина, АЧТВ, МНО и креатинина в 1 триместре, уровень PAPP-A в 11-13,6 недель. Показатели чувствительности и специфичности в этом случае ниже, чем для индекса PI_1 (соответственно 82% и 84,8%).

Далее мы разработали прогностические правила (индексы) для расчета риска отдельных нозологических форм осложнений беременности, относящихся к «большим акушерским синдромам».

Для расчета риска тяжелой преэклампсии рассчитан прогностический индекс $PI_{пэ1}$, который определяется по следующей формуле:

$$PI_{пэ1} = -1,94X_1 + 1,43X_2 - 0,1X_3 - 6,61X_4 + 2,03X_5 - 1,64X_6 - 29,8, \text{ где}$$

X_1 – наличие анемии (1 – да, 0 – нет);

X_2 – уровень АЧТВ в 1 триместре, с;

X_3 – уровень креатинина в 1 триместре, мкмоль/л;

X_4 – МНО в 1 триместре;

X_5 – уровень РАРР в 11-13,6 недель, МоМ;

X_6 – расчет риска с помощью программы “GOS RISK” (1 – высокий риск, 0 – общепопуляционный риск).

$$\text{Константа} = -29,8.$$

При $PI_{пэ1} > 0$ делают заключение о низком риске развития тяжелой преэклампсии; при $PI_{пэ1} \leq 0$ делают заключение о высоком риске развития тяжелой преэклампсии. Чувствительность и специфичность, рассчитанные на экзаменационной выборке методом скользящего экзамена, составили соответственно 92,2% и 93,8%, эффективность способа 93%. Если у пациентки нет анализа генетических полиморфизмов, используется индекс $PI_{пэ}$ (описан в диссертации).

Для расчета риска плацентарной недостаточности с задержкой внутриутробного роста плода 2-3 степени (без преэклампсии) рассчитан прогностический индекс $PI_{звур}$, который определяется по следующей формуле:

$$PI_{звур} = -4,43X_1 - 1,45X_2 + 0,08X_3 - 1,85X_4 + 0,05X_5 - 0,08X_6 - 5,66X_7 + X_8 + 0,5X_9 - 24,35,$$

где

X_1 – наличие хронической артериальной гипертензии (1 – да, 0 – нет);

X_2 – наличие анемии (1 – да, 0 – нет);

X_3 – рост пациентки, см;

X_4 – никотинозависимость у пациентки (1 – да, 0 – нет);

X_5 – уровень гемоглобина в 1 триместре, г/л;

X_6 – уровень креатинина в 1 триместре, мкмоль/л;

X_7 – МНО в 1 триместре;

X_8 – уровень РАРР в 11-13,6 недель, МоМ;

X_9 – уровень АЧТВ в 1 триместре, с;

Константа = - 24,35.

При $PI_{ЗВУР} > 0$ делают заключение о низком риске развития ЗВУР 2-3 степени, прогноз благоприятный; при $PI_{ЗВУР} \leq 0$ делают заключение о высоком риске развития ЗВУР 2-3 степени, прогноз неблагоприятный. Чувствительность и специфичность правила прогноза плацентарной недостаточности с ЗВУР, рассчитанные на экзаменационной выборке методом скользящего экзамена, составили соответственно 80,6% и 85,7%, эффективность способа 83,1%.

Для расчета риска преждевременных родов рассчитан прогностический индекс ($PI_{ПР}$), который определяется по следующей формуле:

$$PI_{ПР} = -0,32X_1 - 1,79X_2 - 1,53X_3 + 0,73X_4 - 0,44X_5 - 14,32X_6 + 1,26X_7 - 3,33, \text{ где}$$

X_1 – порядковый номер данной беременности у пациентки

X_2 – наличие анемии (1 – да, 0 – нет);

X_3 – никотинозависимость у пациентки (1 – да, 0 – нет);

X_4 – уровень АЧТВ в 1 триместре, с;

X_5 – уровень лейкоцитов в общем анализе крови в 1 триместре, $\times 10^9/\text{л}$;

X_6 – уровень МНО в 1 триместре;

X_7 – уровень РАРР в 11-13,6 недель, МоМ;

Константа = - 3,33.

При $PI_{ПР} > 0$ делают заключение о низком риске развития преждевременных родов при данной беременности, прогноз благоприятный; при $PI_{ПР} \leq 0$ делают заключение о высоком риске развития преждевременных родов, прогноз неблагоприятный. Чувствительность и специфичность, рассчитанные на экзаменационной выборке методом скользящего экзамена, составили соответственно 84,1% и 90,2%, эффективность способа 87,1%. Мы также разработали прогностический индекс $PI_{ПР2}$, включающий параметр «длина шейки матки более или менее 25 мм», для расчета риска преждевременных родов во 2 триместре (описан в диссертации).

Для расчета риска антенатальной гибели плода (у пациенток, не имеющих преэклампсии или ЗВУР) мы разработали индекс $PI_{АГП}$, включающий в себя такие показатели как наличие у пациентки ожирения ($ИМТ > 30$), наличие анемии, паритет, уровень АЧТВ и АЛТ в 1 триместре. Чувствительность и специфичность этого индекса, рассчитанные на экзаменационной выборке, составили

соответственно 59,9% и 65,7%, эффективность способа 62,8%. Характер ROC-кривой демонстрирует достаточно низкую чувствительность и специфичность разработанного нами правила прогноза в отношении антенатальной гибели плода. Данный факт, на наш взгляд, отражает крайнюю сложность прогнозирования «случайной» антенатальной гибели плода при беременности, протекающей без осложнений, так как столь неблагоприятный перинатальный исход ассоциирован с огромным множеством разнородных факторов, включая социальный статус беременной, наличие вредных зависимостей, вирусные инфекции, травмы как физические, так и психические.

Результаты нашего исследования позволили сформировать алгоритм оказания акушерской помощи для своевременного прогнозирования «больших акушерских синдромов», и, как следствие, улучшения исходов беременности.

При прегравидарной подготовке пациентке предлагается провести молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов, ассоциированных с осложнениями беременности, и выполнить компьютерный расчет риска в программе “GOS RISK”. При беременности рекомендуется стандартное обследование, регламентированное приказом МЗ РФ №572н от 01.11.2012г., включающее в себя комплекс пренатальной диагностики 1 триместра.

Далее проводится расчет прогностического индекса PI_1 . Если результаты молекулярно-генетического исследования отсутствуют, проводится расчет индекса PI . Если значение PI или PI_1 больше 0, делают заключение о низком риске развития «больших акушерских синдромов», и далее рекомендуется вести данную беременность как «беременность низкого риска» согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2020 год). В случае, если PI или PI_1 меньше 0, делают заключение о высоком риске осложненного течения беременности, и далее следует оценить, риск каких именно осложнений гестации повышен у данной пациентки – проводится расчет индексов $PI_{ПЭ1}$ или $PI_{ПЭ}$, $PI_{ЗВУР}$, $PI_{ПР}$ и $PI_{АГП}$.

Если $PI_{ПЭ}$ или $PI_{ПЭ1} < 0$ – высок риск тяжелой преэклампсии, следует начать профилактику преэклампсии ацетилсалициловой кислотой (АСК) 150 мг/сут (согласно клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», 2016

г.). Если $PI_{ЗВУР} < 0$, повышен риск ЗВУР 2-3 степени. Необходимо провести коррекцию модифицируемых факторов риска ЗВУР (лечение анемии, категорический отказ от курения, белковое питание), а начиная со срока беременности 22 недели - 1 раз в 2-4 недели проводить УЗИ с оценкой темпов роста плода и доплерографию. Если $PI_{ПР} < 0$, повышен риск преждевременных родов, нужно начать профилактику преждевременных родов путем вагинального введения микронизированного прогестерона (МП) 200 мг в сутки (клиническое рекомендации «Преждевременные роды» 2013г.), провести коррекцию модифицируемых факторов риска (лечение анемии, выявление и лечение бактериального вагиноза), а в 15-16 недель провести цервикометрию с помощью трансвагинального УЗИ. Если $PI_{АГП} < 0$, повышен риск антенатальной гибели плода, с пациенткой следует провести беседу о необходимости ежедневного проведения теста шевелений плода, в 3 триместре беременности рекомендовать КТГ 1 раз в 1-2 недели.

Качественное антенатальное наблюдение невозможно без адекватной пренатальной диагностики. Поэтому, учитывая полученные результаты, мы предлагаем алгоритм пренатальной диагностики, изображенный на рисунке 8.

Первоначально всем пациенткам в 11-13,6 недель беременности необходимо пройти стандартный комплекс пренатальной диагностики. Далее, в случае, если выявлен риск $\geq 1:100$, следует внимательно оценить, за счет чего выявлен повышенный риск патологии плода. Если высокий риск выявлен вследствие изменения биохимических показателей или анамнестических параметров, при этом результаты УЗИ в норме, пациентке предлагается НИПС (не инвазивный пренатальный скрининг). В случае, если НИПС выявит высокий риск какого-либо хромосомного синдрома, необходимо подтвердить этот результат с помощью инвазивной диагностики. Если выявлен низкий риск хромосомных анеуплоидий, следует рассчитать индекс PI или PI_1 и оценить риск осложненного течения беременности. Если результат НИПС не информативен, пациентке предлагается повторить анализ. При повторном не информативном НИПС необходимо провести инвазивную диагностику.

Если же выявлен риск $\geq 1:100$, и при этом по УЗИ выявлены маркеры хромосомных аномалий (МХА) - увеличение ТВП, отсутствие визуализации

носовой кости, либо пороки развития, - следует сразу же направить пациентку на инвазивную пренатальную диагностику (ИПД). Поскольку при наличии именно ультразвуковых маркеров хромосомной патологии повышен риск не только числовых, но и структурных хромосомных перестроек, метод выбора анализа плодного материала в данном случае это ХМА (Dugoff L., Norton M.E., Kuller J.A., 2016).

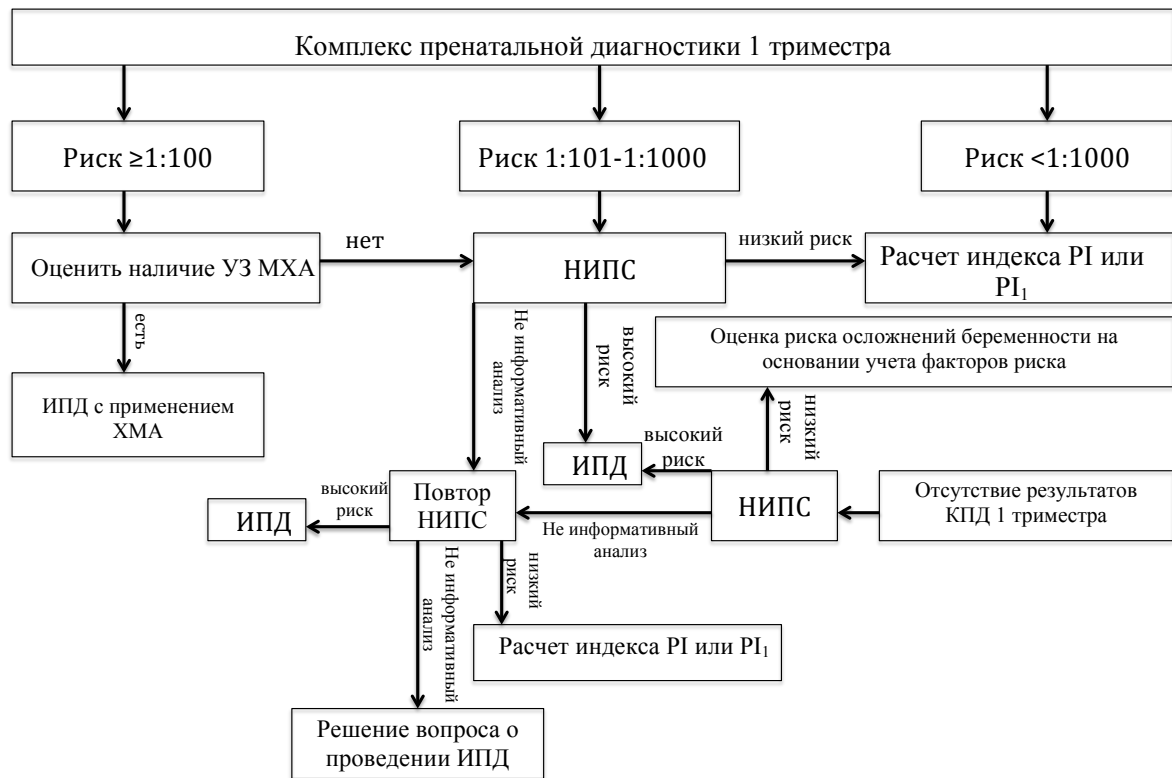


Рисунок. 8. Алгоритм проведения пренатальной диагностики в 1 триместре

Пациенток, с уровнем риска 1:101-1:1000 нужно направить на НИПС (Prefumo F. et al. 2019). Далее в случае выявленного низкого риска следует определить у пациентки риск развития «больших акушерских синдромов» в течение беременности (расчет индекса PI или PI₁), в случае высокого риска по результатам НИПС – провести ИПД. Пациенткам, которым по результатам КВД 1 триместра выявлен низкий риск (<1:1000), проводится расчет значения индекса PI или PI₁, и далее – ведение беременности в зависимости от общего уровня риска осложнений беременности и отдельных “больших акушерских синдромов”.

ВЫВОДЫ

1. Общими анамнестическими факторами риска «больших акушерских синдромов» являются: наследственность, отягощенная по сердечно-сосудистой патологии, наличие искусственных абортов в анамнезе, повторяющиеся случаи невынашивания беременности в анамнезе. У пациенток с осложненным течением беременности ниже рост (162,55(6,55) см по сравнению с 166,3(5,37) см у пациенток контрольной группы, $p < 0,01$), они чаще имеют ожирение (19% по сравнению с 7,1%, $p < 0,01$), соматическую патологию (анемия, болезни, сопровождающиеся повышенным артериальным давлением, заболевания мочеполовой системы). Беременные с высоким риском «больших акушерских синдромов» имеют ряд особенностей: снижение уровня гемоглобина, более низкий уровень АЧТВ, более высокий уровень креатинина, более низкая СОЭ.

2. «Большие акушерские синдромы» – это патология беременности с очевидной генетической предрасположенностью. Полиморфные варианты генов могут играть как роль триггеров заболевания, так и оказывать протективный эффект: среди пациенток с осложненным течением гестации чаще встречаются варианты F13 G103A GG, SLC19A1 T80C CC, IL1 β G+3953A GA, GSTM +/-, GSTP C341T CC, а у пациенток с благоприятными исходами беременности – варианты F13 G103A GA, PLAT C-7351T TT, CYP11B2 G-344A GA, IL1 β G+3953A GG, GSTM +/-del и del/del, GSTP C341T CT. В генезе осложнений беременности большее, чем отдельные полиморфные генотипы, имеет значение сочетание различных генетических вариантов. Компьютерная прогностическая программа “GOS RISK” со специфичностью 78,8% и чувствительностью 70,8% определяет уровень риска осложненного течения беременности с учетом межгенных взаимодействий.

3. НИПС является высокоэффективным скрининговым методом для оценки риска хромосомных анеуплоидий у плода, и может использоваться в качестве теста первой или второй линии. При неинформативном НИПС в 80,1% случаев повторный анализ будет результативным. Неинформативный НИПС (вследствие низкого уровня фетальной фракции) свидетельствует о повышенном риске хромосомных аномалий у плода, в особенности синдрома Эдвардса. При втором

нерезультативном НИПС шансы на получение результата при следующем анализе снижаются, а риск наличия хромосомных аномалий у плода повышается.

4. Низкий уровень фетальной фракции при НИПС ассоциирован с повышенным риском осложненного течения беременности. У пациенток подгрупп 3.2А и 3.2Б (с физиологическим и осложненным течением гестации) этот показатель составил соответственно 9,2(6,8-12,6)% и 7,55(5,17-11)% ($p=0,02$). Имеется положительная корреляция между уровнем фетальной фракции и уровнем β -ХГЧ в 11-13,6 недель беременности и отрицательная корреляция между уровнем фетальной фракции и возрастом пациентки, ее массой тела, ИМТ и количеством беременностей в анамнезе.

5. Среди показателей комплекса пренатальной диагностики 1 триместра для оценки риска осложнений беременности наибольшую ценность представляет показатель PAPP-A, МоМ (у пациенток групп 1.1 и 1.2 он составил 0,848 (0,581-1,22) МоМ и 1,13 (0,795-1,6) МоМ, $p<0,01$). Особенно значительно снижение PAPP-A при высоком риске преэклампсии и ЗВУР 2-3 степени (соответственно 0,794(0,577-1,07) МоМ и 0,641(0,51-1,35) МоМ).

6. Одной из ведущих причин невынашивания беременности, как спорадического, так и привычного, являются геномные aberrации (хромосомные аномалии) эмбриона/плода. Значимую роль играют полиморфные варианты в генах, ответственных за внешний путь свертывания крови и состояние эндотелия (ITGA2, ITGB3, GPVI, NOS3), в гене транспортера фолатов (SLC19A1), генах PAAC (CYP11B2 и ADD1), гене интерлейкина-1 ($IL1\beta$), генах детоксикации и антиоксидантной защиты (GSTM, GSTT, GPX1).

7. Предложенные прогностические модели оценки риска «больших акушерских синдромов» эффективны в прогнозировании осложнений беременности уже в 1 триместре беременности. Использование молекулярно-генетических исследований повышает эффективность прогностических индексов, в частности, чувствительность и специфичность индекса PI_1 составили 83,5% и 89,3% соответственно, индекса $PI_{ПЭ1}$ – 92,2% и 93,8%.

8. Алгоритмы ведения беременности базирующиеся на разработанных нами прогностических моделях «больших акушерских синдромов» являются основой

персонализированного прогнозирования, выбора оптимальных тактических решений и проведения профилактических мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Артифициальные аборты повышают общий риск осложненного течения последующих беременностей и, особенно, риск преждевременных родов, о чем необходимо информировать пациенток во время профилактических гинекологических осмотров.

2. На этапе прегравидарной подготовки целесообразно предложить пациентке молекулярно-генетическое исследование для определения наличия полиморфизмов генов TNF-а, PAI1, PLAT, MTR, MTRR, MTHFR (C677T), MTHFD, IL1b (2 полиморфизма), GSTT, GSTM, GPVI, ITGA2, ITGB3, ACE, AGT, CYP11b2, END1, ESR2, FVII, FXIII, и далее провести компьютерный анализ риска осложнений беременности с помощью программы “GOS RISK”;

3. В 1 триместре беременности после клинико-лабораторного обследования и комплекса пренатальной диагностики необходимо оценить риск «больших акушерских синдромов» и помощью индекса PI или PI₁ (в зависимости от объема проведенных исследований). При определении общего высокого риска, провести оценку риска конкретных осложнений гестации – преэклампсии, ЗВУР 2-3 степени, преждевременных родов, антенатальной гибели плода;

4. Для улучшения перинатальных исходов необходимо использовать предложенный алгоритм ведения беременности, включающий в себя поэтапный расчет прогностических индексов и ряд профилактических мероприятий, которые следует провести при высоком риске определенных «больших акушерских синдромов»;

5. В алгоритм пренатальной диагностики необходимо включить НИПС в качестве теста 2 линии. Целесообразно рекомендовать НИПС пациенткам с высоким риском хромосомных анеуплоидий ($\geq 1:100$) и при отсутствии УЗИ-маркеров хромосомных аномалий, или пациенткам с уровнем риска 1:101-1:1000. Кроме того, целесообразно выполнение НИПС у пациенток, которым в связи с поздней постановкой на учет не был проведен КПД 1 триместра;

6. В случае, если НИПС оказывается не информативным, пациентке рекомендуется повторно сдать биологический материал для проведения НИПС.

Если же и второе исследование оказывается не информативным, предпочтительным является проведение инвазивной пренатальной диагностики, поскольку повторный неинформативный НИПС существенно повышает риск наличия хромосомных анеуплоидий у плода;

7. В связи с высокой вероятностью наличия хромосомных aberrаций у эмбриона при неразвивающейся беременности в 1 триместре abortивный материал следует подвергнуть генетическому исследованию. В наибольшей степени этой цели отвечает ХМА. В дальнейшем, обследование на этапе прекоцепционной подготовки следует скорректировать в зависимости от результатов генетического исследования и согласно предложенному нами алгоритму.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ковалев, В.В. Генетически детерминированные тромбофилии в акушерстве и гинекологии. Методические рекомендации для врачей / В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева. – Екатеринбург: Изд-во Уральского гос. мед. университета, 2015. – 40 с.
2. **Кудрявцева Е.В. Генетические тромбофилии: типичные ошибки и заблуждения в клинической практике / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев // Уральский медицинский журнал. – 2016. – Т.135, №2. – С. 11-13.**
3. **Кудрявцева Е.В. Современные возможности выявления хромосомных аномалий в abortивном материале / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, И.В. Канивец, С.А. Коростелев // Уральский медицинский журнал. – 2016. – №11. – С. 5-8.**
4. Кудрявцева Е.В. Современные возможности выявления хромосомных аномалий в abortивном материале / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, И.В. Канивец, С.А. Коростелев // Сборник трудов III Международного Конгресса «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине». – Новосибирск, 2017. – С. 113-114
5. Кудрявцева Е.В. Генетический анализ abortивного материала: сравнение результатов, полученных при различных методах исследования / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, Н.Н. Потапов, И.В. Канивец // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя». – Москва, 2017. – С.40.

6. Кудрявцева Е.В. Генетический анализ биологического материала при невынашивании беременности: сравнительный анализ стандартного и молекулярного кариотипирования. Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев // Тезисы X общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. – Москва: Изд-во журнала Status Praesens, 2017. – С. 104.
7. Ковалев В.В. Роль молекулярно-генетических факторов в развитии слабости родовой деятельности у первородящих женщин / В.В. Ковалев, Н.М. Миляева, Е.В. Кудрявцева, Т.Б. Третьякова, Н.Е. Рукосуев // Уральский медицинский журнал. – 2017. – Т.155, №11. – С. 7-11.
8. Кудрявцева Е.В. Использование хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике в России / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, И.В. Канивец, Ю.К. Киевская, С.А. Коростелев // Уральский медицинский журнал. – 2017. – Т.155, №11. – С. 12-15.
9. Кудрявцева Е.В. Сравнительный анализ цитогенетического исследования и хромосомного микроматричного анализа биологического материала при невынашивании беременности / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, Н.Н. Потапов, И.В. Канивец, А.В. Антонец, Ф.А. Коновалов, Д.В. Пьянков, С.А. Коростелев // Медицинская генетика. – 2018. – Т.17, №5. – С. 23-27.
10. Kudryavtseva E.V. The experience of using Russian non-invasive prenatal screening (NIPS) [Electronic resource] / E.V. Kudryavtseva, V.V. Kovalev, I.V. Kanivets, J.K. Kievskaya, S.A. Korostelev // ECPM Congress. Poster presentation. Abstract book. – St. Petersburg, 2018. - Abstract ID 730. – Mode of access : <https://www.mcascientificevents.eu/wp-content/uploads/2018/09/ECPM-2018-Abstract-book.pdf> (date of access 23.06.2020)
11. Ковалев В.В. Большие акушерские синдромы: «гордиев узел» генных сетей / В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева, Н.М. Миляева, С.Р. Беломестнов // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №13. – С. 40-47.
12. Киевская Ю.К. Сравнительный обзор методов диагностики хромосомных аномалий у плодов с пороками развития и/или эхографическими маркерами хромосомной патологии / Ю.К. Киевская, И.В. Канивец, Н.В. Шилова, С.А.

Коростелев, Д.В. Пьянков, Е.В. Кудрявцева // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №13. – С. 48-53.

13. Кудрявцева Е.В. Философские, медицинские и юридические аспекты репродуктивной генетики / Е.В. Кудрявцева // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №13. – С. 54-57.

14. Кудрявцева Е.В. Опыт российского неинвазивного пренатального скрининга / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, И.В. Канивец, Ю.К. Киевская, С.А. Коростелев, Д.В. Пьянков // Тезисы V Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» - Санкт-Петербург, 2019. – С. 96.

15. Кудрявцева Е.В. Оценка роли некоторых генов-кандидатов в формировании больших акушерских синдромов / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, И.Д. Терехина, И.Ю. Ваганова // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – №2. – С. 30.2-31.

16. Кудрявцева Е.В. Free-DNA плода: опыт популяционного скрининга хромосомной патологии в России / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, И.В. Каницец, Ю.К. Киевская, С.А. Коростелев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т.18, №3. – С. 46-51.

17. Безукладнова А.А. Факторы риска антенатальной гибели плода / А.А. Безукладнова, И.В. Черевко, Е.В. Кудрявцева // Сборник статей IV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – 2019. – С. 24-29.

18. Терехина И.Д. Оценка роли некоторых генов-кандидатов в формировании больших акушерских синдромов / И.Д. Терехина, И.Ю. Ваганова, Е.В. Кудрявцева // Сборник статей IV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – 2019. – С. 163-169.

19. Kudryavtseva E.V. Comparative analysis of karyotyping and chromosomal microarray analysis for products of conception obtained with miscarriage / E.V. Kudryavtseva // Biochem mol biol J. – 2019. – Vol.5 – P.66.

20. Кудрявцева Е.В. Оценка роли некоторых генов-кандидатов в патофизиологии больших акушерских синдромов / Е.В. Кудрявцева, В.В.

Ковалев, И.В. Угаров, В.В. Дудурич, И.Д. Терebeneина, И.Ю. Ваганова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2019. – Т.16, №4. – С.432-449.

21. Кудрявцева Е.В. Неинвазивный пренатальный тест в России: популяционное исследование / Е.В. Кудрявцева, И.В. Канивец, Ю.К. Киевская, И.И. Баранов, В.В. Ковалев, С.А. Коростелев // Акушерство и гинекология. – 2019. - №12. – С.28-33.

22. Ковалев В.В. Факторы риска антенатальной гибели плода / В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева, С.Р. Беломестнов, Н.М. Миляева, А.А. Безукладнова, И.В. Черевко // Уральский медицинский журнал. – 2019. –Т.183, №15. – С. 5-9.

23. Кудрявцева Е.В. Динамика показателей гемостаза при нормальной и осложненной беременности / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, М.Г. Мхитарян, К.Г. Тихолаз, Л.А. Витебская // Уральский медицинский журнал. – 2019. – Т.183, №15. – С. 10-13.

24. Кудрявцева Е.В. Клинико-anamнестические особенности пациенток при неблагоприятно завершенной гестации / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, А.В. Каюмова, Д.В. Винокурова, Е.З. Карамова, А.С. Фомина // Уральский медицинский журнал. – 2019. –Т.183, №15. – С. 36-42.

25. Кудрявцева Е.В. Неинвазивный пренатальный скрининг: первый опыт Свердловской области / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, Е.Б. Николаева, А.А. Дектярев // Уральский медицинский журнал. – 2019. –Т.183, №15. – С. 78-81

26. Ковалев В.В. Гипертензивные состояния при беременности (учебное пособие) / В.В. Ковалев, И.В. Лаврентьева, Е.В. Кудрявцева. – Екатеринбург: Изд-во Уральского гос. мед. университета, 2019. – 60 с.

27. Ковалев В.В. Пренатальная диагностика состояния плода (учебное пособие) / В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева., И.В. Лаврентьева, Н.М. Миляева, Д.К. Исламиди. - Екатеринбург: Изд-во Уральского гос. мед. университета, 2019. – 62 с.

28. Ковалев В.В. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология / В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева // Акушерство и гинекология. – 2020. №1. – С.26-32.

29. Кудрявцева Е.В. Тромбофилии в акушерстве: от генотипа к фенотипу (учебное пособие) / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев. - Екатеринбург: Изд-во Уральского гос. мед. университета, 2020. – 96 с.

30. Кудрявцева Е.В. Взаимосвязь показателей скрининга 1 триместра с риском осложнений беременности / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, И.И. Баранов, К.С. Вшивцев, Э.В. Арёбьев, Н.Н. Баязитова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. - №1. – С. 38-46.

31. Кудрявцева Е.В. Программа для оценки риска осложнений беременности / Е.В. Кудрявцева, И.В. Угаров. - Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2020615790, зарегистрировано 02 июня 2020 г.

32. Панченко Е.Г. Хромосомный микроматричный анализ абортивного материала / Е.Г. Панченко, И.В. Канивец, И.И. Романова, Ю.К. Киевская, Е.В. Кудрявцева, Д.В. Пьянков, С.А. Коростелев // Медицинская генетика. – 2020. – Т.212, №3. – С. 64-65.

33. Киевская Ю.К. Применение хромосомного микроматричного анализа в клинической практике / Ю.К. Киевская, Н.В. Шилова, И.В. Канивец, Е.В. Кудрявцева, Д.В. Пьянков, С.А. Коростелев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т.19, №3. – С. 117-123.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГП – антенатальная гибель плода

АСК – ацетилсалициловая кислота

ЗВУР – задержка внутриутробного роста плода

ИПД – инвазивная пренатальная диагностика

ЛО – ложно-отрицательный

ЛП – ложно-положительный

МП – микронизированный прогестерон

НИПС – не инвазивный пренатальный скрининг

ПР – преждевременные роды

ПЭ – преэклампсия

ФФ – фетальная фракция

ХА – хромосомные аномалии

ХМА – хромосомный микроматричный анализ