На правах рукописи

АГАЯН РУЗАН АРМЕНОВНА

ИСХОДНЫЙ СОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС КАК ПРЕДИКТОР ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ: ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва– 2023 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент **Андреева Маргарита Дарчоевна**

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета;
Тетруашвили Нана Картлосовна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель 2-го акушерского отделения патологии беременности.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2023 г., на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (http://moniiag.ru) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук
профессор Щукина Наталья Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность исследования

Преждевременные роды (ПР) являются многофакторной проблемой, что предполагает использование мультидисциплинарного подхода, они являются одной из наиболее значимых клинических проблем среди акушеров во всем мире (L. Liu, S. et al., 2015). Частота ПР, составляя около 12-13% в США и 5-9% в других развитых странах, продолжает увеличиваться в России, оставаясь в последние годы (2020-2021 гг.) на уровне 4,5%. К факторам риска спонтанных ПР относят предшествовавшие преждевременные роды, черную расу, болезни периодонта, низкий индекс массы тела (ИМТ) у матери (Доброхотова Ю.Э. и соавт, 2022; Карахалис, Л.Ю, 2021). Короткая шейка матки и повышенный уровень цервикально-влагалищного фетального фибронектина, являются сильными предикторами спонтанных ПР (P. Delorme, et al., 2016; R.L. Goldenberg, et al., 2008).

Поиск предиктора ПР – заветное желание многих исследователей и клиницистов. S. Pizzella et al. (2020) направили свои усилия на оценку визуализации шейки матки методом сканирования в серой шкале (B-mode), проведения Рамановской спектроскопии (Raman spectroscopy) и фото-акустической эндоскопии в свете их преимуществ и недостатков в оценке цервикального ремоделирования. L.S. Petersen et al. (2020) обсуждали концепцию иммунологических часов беременности, включающую синхронизацию и последовательную адаптацию фетального, плацентарного и материнского водителей ритма [L.S. Petersen, et al., 2020]. Авторами обсуждаются доступные доказательства, что ПР являются результатом сбоя иммунной толерантности мать-плод. Соответственно, причинами этого могут быть различные состояния, в том числе и болезни матери. Постнатальное столкновение рожденных раньше срока новорожденных с госпитальной флорой, используемых в терапии устройств, лекарственных препаратов, парентерального питания, перенесенной гипоксией или

гипероксией могут воссоздать некий второй удар воспалительной реакции. В этой связи зрелость ферментных систем плода и новорожденного играет огромную роль в постнатальной его адаптации. Выяснение механизмов, которые влияют на ферментную систему, является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования

Помимо общеизвестных факторов риска неблагоприятных исходов беременности, таких как возраст, этническая принадлежность, социально-экономический статус и ИМТ, особое место отводится поиску новых факторов. Поставленные цели могут быть достигнуты при условии понимания патогенеза многофакторной природы ПР, в том числе и недостатка нутриентов (Тетруашвили Н.К., Громова О.А., 2021). Именно поэтому усилия значительного количества исследователей направлены на поиск маркеров и медиаторов наступления ПР, которые обусловлены гестационными осложнениями.

Цель исследования

Улучшить материнские и перинатальные исходы путем определения корреляции между частотой гестационных осложнений и наиболее значимыми предикторами преждевременных родов с учетом их влияния на мать и плод.

Задачи исследования

1. Выявить наиболее значимые на современном этапе развития акушерской науки предикторы преждевременных родов, с учетом особенностей гинекологического и соматического анамнеза.
2. Определить влияние выявленных предикторов преждевременных родов на репродуктивное здоровье матери и состояние новорожденного.
3. Определить клинико-лабораторные показатели у родильницы и у новорожденного, влияющие на течение послеродового периода у матери и постнатальное развитие ребенка.

4. Определить особенности микробиоты влагалища и ферментного состава крови матери, а также их влияние на состояние новорожденного в зависимости от наличия гестационных осложнений.
5. На основе математического анализа определить связь между гестационными осложнениями и постнатальным развитием ребенка.
6. Создать математическую модель прогнозирования развития преждевременной родовой деятельности у беременных с гестационными осложнениями.

Научная новизна

Впервые проведен многофакторный анализ особенностей гинекологического и соматического анамнезов у женщин с ПР и доказана статистически значимая разница, по сравнению с родившими в срок, в возрасте менархе (p=0,000), объеме менструальной кровопотери (p=0,039), болезненности менструаций (p=0,021), а также в частоте перенесенных инфекционных заболеваний в пубертатном периоде (p=0,000), особенно при экстремально ранних преждевременных родах.

Впервые выявлены особенности микробиоты влагалища у женщин с преждевременными родами, заключающиеся в снижении в ее составе уровня *L. crispatus* при нормальном содержании *L .iners*, что способствует развитию патогенов и нарушает влагалищный биотоп.

Впервые на основе изучения биохимических маркеров доказано, что низкие концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ) с одновременным повышением уровней лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и С-реактивного белка (СРБ) у беременных с гестационными осложнениями являются предиктором преждевременных родов.

Впервые установлена связь низких концентраций щелочной фосфатазы, как предиктора преждевременных родов, с железодефицитной анемией и дефицитом магния. Рассчитанный дефицит Mg у родильниц с ПР составил в сроке родов $22\text{-}27^{+6}$ - 15,6%; $28\text{-}33^{+6}$ – 10,6% и в сроке $34\text{-}36^{+6}$ – 11,8%.

Впервые проведенное сравнение ферментных систем у матерей и новорожденных, родившихся преждевременно, показало возможность тестирования неблагополучия в состоянии ферментной системы новорожденного на основе исследования уровня ЩФ у матери.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определено значимое повышение частоты заболеваний ЖКТ (p=0,005) среди матерей, родивших преждевременно, в 5,7 раза чаще диагностируемые у них болезни периодонта, статистически более высокую частоту бесплодия (p=0,003), ИППП (p=0,039) и БВ (p=0,000), что у данной когорты пациенток требует проведения прегравидарной специфической терапии, направленной на коррекцию микробиоты влагалища.

У родивших преждевременно течение беременности чаще осложнялось БВ (p=0,001), причиной которого являлись полимикробные ассоциации: достоверно чаще у беременных с ПР выделены *Gardnerella vag*. (p=0,024) и *Atopobium vag.* (0,001), способствующие повышению pH влагалищного отделяемого и способствующие внутриутробному инфицированию, что определяет необходимость назначения лактобактерий во время беременности.

Для родильниц с ПР, на фоне гестационных осложнений, характерно достоверное снижение концентрации ИЛ-1β при p=0,002 (сочетающееся с ВУИ и СЗРП) и коррелирующее с уровнем СРБ (R= -0,336), а также более высокая концентрация ИЛ-6 (способствующая сокращению мышц матки и развитию преждевременной родовой деятельности).

Методология и методы исследования

Исследование проведено в 2016-2020 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор С.Н. Алексеенко), в ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ КК (главный врач С.А. Габриэль). Проводимая работа соответствовала научным исследованиям кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ

«Региональные аспекты здоровья семьи жителей Краснодарского края» (2015-2019 г.г), регистрационный номер НИОКР АААА-А16-116022610067-6 от 26.02.2016. В соответствии с критериями включения/исключения отобраны 71 родильница, составившие 1 группу (n=36) со срочными родами и 2 (n=35) с ПР, рожденные ими дети: I группа (n=36) - дети, рожденные в срок и II группа (n=40), рожденные преждевременно.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Уровень концентрации ЩФ у родильниц с гестационными осложнениями, характерный для ПР, ассоциируется с анемией (в 3,8 раза чаще у родильниц с ПР, p=0,000), уровнем Fe (достоверно ниже у родильниц с ПР, p=0,018) и уровнем Mg (достоверно ниже у родильниц с ПР, p=0,000), что подразумевает назначение поликомплексов витаминов и микронутриентов.

2. Для доношенной беременности характерна умеренная корреляция между Mg-Fe (R= 0,442) и Mg-ЛПВП (R=0,415). При ПР концентрация Mg коррелировала с показателем ЛПНП/ЛПВП (R=0,350). Снижение Mg, характерное для ПР при достоверной корреляции между группами (p=0,000), происходит параллельно с повышением Х-ЛПНП. Низкая концентрация Mg может служить маркером ПР.

3. Статистически достоверное понижение концентрации $Ca^{иониз}$ при ПР (p=0,000) ассоциируется с высокой частотой артериальной гипертензии (в 1 группе у 8,33% и во 2 группе у 34,29%), преэклампсии (у 11,43% только при ПР).

4. Создание математических моделей прогнозирования преждевременных родов способствует выбору тактики на прегравидарном этапе у пациенток с преждевременными родами в анамнезе и формированию групп высокого риска, угрожаемых по развитию преждевременной родовой деятельности с учетом имеющихся болезней периодонта, инфекций мочеполовых путей, заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также проведению программ по реабилитации после ПР.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность результатов подтверждается количеством включенных пациенток (71 родильница, а также 76 новорожденных), использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считали статистически достоверными при значении $p<0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в работе, закономерно вытекают из результатов исследования, подтверждая положения, выносимые на защиту.

Апробация работы

Основные результаты исследования представлены на: IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств, г. Астрахань, 24-26 октября 2019 г.; XIII региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя», г. Казань, 29-30 июня 2020. Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России 19.05.2021 г., протокол №17.

Личный вклад автора в проведение исследования

Автор самостоятельно провел отбор родильниц по критериям включения/исключения, сбор анамнеза, оценку клинической картины ПР, биохимических, иммунологических показателей, концентрации витаминов и микронутриентов. Проведено сравнение ферментных систем у родильниц с преждевременными родами и родами в срок, а также с ферментной системой их новорожденных детей. Все результаты были обработаны, внесены автором в базу данных, с последующей статистической обработкой и описанием результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология, конкретно пунктам 2, 3, 4, 6 паспорта специальности.

Реализация и внедрение результатов работы в практику

Результаты внедрены в практическую работу ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК, в работу профильных кафедр ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России, что подтверждено актами внедрения.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, 4 из них в журналах из перечня ВАК, имеется свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 30 таблицами и 75 рисунками, 1 диаграммой. Библиография представлена 177 научными литературными источниками: 43 на русском и 134 на английском языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На первом этапе проанализировано 256 историй беременных из 823 (за 2016-2018 г.г.), родивших преждевременно в сроке 22^{0}-27^{+6} недель, что составило 31,1%. На втором этапе проспективно проведено клинико-лабораторное исследование у 84 родильниц, из числа которых в соответствии с критериями включения/исключения были отобраны 71 родильница: 1 группа, 36 пациенток со срочными родами и 2 группа, 35 родильниц с преждевременными родами, которые в зависимости от срока родоразрешения были разделены на три подгруппы: 2 «А» подгруппа (n=3) - ПР 22^{0}-27^{+6} недель, 2 «В» подгруппа (n=21) - ПР 28^{0}-33^{+6} недели (объединив родивших в сроки 28^{0}-31^{+6} и 32^{0}-33^{+6}

недель) и 2 «С» подгруппа (n=11) - ПР в 34^{0}-36^{+6} недель беременности. Обследованы новорожденные, составившие: I группу (n=36) - дети, рожденные в срок и II группу (n=40), рожденные преждевременно. Родильницы и дети были обследованы: при интактном плодном пузыре определены штаммы лактобактерий в цервикальном канале и возбудители бактериального вагиноза – *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. После родов в сыворотке крови определен биохимический профиль, витамины и микронутриенты, проведено исследование цитокинов. Проведена оценка новорожденных по шкале АПГАР, оценены масса, рост, проведено биохимическое исследование крови пуповины у детей. На третьем этапе проведена оценка выявленных ретроспективно и проспективно факторов риска гестационных осложнений в зависимости от имеющихся соматических заболеваний матери, осложнений беременности и состояния плода, которые легли в основу создания математической модели, направленной на выявление на прегравидарном этапе пациенток, угрожаемых по развитию гестационных осложнений, в том числе ПР (Рисунок 1). Статистический анализ проведен в среде пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения: родильницы 18-45 лет, родившие в срок или преждевременно; родильницы с интактным плодным пузырем; родильницы

способные, по мнению исследователя, выполнять условия протокола; родильницы, подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии исключения: пациентки младше 18 лет и старше 45 лет; родильницы, поступившие с излившимися околоплодными водами; пациентки, страдающие онкологическими, аутоиммунными заболеваниями, с декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями, инфицированные вирусом иммунодефицита, имеющие инфекции, передаваемые половым путем; пациентки с хромосомными аномалиями и врожденными пороками развития плода, требующими прерывания беременности; отсутствие добровольного информированного согласия.

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350069 г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4) №58 от 11 декабря 2017 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами выявлено, что родильницы с ПР достоверно старше (p=0,038). В 1 группе коэффициент корреляции был умеренный между возрастом и беременностью R=0,456; возрастом и родами R=0,610; и сильный между беременностью и родами R=0,795. Во 2 группе выявлена умеренная корреляция между возрастом и родами (R=0,446), сильная между беременностью и родами (R=0,864).

Особые отличия между группами выявлены нами в показателях возраста менархе (p=0,000), длительности менструации (p=0,000) и длительности МЦ (p=0,000) (см. табл. 1).

Таблица 1 – Менструальная функция в обеих группах исследования

Показатели менструации	1 группа, n=36 M±m Me [25,0%;75,0%]	2 группа, n=35 M±m Me [25,0%;75,0%]	p=
Менархе (лет)	12,52±0,77 12,0 [12,0;13,0]	11,31±0,79 11,0 [11,0;12,0]	0,000

Длительность (дни)	5,58±1,2 6,0 [5,0;6,0]	4,25±1,26 4,0 [3,0;5,0]	0,000
МЦ (дни)	29,16±1,44 29,0 [28,0;30,0]	27,71±3,46 26,0 [25,0;31,0]	0,000

Анализ этих же показателей среди пациенток с ПР в подгруппах отличий не выявил.

Значимая разница выявлена между группами в количестве теряемой крови во время менструации: в 1,9 раза чаще обильные менструации были во 2 группе (p=0,039). Среди родильниц с ПР обильные менструации чаще были у родивших в 22-27^{+6} (2«А» подгруппа) при отсутствии статистической разницы с другими подгруппами родильниц. Имелись отличия в частоте болезненных менструаций (p=0,021): во 2 группе болезненные менструации чаще были при родоразрешении в сроке 28-33^{+6} (55,0%) и 34-36^{+6} (63,64%), без статистической разницы между подгруппами.

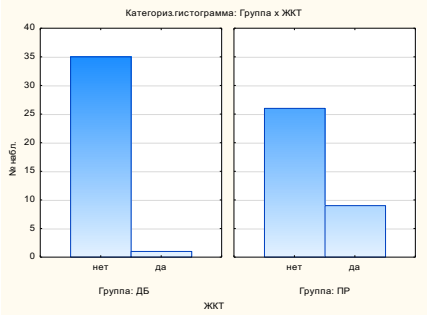
Выявлены статистически достоверные отличия в частоте перенесенных инфекций в пубертатный период, p=0,000 (см. табл. 2), при этом в сроке родоразрешения 22-27^{+6} этот показатель был 100%, между подгруппами имеются различия, связанные линейной корреляцией со сроком гестации.

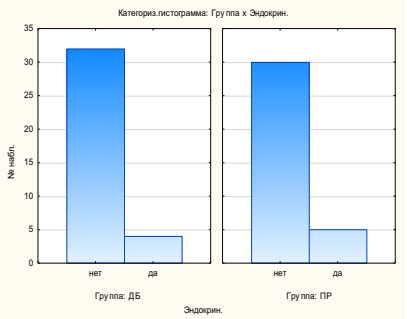
Таблица 2 – Частота перенесенных инфекционных заболеваний в 1 и 2 группах в препубертатный и пубертатный периоды

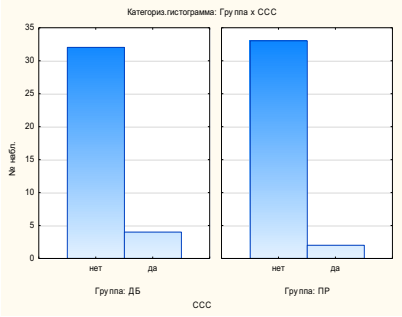
Заболевание	1 группа, n=36		2 группа, n=35	
	абс	%	абс	%
ОРВИ	3	8,3	16	45,7
Корь	1	2,8	2	5,7
Коревая краснуха	3	8,3	5	14,3
Ветряная оспа	1	2,8	1	2,9
Эпидпаротит	1	2,8	1	2,9

Экстрагенитальные заболевания значимо чаще встречались среди родильницы с ПР (p=0,015), особенно у родивших в 28-33^{+6} недель (76,19%) при отсутствии достоверных различий между подгруппами. Достоверно чаще во 2

группе были заболевания ЖКТ (p=0,005), инфекции мочеполовой системы (p=0,003), чаще у родивших в 28-33^{+6} недель (Рисунок 2). При высоком уровне заболеваемости ЖКТ, выявлено, что болезни периодонта в 5,7 раза чаще были у родильниц с ПР.







ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 2– Заболевания ЖКТ (абс), эндокринной системы (абс) и ССС (абс) в клинических группах.

Из гинекологических заболеваний у родильниц с ПР чаще в анамнезе были воспалительные заболевания: ИППП (p=0,039), которые ассоциировались с повышенным инфекционным фоном и ВЗОМТ. Бактериальный вагиноз (p=0,000), пролиферативные заболевания репродуктивной системы (миома матки, эндометриоз), при p=0,009 и бесплодие (p=0, 003) (см. табл. 3).

Таблица 3 - Частота гинекологических заболеваний в группах исследования

Патология	1 группа, n=36		2 группа, n=35	
	абс	%	абс	%
Бесплодие	3	8,33	13	37,14*
ВЗОМТ	9	25,0	16	45,71
ИППП	9	25,0	17	48,57**
Миома и эндометриоз	2	5,56	10	28,57^^
Бактериальный вагиноз	7	19,44	22	62,86^

Примечание. p=0,003 - *; p=0,039 - **; p=0,000 - ^; p=0,009 - ^^

Повышенный инфекционный фон в группе родильниц с ПР, с преимущественным поражением периодонта, почек, заболеваниями ЖКТ и воспалениями влагалища (ИППП) и эндометрия (ВЗОМТ), наличием БВ в анамнезе, характеризуют преморбидный фон, на котором наступила беременность и реализовалась, в том числе, в ПР.

ПР часто были у родильниц как с первыми (45,71%), так и вторыми (37,14%) родами, при родах в срок это преимущественно были первые роды (58,33%). Имелись отличия между группами: во 2 группе были и четвертые (5,71%), и пятые (2,86%) роды, что не было характерно для 1 группы. Статистическая разница между группами несущественная, но просматриваемая стратегия частоты родов во 2 группе подтверждает неблагоприятный анамнез и реализацию детородной функции увеличением числа родов. Течение беременности у родильниц с ПР значимо чаще осложнялось её прерыванием как в I триместре (p=0,006), так и во II-ом (p=0,021). Чаще они были родоразрешены путем операции кесарева сечения (рис. 3). Выбор способа родоразрешения коррелировал с возрастом менархе (R=0,398), количеством околоплодных вод (R= -0,342) и длительностью безводного промежутка (R= -0,917). Необходимо при этом отметить, что многоводие и, соответственно, риски внутриутробного инфицирования, присущи только беременным с ПР.

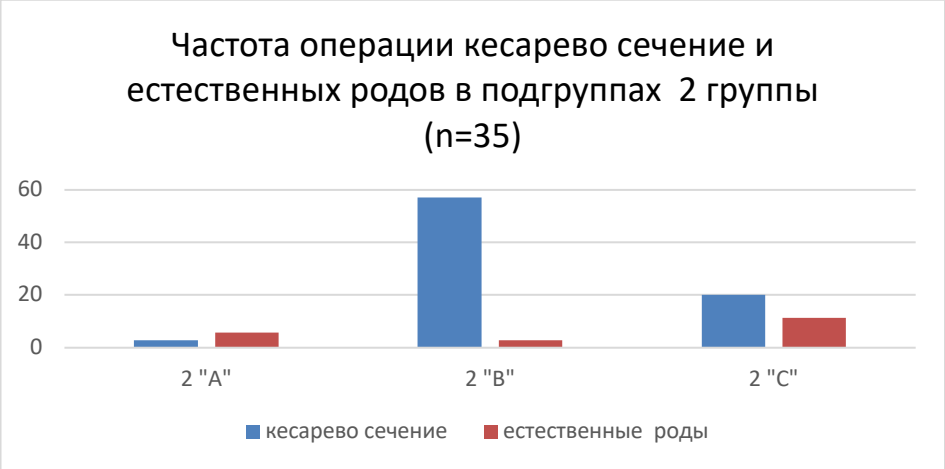


Рисунок 3 – Частота естественных родов и операций кесарева сечения во 2 группе (в подгруппах 2«А», 2«В», 2«С»)

Во время настоящей беременности ОРВИ в 1,4 раза чаще встречались во 2 группе, без статистической разницы (p=0,193). Среди экстрагенитальных заболеваний значимо чаще во 2 группе встречалась анемия у 62,86% (p=0,000) и гипертоническая болезнь у 34,29% (p=0,006), на фоне которой во 2 группе выше была частота преэклампсии: у 11,43% (p=0,036), отсутствовавшая в 1 группе. Во 2 группе ГБ чаще (42,86%) встречалась при сроке родоразрешения 28-33^{+6} недель без значимой разницы между подгруппами, как и анемия (66,67%), различия в частоте которой между подгруппами были слабые и недостоверные. ГСД чаще встречался во 2 группе (8,57%), чем в 1-ой (5,56%). Значимая разница между частотой ИМВП между группами отсутствовала (p=0,210), но в 1,9 раза чаще она встречалась во 2 группе, особенно при сроке родоразрешения 34-36^{+6} недель с различиями между подгруппами (p=0,054) (см. табл. 4).

Таблица 4 – Экстрагенитальные заболевания и осложнения беременности в группах

Заболевание	1 группа, n=36		2 группа, n=35		p=
	абс.	%	абс.	%	
ГБ	3	8,33	12	34,29	0,006
Анемия	6	16,67	22	62,86	0,000
ГСД	2	5,56	3	8,57	0,619
ПЭ	0	0	4	11,43	0,036

Анализ микробиоты влагалища, которая зависит по всей видимости от болезней периодонта, что согласуется с данными научной литературы, показал, что среди родильниц с ПР статистически достоверно чаще был выявлен БВ (p=0,001): у 16,67% в 1 группе и у 51,43% во 2-ой. Чаще, но не достоверно, ВВК (p=0,350): у 16,67% в 1 группе и у 25,71% во 2-ой (Таблица 5).

Таблица 5 – Вульво-вагинальные инфекции на фоне настоящей беременности

Инфекция	1 группа, n=36		2 группа, n=35		p=
	абс.	%	абс.	%	
БВ	6	16,67	18	51,43	0,001
ВВК	6	16,67	9	25,71	0,350

БВ сопровождается снижением числа лактобактерий, при их недостатке происходит манифестация инфекции, что ведет к внутриутробному инфицированию. В группе с ПР достоверно чаще выделяли *Gardnerella vaginae:* в 1 группе у 13,89% и во 2-ой у 37,14% (p=0,024); *Atopobium vaginae:* в 1 группе у 13,89% и во 2-ой у 48,57% (p=0,001), что способствовало повышению pH влагалищного отделяемого и повышало риски инфицирования.

Мы определили, что имеется достоверная разница в частоте выделения *L. crispatus* (p=0,009): в 1 группе у 80,56% и во 2-ой у 51,43% (Таблица 6), которая относится к перекись-продуцирующим ЛБ. Более высокий уровень *L. crispatus* при практически равном содержании *L. iners* в обеих группах (p=0,280), препятствует развитию патогенов, что отличало 1 группу от 2-ой и способствовало донашиванию беременности. *L. iners* влияют на локальный иммунитет, повышая вероятность инфицирования плода, а повышенный уровень *L. crispatus* мы можем расценить как положительный признак.

Таблица 6– Число беременных (абсолютные цифры и %) обеих групп с выявленными ЛБ

Вид ЛБ	1 группа, n=36		2 группа, n=35		p=
	абс.	%	абс.	%	
L. crispatus	29	80,56	18	51,43	0,009
L. iners	19	52,78	14	40,0	0,280

Анализ биохимических показателей, являющихся маркерами заболеваний ЖКТ представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Биохимические показатели матерей в 1 и 2 клинических группах при родоразрешении

Биохимические показатели матерей	1 группа, n=36 M±m Me [25,0%;75,0%]	2 группа, n=35 M±m Me [25,0%;75,0%]	p=
ЛДГ, Ед/л	244,53±92,14 205,5 [181,0;263,0]	324,9±239,25 282,0 [214,0;317,0]	0,030
ЩФ, Ед/л	182,5±79,99 170,5 [133,0;190,0]	113,12±41,82 106,0 [81,0;136,0]	0,000

Глюкоза, ммоль/л	4,76±0,23 4,8 [4,6;4,9]	5,18±0,19 5,2 [5,0;5,3]	0,000
Х-ЛПНП, ммоль/л	1,68±0,34 1,66 [1,47;1,94]	3,13±0,53 3,1 [2,7;3,7]	0,000
ЛПНП/ЛПВП	1,15±0,39 1,13 [0,82;1,44]	2,36±0,94 2,1 [1,5;3,03]	0,000
СРБ, г/л	4,01±0,94 4,12 [3,6;4,8]	5,4±0,53 5,4 [4,99;5,8]	0,000

Из целого ряда показателей, значимая разница выявлена только между уровнями ЩФ (p=0,000), СРБ (p=0,000), Х-ЛПНП (p=0,000), ЛПНП/ЛПВП (p=0,000), глюкозы (p=0,000) и ЛДГ (p=0,030). Повышенный уровень ЛДГ характеризует наличие гипоксии как у мамы, так и у плода (A. Kaiglova, et al., 2000), что может способствовать ПР. У родильниц с ПР выявлена отрицательная умеренная корреляция между ЛПНП и СРБ (R= -0,482), соотношением ЛПНП/ЛПВП и ЛПНП (R=0,483) и сильная между ЛПНП/ЛПВП и ЛПВП (R= -0,862). Уровень ЩФ во 2 группе был значимо ниже, чем в 1-ой, (p=0,000), что может служить критерием наличия ФПН, сопутствовать ПЭ, ПР, гипотиреозу и анемии (А.В. Витебская, и соавт, 2017). При проведении корреляционного анализа в 1 группе уровень ЩФ умеренно коррелировал с длительностью менструации (R=0,409) и МЦ (R=0,379). Во 2 группе уровень ЩФ умеренно коррелировал с альфа 1 антитрипсин (R=0,486) и с пепсиноген 2 (R= -0,375). При отсутствии отличий между 1 и 2 группами в уровне пепсиногенов у родильниц, при ПР обнаружена умеренная корреляция у мам между пепсиноген 1 и 2 (R=0,610), пепсиноген 1 и АЛТ (R=0,499), АЛТ и АСТ (R=0,711). ЛДГ и АСТ (R=0,518), мочевиной и АСТ (R= -0,468), мочевиной и АЛТ (R= -0,594). Повышение СРБ затрудняет проведение родовозбуждения (М.Х. Афанасьева, и соавт., 2016), что увеличивает частоту оперативного родоразрешения, которая во 2 группе составила 71,43%. Метод родоразрешения во 2 группе умеренно коррелировал с возрастом менархе

(R=0,398), сроком беременности (R= -0,32), количеством околоплодных вод (R= -0,342), длительностью безводного промежутка (R= -0,917).

Рассматривая системный воспалительный ответ как один из механизмов ПР, мы изучили изменение уровня провоспалительных и воспалительных цитокинов. ИЛ-1β, как провоспалительный цитокин, участвует в развитии воспаления, формирует противоинфекционный иммунитет к грибам рода Candida и отдельным внутриклеточным бактериям, между 1 и 2 группами выявлено статистическое отличие в уровне ИЛ-1β (p=0,002) и ИЛ-6 (p=0,000). При хронической фетоплацентарной недостаточности, сочетающейся с ВУИ и СЗРП, уровень концентрации ИЛ-1β более низкий, что характерно для ПР и соответствует исследованиям (Колесникова, Е.В., 2013). ИЛ-6 обеспечивает сокращение мышц, повышаясь при ПР: во 2 группе ИЛ-6 составил 10,48(6,56) пг/мл, что выше в 2,8 раза, чем в 1 группе (Таблица 8).

Одним из компонентов родов является воспаление, которое ассоциируется с активацией иммунного ответа и повышением СРБ и ЛДГ, характерным для преждевременных родов: выявлена отрицательная корреляция между СРБ и ИЛ-1β (R= -0,336), последний участвует в формировании противоинфекционного иммунитета и его уровень статистически достоверно выше в 1 группе (p=0,002). Низкий уровень ИЛ-1β, характерный для 2 группы, коррелирует с патологией плода - хФПН, ВУИ и ЗРП.

Таблица 8 – Уровень цитокинов у родильниц в 1 и 2 клинических группах

Уровень цитокинов у родильниц	1 группа, n=36 M±m Me [25,0%;75,0%]	2 группа, n=35 M±m Me [25,0%;75,0%]	p=
ИЛ-1β, пг/мл	17,04±5,87 17,95 [11,99;21,90]	11,06±8,19 10,1 [2,93;19,6]	0,002
ИЛ-6, пг/мл	3,74±2,39 2,98 [1,78;5,35]	10,48±6,56 9,6 [3,9;17,1]	0,000

Снижение уровня ЩФ, характерное для родильниц с ПР, ассоциируют с наличием анемии и уровнем Fe, а также уровнем Mg. Между группами имеется статистически достоверная разница в уровне Fe (p=0,018), Mg (p=0,000), а также $Ca^{иониз}$ (p=0,000). Среди родильниц 1 группы анемия была в 3,8 раза реже (16,67%), чем во 2-ой (62,86%). Последствиями железодефицитной анемии являются ПР, хроническая плацентарная недостаточность, ЗРП и др. Дефицит магния у 85% способствует прерыванию беременности. Между группами родильниц, родившими в срок и преждевременно, имеется достверная разница в его уровне (p=0,000). Расчитанный нами дефицит магния во 2 группе в подгруппах составил: 2«А» - 15,6%; 2«В» - 10,6%; 2«С» - 11,8%, при p=1,0. Корреляционные связи имеются между количеством Fe и Mg в 1 группе при нормальных показателях микронутриентов, что объясняется приемом витаминно-минеральных комплексов в группе с доношенной беременностью, R=0,442. Выявлена отрицательная корреляция между Mg и ИЛ-1β (R= -0,511), Mg и ЛДГ (R= -0,486), Mg и АСТ (R= -0,365). Mg коррелировал в 1 группе также с ЛПВП (R=0,415), которые совместно влияют на развитие сердечно-сосудистой патологии. В группе родильниц с ПР уровень Mg коррелировал с показателем ЛПНП/ЛПВП (R=0,350). Таким образом, низкий уровень Mg, высокие показатели ЛПНП/ЛПВП и Х-ЛПНП, можно рассматривать как маркеры ПР.

Понижение кальция, характерное для ПР (p=0,000), ассоциируется с артериальной гипертензией, которая во время настоящей беременности была чаще во 2 группе (в 1 группе у 8,33% и во 2 группе у 34,29%), преэклампсия была у 11,43% только во 2 группе. Через пуповину кальций воздействует и на скелет, и на рост мозга у плода. В обеих группах имелась корреляция уровня $Ca^{иониз}$ и показателя числа лейкоцитов в мазке влагалищного отделяемого, которая была выше при ПР: в 1 группе R=0,360 и во 2 группе R=0,552.

Проведенное сравнение состояния новорожденных обеих групп показало, что для ПР характерно наличие СДР у 82,5%; пневмонии у 50,0%; ПП ЦНС у 50,0%. Значимо ниже при ПР показатели по шкале АПГАР, а нам

известно, что при АПГАР ниже 7 баллов, новорожденным по данным исследований J. Nakajima et al. (2018) требовалась искусственная вентиляция легких, которая коррелировала с уровнем ферментов, что подтверждается нашим исследованием.

Определена разница в показателях трансаминаз между доношенными и недоношенными новорожденными, для последних характерен стабильно низкий уровень АЛТ и стабильно высокий АСТ с высокой ЛДГ, что характеризует возможные полиорганные нарушения за счет утечки внутриклеточных энзимов в кровоток плода. ПР сопровождаются у детей снижением амилазы, пепсиноген I, пепсиноген II, которые определяются в статистически меньшей концентрации, чем у доношенных детей, что, скорее всего, связано с незрелостью гландулоцитов желез желудка, поджелудочной железы и слюнных желез. Это ведет к нарушениям расщепления компонентов пищи в ЖКТ, и проявляется метеоризмом, урчанием, болью и требует ферментотерапии с первых минут рождения для профилактики этих состояний. Сравнение ферментных систем мам и новорожденных показало, что между родильницами двух групп имеются отличия в уровне ЩФ. Таким образом, ЩФ родильниц, может быть использована как маркер неблагополучия ферментной системы новорожденного. Ее повышение отмечается к концу беременности, а снижение характеризует наличие ФПН, что может сопутствовать преэклампсии, преждевременным родам и анемии.

Полученные нами данные легли в основу создания математической прогностической модели «Прогнозирование срока родов в зависимости от гестационных осложнений методами опорных векторов и нейронных сетей», представленной на рисунках 4 и 5.

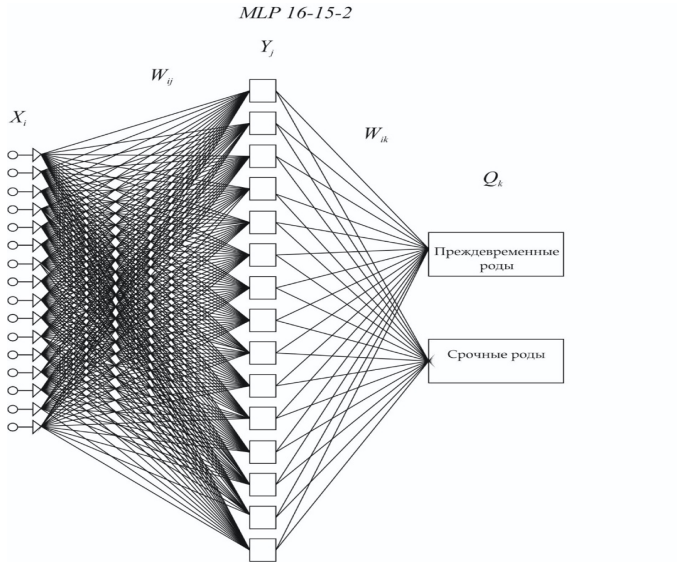


Рисунок 4 - Графическое представление топологии выбранной сети MLP 16-15-2

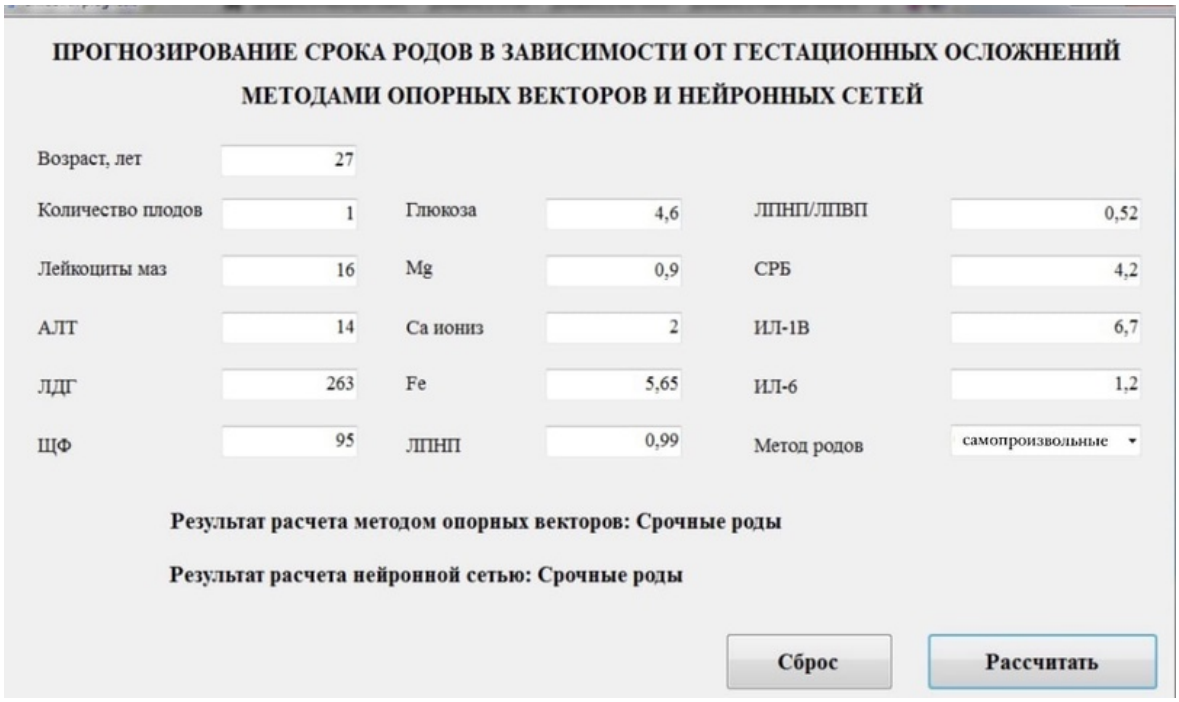


Рисунок 5 - Прогнозирование срока родов в зависимости от гестационных осложнений

Способ апробирован на 27 беременных, имеющих в анамнезе преждевременное прерывание беременности, у которых в 100% спрогнозированы были ПР. Внедрение данного способа в реальную клиническую практику способствовало пролонгированию беременности до 34 недель и более у пациенток с ПР в анамнезе путем дополнительного обследования у гастроэнтеролога,

нефролога и стоматолога. Из 27 беременных предыдущие роды были ЭРПР (были) у 18,5%, ранние ПР у 11,1% и ПР у 7,4%. У 63,0% были поздние ПР. Таким образом, снижение числа ОРПР составило 18,5% и ранних ПР 11,1%.

Это способствовало разработке программы, направленной на превентивную санацию заболеваний ЖКТ, периодонта и мочевыделительной системы на прегравидарном этапе у планирующих беременность с ПР в анамнезе. У 37 таких пациенток прегравидарная подготовка привела к отсутствию угрозы прерывания беременности в I и II триместрах и донашиванию беременности до 32 недель и более в 100%.

ВЫВОДЫ

1. Значимыми предикторами преждевременных родов являются возраст менархе (p=0,000), объем менструальной кровопотери (p=0,039), болезненность менструаций (p=0,021), частота инфекций в пубертате (p=0,000), особенно у родильниц в сроке 22-27^{+6} недель (100%), низкие показатели ЩФ у родильниц с ПР (p=0,000) и их детей (p=0,017).
2. Звеном патогенеза преждевременных родов являются заболевания ЖКТ у беременной, встречавшиеся у родивших преждевременно в 9 раз чаще (p=0,005). Повышение ЛДГ и СРБ на фоне низкого уровня ЩФ является предиктором преждевременных родов и сопровождается повышением липопротеинов плазмы крови (Х-ЛПНП и ЛПНП/ЛПВП), как факторов риска заболеваний ССС. Недоношенные дети при рождении имеют низкую оценку состояния по шкале Апгар (p=0,000), что связано с незрелостью сердечно-сосудистой и дыхательной систем и вызывает необходимость проведения искусственной вентиляции легких. Также у недоношенных детей снижены уровни гидролаз, как свидетельство незрелости желез пищеварительной системы.
3. У родильниц с ПР низкие концентрации ЩФ ассоциируются с анемией (в 3,8 раза чаще, чем у родивших в срок, p=0,000), низкими уровнями Fe

(p=0,018) и Mg (p=0,000), снижением уровня $Ca^{иониз}$ (p=0,000). Уровень Mg в динамике беременности снижается с 22-27 недель до 34-36 недель в 1,3 раза. Это является факторами риска для течения послеродового периода у матери, влияет на постнатальное развитие ребенка и требует коррекции.

4. Число родильниц со штаммом *L. crispatus*, препятствующего патогенам и способствующего донашиванию беременности, статистически ниже при ПР (p=0,009), что сопровождается более высоким уровнем *Atopobium vaginae* (p=0,001) и *Gardnerella vaginae* (0,024) и умеренно коррелирует при ПР с уровнем ЩФ (R=0,372) и повышенным уровнем пепсиногена II у рожденных ими детей (R=0,415).
5. Корреляционные связи уровней ферментов при своевременных родах между родильницами и новорожденными характеризуются высокой корреляцией между АЛТ и АСТ (R=0,733), умеренной между АЛТ и ЛДГ (R=0,654). Корреляция между родильницами и новорожденными при преждевременных родах ниже между АЛТ и АСТ (R=0,469), выше между ЛДГ и АСТ (R=0,824), умеренные между ЛДГ и липазой (R=0,614) и АСТ и липазой (R=0,547). Имеется достоверное отличие между парами родильница-новорожденный по уровню ЩФ (p=0,000), что можно считать маркером неблагополучия в состоянии ферментной системы недоношенного новорожденного и требует своевременной коррекции.
6. Созданная и внедренная в реальную клиническую практику прогностическая математическая модель, способствовала снижению экстремально ранних преждевременных родов на 18,5% и ранних преждевременных родов на 11,1% от их числа в популяции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью реабилитации родильниц с ПР в послеродовом периоде необходимы консультации смежных специалистов: гастроэнтеролог,

уролог/нефролог, стоматолог и определение печеночных ферментов, а также назначение витаминно-минеральных комплексов, содержащих энтеросгель, железо, магний, кальций.

2. На прегравидарном этапе и у беременных с ПР в анамнезе необходимо проведение консультаций гастроэнтеролога, нефролога/уролога, стоматолога, а также определение уровня ЩФ, железа, магния, кальция ионизированного.
3. Подготовка на прегравидарном этапе пациенток с угрозой ПР и/или имевших ПР в анамнезе, должна включать терапию энтеросгелем, гепатопротекторами, витаминно-минеральными комплексами, включающими магний, железо и кальций.
4. На прегравидарном этапе и у беременных с ПР в анамнезе необходимо определение штаммов лактобактерий и при снижении уровня *L. crispatus* назначать соответствующие препараты как перорально, так и интравагинально.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Андреева М.Д. Ферментативная активность плода и микробиота влагалища при преждевременных родах / М.Д. Андреева, Р.А. Агаян // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. – 2021. – Т.9. – №1. – С.26–31 (**Перечень ВАК РФ**)
2. Андреева М.Д. Мультидисциплинарный подход к проблеме преждевременных родов / М.Д. Андреева, Р.А. Агаян, А.Н. Ахиджак // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15. – №4. – С.351–360 (**Перечень ВАК РФ**).
3. Тузлуков И.И. Разрыв промежности и эпизиотомия. Медико-социальные аспекты / И.И. Тузлуков, М.С. Коваленко, Н.В. Наумова, Р.А. Агаян, М. Абдель Наби Х. // Наука молодых. – 2019.– Т.7. – №2. – С.255–260. (**перечень ВАК РФ**)
4. Тазина Т.В. Яичниковая беременность / Т.В. Тазина, О.С. Алешкина,

Р.А. Агаян // Акушерство и гинекология. – 2020. №5. – С.186–190. (**Перечень ВАК РФ, Scopus**).

5. Андреева М.Д. Воспалительные маркеры и их влияние на уровень гидролаз пуповинной крови плодов в разные сроки гестации / М.Д. Андреева, Р.А. Агаян // Тезисы XIII Регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя» (29-30 июня 2020 года, г. Казань). – С. 6-7
6. Андреева М.Д. Влияние осложнений гестации на здоровье новорожденных / М.Д. Андреева, Р.А. Агаян, Г.А. Пенжоян // Тезисы XIII Регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя» (29-30 июня 2020 года, г. Казань). – С. 7-8
7. Акиньшина В.А. Прогнозирование срока родов в зависимости от гестационных осложнений методом нейронных сетей / В.А. Акиньшина, Р.А. Агаян, М.Д. Андреева, А.А. Халафян // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021661802 15.07.2021, заявка №2021661802 от 08.07.2021