

Жолондзиовская Оксана Эдуардовна

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ
У ЮНЫХ ПЕРВОРОДЯЩИХ**

3.1.4. — Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в научном отделении антенатальной охраны плода Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент
кандидат медицинских наук, доцент

Путилова Наталья Викторовна
Третьякова Татьяна Борисовна

Официальные оппоненты:

Елгина Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой, профессор

Андреева Вера Олеговна – доктор медицинских наук, доцент, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, акушерско-гинекологический отдел, главный научный сотрудник

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022 г. в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.010.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: г. Челябинск, ул. Воровского, 64

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <http://www.chelsma.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Учёный секретарь
объединенного диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Казачкова Элла Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Подростковая беременность сегодня является крайне актуальной проблемой, так как вынашивание беременности в юном возрасте является серьезным испытанием. Ежегодно в развивающихся странах - около 21 миллиона случаев беременности среди девочек-подростков в возрасте 15–19 лет, и 12 миллионов из них заканчивается родами (Можейко Л.Ф., Рунец У.Ф. Медицинские и социальные аспекты беременности и родов у юных первородящих женщин. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2020. № 2. С. 155-160) [1, 3].

Ранняя беременность, как правило, возникает у подростков из неблагоприятных социально-экономических групп населения, имеющих многочисленные факторы риска высокой заболеваемости и поздно и неохотно обращающихся за медицинской помощью (Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Колтунов И.Е. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве. Проблемы репродукции. 2017. №6. С. 60–65). Данные отечественных и зарубежных авторов противоречивы насколько благоприятно протекает беременность, роды и послеродовой период у несовершеннолетних. Большинство исследователей указывает на то, что у несовершеннолетних гораздо чаще встречаются такие осложнения беременности, как угроза прерывания, преэклампсия, анемия, хроническая плацентарная недостаточность; а в родах — несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, гипоксия плода и асфиксия новорожденного, гипотонические кровотечения (Васильева Л. Н. Характеристика беременности и ее исходов у юных первородящих. Молодой ученый. 2017. Т. 178, №44. С. 45-48; You-Na Kim, Dong-Woo Choi, Dong Seop Kim. Maternal age and risk of early neonatal mortality: a national cohort study. Sci Rep. 2021. №1. P. 814).

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что на патогенез практически всех заболеваний человека существенное влияние имеют неспецифические биохимические процессы, протекающие в различных компартментах клетки и определяющие реактивность организма, его адаптивный потенциал при действии эндогенных и экзогенных факторов (Ефименко О.А., Юзько А.М., Яроцкая Н.В. Оксидативный стресс и репродуктивное здоровье. Репродуктивная эндокринология. 2018. Т. 41, №3. С. 66 – 72; L. You, Y. Zhao, K. Kuca et al. Hypoxia, oxidative stress, and immune evasion: a trinity of the trichothecenes T-2 toxin and deoxynivalenol (DON). Arch Toxicol. 2021. Vol.95. P. 1899–1915).

Одной из главных составляющих здоровья женщины является эффективная работа ферментов антиоксидантной системы (АОС), которая обеспечивает устойчивость организма к вредным воздействиям внешней среды и инактивацию активных форм кислорода, образующихся в процессе жизнедеятельности самого организма (Akhmedov AT, Marín-García J. Mitochondrial DNA maintenance: an appraisal. *Mol Cell Biochem.* 2015. № 409. P.283-305; Костюк С.А. Система биотрансформации ксенобиотиков: гены детоксикации. *Медицинские новости.* 2020. № 11(314). С. 12-16.)

Пусковым моментом дифференцировки и пролиферации клеток для имплантации зародыша и ангиогенеза плаценты является оксидативный стресс (ОС). Также на ранних сроках гестации контролируемый ОС играет важную роль в формировании плаценты и становлении ее функций. Включение материнской артериальной циркуляции и увеличение напряжения кислорода в плаценте приводят к избыточной продукции активных форм кислорода и напряжению АОС. При различной патологии беременности зачастую наблюдается дисфункция АОС и смещение общего окислительно-восстановительного баланса в сторону окисления, накопление свободных радикалов и развитие неконтролируемого ОС (Jauniaux E.I., Burton G.J. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).*2016. – Vol. 45, №8. P. 775-785; Kolkova Z., Holubekova V., Grendar M. et al. Association of Circulating miRNA Expression with Preeclampsia, Its Onset, and Severity. *Diagnostics (Basel).* 2021. Vol.11, №3. P. 476). Также в настоящее время установлено, что наличие анемии сопровождается гипоксией тканей, нарушением транспорта электронов по цепи тканевого дыхания, структуры и функции митохондрий, в результате чего активируется процесс свободнорадикального окисления, что в свою очередь увеличивает нагрузку на систему антиоксидантной защиты (АОЗ) (Ghaebi M., Nouri M., Ghasemzadeh A. Immune regulatory network in successful pregnancy and reproductive failures. *Biomed Pharmacother.* 2017. Vol. 88. P. 61-73.; Yuan T., Cong Y., Meng J. Arachidonic acid causes hidden blood loss-like red blood cell damage through oxidative stress reactions. *Surg. Res.* 2017. Vol. 211. P. 14–20).

В настоящее время уделяется большое внимание изучению полиморфных генотипов генов «предрасположенности», приводящим к патологическим изменениям в организме в результате синтеза ферментов с измененными параметрами функциональной активности. Однако в литературе немногочисленны исследования состояния АОС у девушек при беременности и родах и вклад

активности её ферментов в формирование различных осложнений гестации и родового акта.

Цель исследования

Прогнозирование неблагоприятного течения беременности и родов у юных первородящих на основании изучения генетически детерминированной метаболической стрессоустойчивости.

Задачи исследования

1. Изучить акушерско-гинекологический, соматический анамнез, течение беременности и родов у юных первородящих женщин.
2. Охарактеризовать особенности антиоксидантной стрессоустойчивости в юном возрасте на основе изучения активности ферментов антиоксидантной системы.
3. Определить клинически значимые полиморфизмы генов, кодирующих ферменты антиоксидантной системы, являющиеся предикторами оксидативного стресса.
4. Разработать правила прогноза формирования осложненного течения беременности и родов у юных первородящих на основании изучения генетически детерминированной метаболической стрессоустойчивости.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специальных методов и основах доказательной медицины. Для решения поставленных задач проведено открытое продольное когортное проспективное контролируемое исследование с участием 110 беременных в возрасте 14-17 лет в III триместре беременности, из которых 80 пациенток с осложненным течением беременности и родового акта и 30 пациенток с физиологическим течением беременности и родов, и их новорожденные.

В работе были использованы клиничко-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Автором совместно с научными руководителями д.м.н., доцентом Путиловой Н.В. и к.м.н., доцентом Третьяковой Т.Б. определены цель, задачи, разработана

методология и дизайн научного исследования. Автором лично проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, выполнен план обследования, оптимизация алгоритма ведения пациентов по результатам исследования, формирование базы данных пациентов, сбор анамнеза, клиническое обследование пациентов, обработка материала и статистический анализ, сформулированы выводы и практические рекомендации, проведено написание текста диссертации. Публикаций выполнены в соавторстве с научными руководителями.

Обоснованность выводов и достоверность данных диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических исследований, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России.

Материалы диссертационной работы доложены на научно-практической конференции с международным участием «Современные тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины. Дитя и Мама 2018» (Екатеринбург, 2018), VI конгрессе акушеров-гинекологов УрФО с международным участием «Инновации в перинатальной и репродуктивной медицине. Дитя и Мама 2019» (Екатеринбург, 2019), VII конгрессе акушеров-гинекологов УрФО в дистанционном режиме «Женское здоровье: от рождения до менопаузы» (Екатеринбург, 2020), научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID 19» (Иваново, 2021), V общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения» (Екатеринбург, 2021), VII Научно-практической конференции акушеров-гинекологов УрФО Малышевские чтения «Охрана материнства и младенчества в реалиях XXI века» (Екатеринбург, 2021).

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие отягощенного социального, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза у юных первородящих являются факторами риска формирования осложнений беременности, приводящих к неблагоприятным перинатальным исходам.

2. Снижение адаптивных возможностей организма у пациенток юного возраста с осложненным течением беременности и родов обусловлено изменением активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты, что связано с полиморфизмом генов второй фазы детоксикации.
3. Разработанные правила прогноза позволяют выделить группу риска по формированию осложненного течения беременности и родов у юных первородящих.

Научная новизна

Впервые изучены генетически детерминированные особенности ферментативной дезадаптации организма юных первородящих и их влияние на течение гестационного процесса и родового акта.

Определены наиболее прогностически значимые комбинации аллелей в генотипе, ассоциированные с нарушением активности ферментов АОС, определяющие группы повышенного риска развития осложненного течения беременности и родов у юных первородящих.

Разработаны и внедрены правила прогноза вероятности формирования осложненного течения беременности и родового акта у юных первородящих женщин.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования дополняют представления о детерминантах подростковой беременности, об особенностях соматического и репродуктивного здоровья, течения беременности и родов у юных женщин.

Получены новые сведения о роли полиморфных аллелей генов второй фазы детоксикации в синтезе ферментов антиоксидантной защиты с измененной активностью у беременных юного возраста.

Разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм ведения беременности у юных пациенток на основе прогнозирования возможных осложнений беременности и родов.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования внедрены в работу консультативно-диагностического отделения, отделения патологии беременных, родового отделения ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (г. Екатеринбург); в отделение планирования семьи и репродукции человека ГБУЗ Тюменской области «Перинатальный центр». Результаты исследования используются в педагогическом процессе для аспирантов и ординаторов ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России и

на кафедре акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, общим объемом 4,47 печатных листа, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, получено 2 патента на изобретения РФ, 2 публикации в материалах конференций и форумов.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 100 страницах печатного текста, иллюстрирована 20 рисунками и 26 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 151 источник, из которых 65 отечественных и 86 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 110 пациенток в возрасте с 14 до 17 лет. Оценивалось течение беременности в III триместре и родового акта у юных первородящих, а также состояние их новорожденных.

В ходе исследования все пациентки были разделены на 2 группы: основную и контрольную (рисунок 1).

Основная группа включала 80 пациенток с осложненным течением беременности и родов и их новорожденные. **Контрольную группу** составили 30 пациенток с физиологически протекающей беременностью и родами и их новорожденные.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Критерии включения пациенток в основную группу:

- первородящие пациентки в III триместре беременности в возрасте от 14 до 17 лет, включительно, с одноплодной беременностью.

Критерии исключения из исследования:

- возраст старше 18 лет
- пациентки с многоплодной беременностью

- пациентки с гестационным сахарным диабетом на инсулинотерапии
- пациентки с ВИЧ, вирусными гепатитами
- декомпенсированная экстрагенитальная патология пациентки, требующая немедленного родоразрешения
- пациентки с врожденными пороками развития внутренних половых органов

Методология исследования: открытое продольное когортное контролируемое исследование.

Для достижения цели и поставленных задач нами были использованы следующие методы:

1. Сбор анамнеза и общеклиническое исследование: проводился сбор соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, течение настоящей беременности и родов.

2. Молекулярно-генетические методы исследования: типирование генов метаболизма (SOD2 +9T/C или ala16val; GSTP1 A313G или ile105val; GSTP1 2285C>T или ala114val).

3. Исследование активности ферментов антиоксидантной защиты (SOD 2, глутатионредуктазы (ГР)) и общей антиоксидантной активности (TAS).

4. Профиль плода оценивался при помощи ультразвукового исследования с доплерометрией на аппарате ультразвуковом медицинском диагностическом «ACUSON Antares premium edition» с принадлежностями (SIEMENS Medical Solutions USA, Inc., США, ФС № 2005/1704).

7. Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар (1-5 мин) на момент рождения, определение весо-ростовых параметров.

8. Методы статистической обработки данных: статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Office, Excel 2016», «STATISTICA 13» и «MedCalc 19.0.7», а также при помощи программы «Multifactor Dimensionality Reduction» (mdr 3.0.2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток обеих групп был сравним и составил $16,4 \pm 0,1$ лет в основной группе и $16,2 \pm 0,2$ лет в группе контроля ($p > 0,05$).

Все юные женщины родились доношенными, однако гестационный возраст на момент рождения пациенток основной группы был достоверно ниже, чем в контрольной и составил $38,5 \pm 0,2$ и $39,2$ недель соответственно ($p < 0,05$). Масса

женщин на момент их рождения в основной группе также была достоверно ниже, чем в контрольной - $3130,9 \pm 50,2$ гр. против $3405,3 \pm 68,0$ гр. соответственно ($p < 0,05$).

При анализе соматического анамнеза достоверная разница получена по наличию хронической анемии, встречающейся только у пациенток основной группы в 58,8% ($p > 0,05$). У пациенток основной группы заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены в 6,3% случаев, эндокринной системы в 2,5% случаев, при полном отсутствии этой патологии у пациенток группы контроля [5].

Гинекологические заболевания достоверно чаще наблюдались у пациенток основной группы и составили 30% против 6,7% в контрольной ($p < 0,05$). Среди гинекологических заболеваний встречались: нарушения менструального цикла у пациенток основной группы в 18,8% случаев, против 6,7% в контрольной. Опухолевидные образования яичников встречались только у пациенток основной группы в 11,2% ($p > 0,05$). Инфекции, передающиеся половым путем встречались среди пациенток основной группы и составили 11,3% при полном отсутствии в группе контроля ($p > 0,05$). Самопроизвольные выкидыши в I триместре встречались только среди пациенток основной группы и составили 8,8%. Прерывание беременности по желанию несколько чаще встречались в контрольной группе и составило 3,3% против 1,3% в основной группе ($p > 0,05$).

Оценивая течение гестационного процесса, мы выявили, что у пациенток основной группы встречались следующие осложнения беременности: угроза преждевременных родов (во II и III триместре) - 45%, плацентарная недостаточность 58,8%, гестационный сахарный диабет 26,3%. Также среди осложнений беременности у пациенток основной группы встречались истмико-цервикальная недостаточность – 7,5%, гестационная артериальная гипертензия – 8,8%, умеренная преэклампсия – 2,5%. Плацентарная недостаточность с исходом в синдром задержки роста плода 1 и 2 степени встречалась в 35%, с нарушением маточно-плацентарного кровотока в 36,3%. В группе контроля осложненного течения беременности не зафиксировано.

Анализ способов родоразрешения показал, что через естественные родовые пути в основной группе были родоразрешены 76,3% пациенток, против 100% пациенток контрольной группы. В сроке преждевременных родов (34-36 недель гестации) были родоразрешены пациентки только основной группы в 3,8 % случаев. Родоразрешение способом операции кесарева сечения встречалось только у пациенток основной группы и составило 23,7% ($p < 0,05$). Показаниями для планового абдоминального родоразрешения послужили неправильное

членорасположение плода – 2,5%, синдром задержки роста плода 2 степени – 3,8%, умеренная преэклампсия в сочетании с отсутствием биологической готовности родовых путей – 1,3%, хроническая гипоксия плода – 1,3%, миопия высокой степени – 1,3%. Показаниями для экстренного родоразрешения послужили острая гипоксия плода – 10%, слабость родовой деятельности – 8,8%, клинически узкий таз – 1,3%, хориоамнионит – 2,5%. Анализ течения родовой деятельности показал, что основными осложнениями родовой деятельности, приводящими к оперативному родоразрешению, у пациенток основной группы являются: первичная слабость родовой деятельности – 21,3%, острая гипоксия плода – 23,8% ($p < 0,05$). В 10% случаев острая гипоксия плода была зафиксирована в первом периоде родов и послужила показанием для абдоминально родоразрешения в неотложном порядке, а в 13,8% случаев во втором периоде родов и для улучшения перинатального исхода проводилось оперативное родоразрешение способом вакуум-экстракции плода [2, б].

При анализе показателей красной крови выявлено, достоверно значимое, снижение уровня гемоглобина у пациенток основной группы ($108,2 \pm 1,2$ г/л), по сравнению с пациентками контрольной группы ($115,1 \pm 0,9$ г/л).

Показатели антиоксидантной защиты организма пациенток обеих групп изучались в III триместре беременности, в первом периоде родов, в первые сутки послеродового периода и находились в пределах референсных значений, однако между группами были найдены достоверные отличия. У пациенток с осложненным течением беременности достоверно ниже содержание общих антиоксидантов сыворотки крови по сравнению с пациентками с физиологически протекающей беременностью: TAS в основной - $1,8 \pm 0,0$ ммоль/л, в контрольной группе - $2,0 \pm 0,0$ ммоль/л ($p < 0,05$). Активность глутатионредуктазы также была достоверно ниже в основной группе исследования против группы контроля ($49,3 \pm 1,0$ ед/л и $54,5 \pm 1,6$ ед/л соответственно) ($p < 0,05$).

Оценка активности ГР в процессе родовой деятельности показала достоверное снижение активности этого фермента в основной группе исследования и составила $56,3 \pm 1,3$ ед/л, против $61,6 \pm 2,2$ ед/л в контрольной группы ($p < 0,05$), что может быть связано с более высокой чувствительностью к оксидативному стрессу на фоне сниженной адаптивной способности организма. Активность изучаемых антиоксидантов крови в послеродовом периоде у пациенток обеих групп статистически не различалась, однако уровень общего антиоксидантного статуса у пациенток основной группы увеличился в 2 раза по сравнению с его уровнем во

время беременности ($4,1 \pm 2,3$ ммоль/л и $1,8 \pm 0,0$ ммоль/л) соответственно, чего не происходило в группе контроля.

Для оценки вклада генетической предрасположенности в формирование осложнений беременности и родов у юных первородящих, всем пациенткам основной и контрольной групп было проведено молекулярно-генетическое типирование однонуклеотидных замен в генах метаболизма.

Результаты проведенного молекулярно-генетического тестирования показали, что генотипы, содержащие полиморфные аллели *GSTP1* 313G и 2285T в гомо и гетерозиготном состоянии достоверно чаще встречались среди пациенток основной группы исследования по сравнению с пациентками группы контроля ($\chi^2=5,86$; OR=6,78; 95% CI=2,5 - 18,4; $p < 0,05$ и $\chi^2=11,86$; OR=6,42; 95% CI=2,23 - 18,5; $p < 0,05$ соответственно). Это позволяет установить ассоциацию вариантных аллелей и генотипов *GSTP1* 313_G и *GSTP1* 2285_T с осложненным течением беременности у юных первородящих [4].

Для оценки влияния ген-генных взаимодействий на риск развития осложнений беременности и родов у юных первородящих был использован метод сокращения многофакторной размерности (MDR). Установлено, что для развития осложнений во время беременности и родов наибольшей точностью предсказания обладает трехлокусная модель взаимодействия генов: *SOD 2* (*rs4880*), *GSTP1 ile105val* (*rs1695*) и *GSTP1 ala114val* (*rs1138272*), характеризующуюся 100%-ной воспроизводимостью (Cross Validation consistency) и 84%-ной точностью предсказания (Testing balanced accuracy). Наибольшим предсказательным потенциалом (долей энтропии) в риске развития осложнений беременности обладает полиморфизм *GSTP1* 2285 C>T (*rs1138272*) – 10,05%. На комбинацию между полиморфными локусами *A313G* (*rs1695*), и 2285 C>T (*rs1138272*) гена *GSTP1* приходится 14,4% фенотипической энтропии, что демонстрирует выраженный аддитивный эффект этих полиморфизмов при формировании предрасположенности к развитию осложнений во время беременности и родов (рисунок 2).

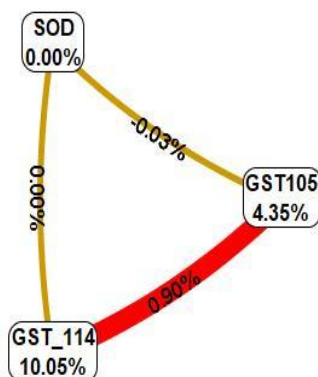


Рисунок 2 - Схема межгенных взаимодействий (красные линии означают выраженный аддитивный эффект, оранжевые – умеренный)

На основе статистического анализа результатов лабораторных и молекулярно-генетических исследований были отобраны данные из основной и контрольной групп с учетом корреляционных связей по Спирмену (рисунок 3).



Рисунок 3 – Схема корреляционных связей

Проведенный логистический регрессионный анализ позволил построить статистическую модель для прогнозирования осложнений гестации у юных первородящих, на основании которой выведено правило прогноза, включающее наиболее информативные параметры общеклинических тестов и молекулярно-генетического исследования:

$$P = const + Hb * k1 + GSTP1(ile105ile) * k2 + GSTP1(ala114ala) * k3 + GSTP1(ala114val) * k4$$

где:

P – прогностический индекс вероятности осложненного течения беременности у юных первородящих,

Hb – уровень гемоглобина, г/л,

GSTP1(ile105ile) – гомозиготный генотип гена глутатион-S-трансферазы в 105 кодоне: если есть -1, если нет – 0,

GSTP1(ala114ala) – гомозиготный генотип гена глутатион-S-трансферазы в 114 кодоне: если есть -1, если нет – 0,

GSTP1 (ala114val) – гетерозиготный генотип гена глутатион-S-трансферазы в 114 кодоне: если есть -1, если нет – 0,

K1, K2, K3, K4 – коэффициенты,

при $K1 = -0,05$, $K2 = -1,66$, $K3 = -1,56$, $K4 = 0,76$

$const = 7,5$

Порог отсечения отбирался исходя из оптимального соотношения Se и Sp . По результатам теста, точка отсечения равна 0,7. Чувствительность правила при значении $P > 0,7$ составила 79,2%, специфичность – 78,8%.

При значении $P > 0,7$ прогнозируют высокий риск вероятности осложнений беременности у юных первородящих. Если значение $P < 0,7$ прогнозируют низкий риск вероятности осложнений беременности у юных первородящих.

Проверка правила проведена на экзаменационной выборке в модели нейронной сети. Несовпадение результатов оценки риска осложненного течения беременности в нейронной сети и расчета по формуле составило 3,3% с ошибкой чувствительности. Получен патент на изобретение [8].

Аналогично были отобраны данные из исследуемых групп связанных с осложненным течением родов с учетом корреляционных связей по Спирмену (рисунок 4).



Рисунок 4 – Схема корреляционных связей

На основании статистической модели выведено правило прогноза, включающее наиболее информативные параметры общеклинических тестов и молекулярно-генетического исследования:

$$D = const + \text{GSTP1(ile105ile)} * k_1 + \text{GSTP1(ile105val)} * k_2 + \text{GSTP1(ala114ala)} * k_3 + \text{ОБ} * k_4$$

где:

D – прогностический индекс осложненного течения родового акта,

GSTP1 (ile105ile) – гомозиготный генотип гена глутатион-S-трансферазы в 105 кодоне: если есть -1, если нет – 0,

GSTP1 (ile105val) – гетерозиготный генотип гена глутатион-S-трансферазы в 105 кодоне: если есть -1, если нет – 0,

GSTP1 (ala114ala) – гомозиготный генотип гена глутатион-S-трансферазы в 114 кодоне: если есть -1, если нет – 0,

ОБ – наличие осложнений беременности, если есть -1, если нет – 0,

K1, K2, K3, K4 – коэффициенты,

При $K1 = -0,83$, $K2 = 0,72$, $K3 = -0,48$, $K4 = 2,13$

$const = -2,28$

Порог отсечения отбирался исходя из оптимального соотношения Se и Sp (рисунок 5).

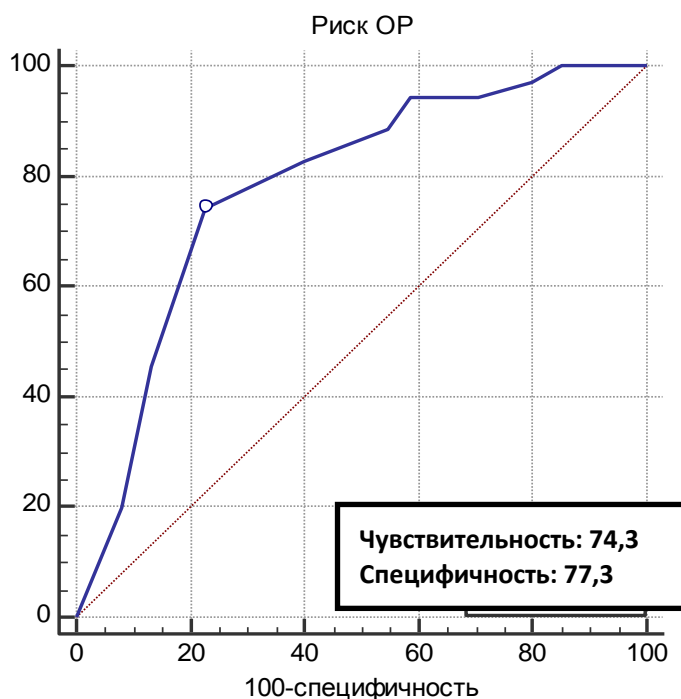


Рисунок 5 - ROC-кривая интегрального показателя D

По результатам теста, точка отсечения равна – 0,63. Чувствительность правила при значении $D > -0,63$ составила 74,3%, а специфичность – 77,3%.

При значении $D > -0,63$ - прогнозируют высокий риск вероятности осложненного течения родового акта у юных первородящих.

Если значение $D < -0,63$ - прогнозируют низкий риск вероятности осложненного течения родового акта у юных первородящих.

Точность прогноза составляет 94,3%, несовпадение результатов оценки риска осложненного течения родового акта в нейронной сети и расчета по формуле составило 5,7% с ошибкой чувствительности. Получен патент на изобретение [9].

При оценке перинатальных исходов выявлено, что масса новорожденных в основной группе была достоверно меньше и составила $3150,8 \pm 51,4$ гр. против $3358,2 \pm 56,6$ гр. в контрольной группе ($p < 0,05$). Длина новорожденных в основной группе была также достоверно ниже по сравнению с контрольной группой и составила $50,5 \pm 0,3$ см и $51,5 \pm 0,3$ см соответственно ($p < 0,05$). Меньший средний показатель массы и длины новорожденных, связан с тем, что у 35% новорожденных пациенток основной группы был установлен диагноз внутриутробной задержки роста плода.

При оценке состояния новорожденных по шкале Апгар, удовлетворительное состояние (7/8 баллов) новорожденных встречалось в 62,5% случаев в основной группе, против 86,6% в контрольной, умеренная гипоксия (6/7 баллов) в 25% случаев в основной группе, против 6,7% в контрольной, гипоксия средней тяжести

(5/6 баллов) в 10% случаев в основной группе, против 6,7% в контрольной. Тяжелая асфиксия (3/4 балла) у новорожденных встречалась только в основной группе и составила 2,5%. Следует отметить, что разница в частоте была не столь значительной и не соответствовала критериям достоверности ($p > 0,05$) [7].

При обследовании новорожденных исследуемых групп частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей основной группы составила 15 %, у детей в контрольной группе поражений ЦНС выявлено не было ($p > 0,05$). Малый размер для гестационного возраста имели только дети основной группы исследования в 33,8% случаев. Течение неонатального периода осложнилось формированием бронхолегочной дисплазии у 2,5 % детей основной группы, в контрольной группе случаев бронхолегочной дисплазии зафиксировано не было. Эпизоды транзиторной гипогликемии были зафиксированы только среди новорожденных основной группы и составили 15 %.

В 22,5 % новорожденные основной группы получали лечение в условиях палаты интенсивной терапии, в контрольной группе 6,7 % также находились в условиях ПИН. В 10 % случаев новорожденные основной группы получали лечение в условиях отделения реанимации, из детей контрольной группы никто в отделении реанимации не находился. В основной группе 18,8 % детей проходили курс реабилитационной терапии в условиях отделения новорожденных и недоношенных детей, в контрольной группе все дети были выписаны домой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность в раннем возрасте, несомненно, является объектом повышенного внимания среди акушеров-гинекологов всего мира и её стоит ассоциировать с более высоким риском формирования осложнений гестации и родов.

Проведенное исследование и полученные результаты позволили разработать алгоритм ведения беременности юных пациенток на основе прогнозирования осложненного течения гестации и родов путем проведения молекулярно-генетического исследования второй фазы детоксикации, определения активности ферментов антиоксидантной защиты и кислородотранспортной функции крови (рисунок 6).

Разработанный, на основе проведенного исследования, алгоритм обследования и ведения беременности у юных пациенток является инновационным методом,

позволяющим путем выявления патологических полиморфизмов генов второй фазы детоксикации в сопряжении с наличием анемии и нарушением синтеза антиоксидантных ферментов у матери спрогнозировать развитие осложнений гестации и родов, приводящие к высокому удельному весу оперативного родоразрешения у данной категории пациенток.

Учитывая, тот факт, что гены метаболизма чувствительны как к эндогенным, так и экзогенным повреждающим факторам, перспективами дальнейшей разработки темы является изучение эффективности антиоксидантных препаратов, применяемых во время беременности с целью улучшения работы системы антиоксидантной защиты. Изучение эффективности этих препаратов позволит не только лечить, но и предупреждать развитие осложнений беременности.

ЮНЫЕ ПЕРВОБЕРЕМЕННЫЕ

Молекулярно-генетическое тестирование GSTP1: ile105val и ala114val, определение кислород-транспортной функции крови

Расчет интегрального показателя

P

Расчет интегрального показателя

D

$$P = \text{const} + \text{Hb} * k_1 + \text{GSTP1}(\text{ile105ile}) * k_2 + \text{GSTP1}(\text{ala114ala}) * k_3 + \text{GSTP1}(\text{ala114val}) * k_4$$

$$D = \text{const} + \text{GSTP1}(\text{ile105ile}) * k_1 + \text{GSTP1}(\text{ile105val}) * k_2 + \text{GSTP1}(\text{ala114ala}) * k_3 + \text{ОБ} * k_4$$

P < 0,7

P > 0,7

D > -0,63

D < -0,63

Рутинное наблюдение,
предусмотренное
приказом МЗ РФ №
1130н

Своевременное направление на
стационарное лечение согласно
маршрутизации, комплексная
терапия выявленных осложнений,
активный патронаж, посещение
ЖК 2 раза в месяц, консультация
психолога.

Динамическое
наблюдение за
течением родового
процесса, согласно
клиническим
рекомендациям,
«Нормальные
роды»

Рисунок 6 – Алгоритм ведения беременности и родов у юных первородящих на основе прогнозирования формирования осложнений

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми детерминантами осложненного течения беременности в юном возрасте являются отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Основными осложнениями гестации являются угроза прерывания, нарушения углеводного обмена, патология фетоплацентарного комплекса и, следствием чего является высокий удельный вес оперативного родоразрешения, обусловленный слабостью родовой деятельности и острой гипоксией плода, что реализуется в рождение детей с низкой массой тела и формирование гипоксически-ишемических повреждений центральной нервной системы новорожденных.
2. У юных первородящих с осложненным течением беременности и родов снижена активность глутатионредуктазы и общего антиоксидантного статуса, что свидетельствует о более высокой чувствительности к оксидативному стрессу и относительной недостаточности системы антиоксидантной защиты. В послеродовом периоде у этой категории пациенток происходит активация неферментативного звена антиоксидантной системы как компенсаторная реакция на перенесенный оксидативный стресс.
3. Предикторами оксидативного стресса является носительство в генотипе «низкофункциональных» аллелей 105val и 114val гена GSTP1, обуславливающих синтез ферментов антиоксидантной защиты с измененной активностью, ассоциировано с риском формирования осложненного течения беременности у юных первородящих
4. На основании изучения генетически детерминированной метаболической стрессоустойчивости разработаны два правила прогноза осложнений гестации и родов у юных первородящих, имеющие высокую степень информативности. На основании прогностических правил разработан алгоритм ведения беременности у данной категории пациенток, направленный на улучшение перинатальных исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременным юного возраста необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов второй фазы детоксикации, определение активности глутатионредуктазы и общего антиоксидантного статуса.
2. После молекулярно-генетического типирования женщин и определения уровня гемоглобина, активности глутатионредуктазы и общего антиоксидантного статуса необходимо определить степень риска формирования осложненного

течения беременности и родов с использованием решающих правил прогноза и прогностических индексов «Р» и «D».

3. Всем беременным, высокого риска формирования осложнений гестации ($P > 0,7$) и родов ($D > -0,63$), необходимо проводить коррекцию анемии и активное динамическое наблюдение за состоянием женщины и внутриутробного плода для своевременного проведения корригирующей терапии возникших осложнений и персонифицированного подхода к сроку и способу родоразрешения.
4. При значении $P < 0,7$ и $D < -0,63$ прогнозируют низкий риск вероятности развития осложненного течения беременности и родов у юных первородящих, что требует рутинного наблюдения за течением беременности и родов, предусмотренного приказом Министерства здравоохранения РФ №1130н и клиническими рекомендациями «Оказание медицинской помощи при одноплодных родах в затылочном предлежании и в послеродовом периоде».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гаева, О.Э. Современные проблемы ювенильного акушерства / О.Э. Гаева, Н.В. Путилова, Р.Т. Шакиров, С.В. Кинжалова // **Акушерство и гинекология.** – 2019. №11. С. 20-25.
2. Шакиров, Р.Т. Влияние длительной эпидуральной анальгезии родов на уровень послеродовой тревоги и депрессии у юных первородящих женщин / Р.Т. Шакиров, С.В. Кинжалова, Р.А. Макаров, О.Э. Гаева, Н.В. Путилова // **Лечение и профилактика.** – 2020. №4 (9). С. 30-34.
3. Гаева, О.Э. Раннее материнство как объект пристального внимания / О.Э. Гаева, Н.В. Путилова // **Материалы конгресса акушеров-гинекологов УФО с международным участием «Инновации в перинатальной и репродуктивной медицине».** – 2019. – С. 12-13– Екатеринбург (тезисы).
4. Гаева, О.Э. Влияние носительства полиморфизмов генов второй фазы детоксикации на систему антиоксидантной защиты у юных первородящих / О.Э. Гаева, Н.В. Путилова, Т.Б. Третьякова, Л.А. Пестряева // **Лечение и профилактика.** – 2020. – №3(10). – С. 43-47
5. Гаева, О.Э. Беременность в юном возрасте: факторы риска и особенности течения / О.Э. Гаева, Н.В. Путилова // **Материалы VI научно-практической**

конференции акушеров-гинекологов УФО в дистанционном режиме «Малышевские чтения. Демографические вызовы современности в условиях пандемии COVID19» образовательный семинар «Репродуктивное здоровье в условиях новой коронавирусной инфекции». – 2020. – С. 14-16– Екатеринбург (тезисы).

6. **Жолондзиовская, О.Э. Беременность и роды у юных женщин: факторы риска и особенности течения / О.Э. Жолондзиовская, Н.В. Путилова, Р.Т. Шакиров, С.В. Кинжалова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. Т 21. №5. С.84-90.**
7. **Шакиров, Р.Т. Перинатальные исходы новорожденных, родившихся от юных матерей в условиях эпидуральной анальгезии / Р.Т. Шакиров, С.В. Кинжалова, Р.А. Макаров, С.В. Бычкова, Н.В. Путилова, О.Э. Гаева, Н.В. Мамович // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021.Т 66. №3. С 118-124.**
8. **Патент на изобретение РФ № 2741213. Способ прогнозирования осложнений беременности у юных первородящих / Гаева О.Э., Путилова Н.В., Путилов С.В., Третьякова Т.Б.; Заявитель и патентообладатель ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. - № 2741213; заявл. 07.09.2020г.; опубл. 22.01.2021, Бюл. № 3.**
9. **Патент на изобретение РФ № 2740803. Способ прогнозирования осложнений течения родового акта у юных первородящих женщин / Гаева О.Э., Путилова Н.В., Путилов С.В., Третьякова Т.Б.; Заявитель и патентообладатель ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. - № 2740803; заявл. 07.09.2020г.; опубл. 21.01.2021, Бюл. № 3.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GSTP1 – ген глутатион-S-трансфераза P1
 SOD 2 – ген/фермент супероксиддисмутаза 2
 TAS - общий антиоксидантный статус крови
 АОЗ – антиоксидантная защита
 АОС – антиоксидантная система
 ГР – глутатионредуктаза
 ОС – оксидативный стресс

На правах рукописи

Жолондзиовская Оксана Эдуардовна

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ
У ЮНЫХ ПЕРВОРОДЯЩИХ

3.1.4. – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Челябинск -2022