

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

САДЫКОВА ГУЛЬНАРА КАМИЛЬЕВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ,
ПЛОДОВЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ
И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Олина Анна Александровна

Пермь – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ, ПЛОДОВЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	22
1.1. Репродуктивный континуум в формировании эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов. Роль факторов риска	22
1.1.1. Демографические факторы риска	25
1.1.2. Факторы риска, связанные с окружающей средой	26
1.1.3. Поведенческие факторы риска	28
1.1.4. Клинико-анамнестические факторы риска	32
1.1.5. Питание	34
1.1.6. Физическая активность	54
1.2. Патогенетические основы эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь, преждевременных родов и регуляция плацентарного ангиогенеза	55
1.2.1. Роль нетринов в регуляции плацентарного ангиогенеза	56
1.2.2. Роль плацентарного фактора роста в регуляции плацентарного ангиогенеза	57
1.2.3. Роль матриксных металлопротеиназ в регуляции плацентарного ангиогенеза	59
1.3. Прогнозирование эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов	60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	62
2.1. Дизайн исследования	62
2.2. Методы исследования	77
2.2.1. Клинико-анамнестическая характеристика	77
2.2.2. Лабораторные методы	86
2.2.3. Статистические методы	88
2.2.4. Методы математического моделирования	90

ГЛАВА 3. МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ, ПЛОДОВЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ.....	93
3.1. Анализ исходов беременности по данным официальной статистики	93
3.1.1. Возраст матери, как медико-биологический фактор риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов	102
3.2. Прогнозирование эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.....	105
 ГЛАВА 4. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ, ПЛОДОВЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ	109
4.1. Оценка факторов риска невынашивания беременности и преждевременных родов	109
4.2. Оценка клинико-anamnestических факторов риска мертворождения	121
4.3. Оценка факторов риска внематочной беременности	124
4.4. Обучение нейронных сетей для верификации группы высокого риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.....	124
4.5. Оценка факторов риска ЭПРП и ПР у небеременных.....	133
 ГЛАВА 5. ПРОГРАММА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ОСНОВЕ МОДИФИКАЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ И КОРРЕКЦИИ НУТРИЕНТНЫХ ДЕФИЦИТОВ.....	136
5.1. Клинико-anamnestическая характеристика беременных.....	136
5.2. Анализ фактического питания и обеспеченность макро- и микронутриентами пациенток I группы	140
5.3. Оценка эффективности индивидуальной программы ведения беременности	146

5.3.1. Особенности течения и исходы беременности на фоне применения индивидуальной программы	148
5.3.2. Исходы для новорожденных и особенности течения послеродового периода	153
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА НА ЭКСПРЕССИЮ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ, ПЛОДОВЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ	157
6.1. Результаты лабораторной оценки уровня элементного статуса у пациенток с эмбриональными, плодовыми репродуктивными потерями и преждевременными родами	158
6.2. Влияние уровня элементов на риск ожирения	163
6.3. Результаты лабораторной оценки плацентарного ангиогенеза у пациенток с эмбриональными, плодовыми и репродуктивными потерями и преждевременными родами.....	164
6.4. Влияние элементного статуса на экспрессию факторов ангиогенеза	167
6.5. Особенности элементного статуса и плацентарного ангиогенеза у пациенток с эмбриональными, плодовыми репродуктивными потерями и преждевременными родами	172
6.6. Прогнозирование эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов	186
6.6.1. Расчет значимых переменных для построения прогнозных моделей	186
6.6.2. Прогностическая модель определения риска невынашивания беременности	189
6.6.3. Прогностическая модель определения риска мертворождения.....	190
6.6.4. Прогностическая модель определения риска внематочной беременности	192

6.6.5. Прогностическая модель определения риска преждевременных родов	193
6.7. Возможности реализации прогнозных моделей эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов	195
ОБСУЖДЕНИЕ	200
ВЫВОДЫ	216
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	219
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	222
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	224
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	274

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях быстро меняющейся геополитической ситуации и продолжающегося демографического кризиса, проблема репродуктивных потерь (РП) выходит на государственный уровень [37; 60; 76; 91; 97]. Это подтверждается включением задачи поддержания и сохранения репродуктивного здоровья населения в Концепцию демографической политики Российской Федерации (РФ) [49; 90]. Прогноз Росстата не предполагает значительного повышения уровня рождаемости в ближайшие годы (согласно среднему варианту прогноза суммарного коэффициента рождаемости к 2045 он составит 1,663, тогда как по итогам 2024 года определен показатель 1,41) [20]. В этих условиях ценность каждой желанной беременности многократно увеличивается, а каждый нерожденный ребенок и умерший младенец приводит к безвозвратной потере человеческого капитала страны [7; 27; 46; 76; 79; 82; 84; 88].

Вопрос о структуре РП остается не регламентированным. Традиционно в составе РП рассматриваются пренатальные, фетоинфантильные потери (мертворождение и младенческая смертность), а также случаи материнской смертности [88; 89]. Обсуждается целесообразность включения искусственных абортов, внематочной беременности (ВБ), младенческой и материнской смертности [88]. Ранее предложено выделять в отдельную категорию самопроизвольных потерь беременности эмбриональные и плодовые репродуктивные потери (ЭПП) [88].

Государственные программы, реализуемые в последние десятилетия, безусловно, привели к позитивным сдвигам, в частности, к уменьшению числа абортов (частота прерываний беременности на 1 тыс. женщин фертильного возраста в среднем в мире составляет 28, в РФ – 24,5) [7; 27; 37; 85]. Однако не удается достигнуть существенного снижения РП. Невынашивание беременности (НБ), не имеет тенденции к снижению, показатель сохраняется в диапазоне 15–20 % от всех зарегистрированных беременностей [41; 55; 74; 85; 93]. Показатель ВБ по данным 2023 года в РФ составил 4,6 на 1000 законченных беременностей [20]. До настоящего времени основным методом лечения ВБ является хирургический и в структуре полостных операций на органах малого таза ВБ занимает 8–55 %, при

этом в большинстве случаев это органоуносящие операции [16; 23; 33; 251]. Показатель мертворождения также не имеет тенденции к снижению, составив по итогам 2023 годы 5,6 на 1000 родов [10; 20].

Существенный вклад в формирование сложившейся демографической ситуации, наряду, с медицинскими, вносят и поведенческие факторы, такие как особенности образа жизни, питания, физической активности (ФА) [69; 100]. В настоящее время выделяют понятие «медицина образа жизни», в которое включают полноценное питание, ФА, отказ от вредных привычек, сон и позитивное социальное взаимодействие [265]. Показано, что различные аспекты образа жизни являются факторами риска ЭПРП и преждевременных родов (ПР), в том числе курение, потребление алкоголя, кофе, дефицит нутриентов: витамина D₃, фолиевой кислоты и др., питание и диеты, избыток и дефицит массы тела, гиподинамия [11; 22; 25; 36; 51; 69; 77; 78; 80; 99]. При этом исследования, посвященные изучению нутриома беременных и сопоставлению с различными видами ЭПРП и ПР, немногочисленны, как правило, речь идет о связи питания с акушерскими осложнениями в целом или общем влиянии на репродуктивную систему [47; 48; 183; 206; 222; 226]. Важность изучения факторов риска ЭПРП и ПР в рамках концепции единого континуума повышается в связи с их управляемостью и доступностью методов профилактики. Основы концепции континуума как непрерывной цепи последовательных патологических изменений рассмотрены на примере состояний, близких к материнской смертности (near miss) [302]. В дальнейшем широкое распространение термин получил в терапевтической практике, предложены сердечно-сосудистый, кардиометаболический, кардиоренальный и цереброкардиоренальный континуумы [114; 193; 246]. Однако этот научный подход не реализован в отношении осложнений беременности и РП. Учитывая общность факторов риска, единство ряда процессов, лежащих в основе реализации нарушения процессов имплантации/ плацентации, а также прирост показателя частоты ПР с 3,8 % в 2010 до 5,8 % в 2023 году [7; 87], считаем возможным рассмотреть ЭПРП и ПР через призму репродуктивного континуума.

Научный интерес представляет изучение новых маркеров нарушения плацентарного ангиогенеза (матриксные металлопротеиназы (ММП), нетрин-1, плацентарный фактор роста, placental growth factor (PLGF)), как основополагающего звена в патогенезе ЭПП и ПР [165; 167; 185; 213; 333]. В настоящее время широко используются технологии с использованием искусственного интеллекта (ИИ) в медицине, что позволяет модернизировать систему профилактических мероприятий на основании системного анализа и научно обоснованного менеджмента [80; 102; 103; 191; 320]. Однако до настоящего времени не представлено моделей прогнозирования ЭПП и ПР с использованием ИИ, что требует изучения вопроса и разработки подобных моделей.

Степень разработанности проблемы

Пессимистичные данные представлены международными организациями, в частности, ООН, согласно прогнозным данным которой, ожидается снижение популяции до 106 млн человек, при этом прогнозируется перемещение РФ с 9-го места по численности населения на 19-е [67]. Государства-члены ООН определили цели развития тысячелетия, которые представлены в Millennium Development Goals, среди целей и задач отражены улучшение материнского здоровья и снижение младенческой смертности [241].

Современная стратегия государственной политики в отношении преодоления демографического кризиса сформулирована в целом ряде нормативно-правовых документов, в том числе в «Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2017–2022 годы и на 2023–2030 годы» [41]. В настоящее время важными инструментами реализации государственной семейной политики являются приоритетные национальные проекты «Здравоохранение», «Демография», «Семья», а также федеральные и региональные целевые программы, целью которых является борьба с управляемыми факторами риска и снижение заболеваемости населения [42; 55; 58; 59; 60].

Проблема РП является предметом диссертационных исследований на протяжении многих лет, однако степень научной разработанности и изученности

ЭПРП и ПР с точки зрения единства патогенетических механизмов остается недостаточной.

Детального пересмотра требуют факторы риска ЭПРП и ПР. Несмотря на высокую степень изученности вопроса, с учетом быстро изменяющихся характеристик образа жизни и тенденции к увеличению возраста первой беременности и родов, остались дискуссионные вопросы. Так, например, продолжается обсуждение возраста, который ассоциируется с повышением риска, как правило, речь идет о женщинах 35 лет и старше [106; 135; 296], но есть исследования, показывающие, что возраст 30 лет уже коррелирует с риском развития акушерских осложнений [328].

В литературе представлено значительное количество исследований, посвященных отдельным нутриентам и их корреляции с ПР и частью ЭПРП (витамин D₃, цинк (Zn), селен (Se) и др.), но патофизиологические механизмы реализации акушерских осложнений продолжают изучаться. В условиях нестабильности мембран эндометрия и нарушения функциональной активности ткани, беременность развивается в неполноценном эндометрии, что может реализоваться в виде плацентоассоциированных осложнений, таких как НБ, ПР и мертворождение [10; 43; 72; 98; 207; 262; 273; 288]. Однако исследования нутриома в целом во время беременности и взаимосвязи с ЭПРП и ПР ограничены. Одно из перспективных направлений превентивных мероприятий рассматривается своевременное выявление и коррекция нутриентных дефицитов [68; 26; 70; 94; 174; 178; 253; 332]. Отметим, что большинство исследований, посвященных изучению роли нутриентных дефицитов в генезе ЭПРП и ПР, представляют данные об их влиянии на механизмы формирования эндометриальной дисфункции и плацентоассоциированных акушерских осложнений, таких как НБ и ПР [178; 233]. Работы о роли дефицитных состояний на риск ВБ и мертворождения немногочисленны, что требует дополнительного изучения. Научные исследования, проведенные на популяции взрослого населения, в частности по оценке поведенческих факторов риска, предлагается использовать как управляемый компонент стратегии по снижению заболеваемости и смертности взрослого

населения [69; 99; 165; 204; 253]. Важный практический интерес представляет дальнейшее изучение управляемых факторов риска, в частности, нутриентного статуса в аспекте формирования акушерских осложнений и РП.

Ведущая роль в развитии ЭПРП и ПР отводится нарушению процессов плацентации, в основе чего лежит дисрегуляция синтеза факторов плацентарного ангиогенеза [38; 167; 272; 301]. Исследования по изучению этих факторов немногочисленны, а данные зачастую касаются только потенциального участия того или иного фактора в развитии плацентоассоциированных осложнений, без конкретизации по изменению степени экспрессии [167; 185; 293; 306; 331; 333]. Также ограничено количество работ, посвященных возможностям регуляции плацентарного ангиогенеза, что особенно важно для клинической практики.

Биорегуляционная системная медицина предлагает континуум «здоровье–болезнь» пациента, в рамках которого проводятся мероприятия, направленные на восстановление здоровья [136]. Особенности патогенеза ЭПРП и ПР не исследованы с точки зрения единого континуума.

Представление о системной природе, детальная оценка взаимосвязи между факторами риска и универсальными патологическими процессами, обуславливающими ЭПРП и ПР, являются основой их прогнозирования и профилактики. В результате многочисленных исследований были предложены различные прогностические модели НБ, мертворождения, ПР [61–66], однако ни одна из прогностических моделей не позволяет представить единый профилактический континуум ЭПРП и ПР.

Цель исследования – совершенствовать диспансерное наблюдение беременных на основе разработки патогенетически обоснованной системы профилактики эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту встречаемости и структуру эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов в Пермском крае в сравнении с соответствующими данными по Российской Федерации.

2. Оценить эффективность апробируемой системы оптимизации диспансерного наблюдения беременных с помощью среднесрочного прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.

3. Изучить распространенность факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов среди небеременных женщин Пермского края с целью разработки системы превенции.

4. Выполнить комплексную оценку факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, разработать онлайн-калькулятор стратификации групп риска при диспансерном наблюдении во время беременности для определения единых подходов стратегии их предотвращения.

5. Изучить роль факторов ангиогенеза (нетрин-1, плацентарный фактор роста, матриксная металлопротеиназа-2, матриксная металлопротеиназа-3) в патогенезе эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.

6. Определить взаимосвязь сывороточного уровня эссенциальных нутриентов и факторов ангиогенеза у женщин с эмбриональными, плодовыми репродуктивными потерями и преждевременными родами. Верифицировать референсные интервалы сывороточного уровня факторов ангиогенеза при физиологической беременности, эмбриональных, плодовых репродуктивных потерях и преждевременных родах.

7. Оценить взаимосвязь риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов с фактическим питанием и физической активностью беременных в первом триместре с точки зрения управляемого фактора.

8. Разработать прогностическую модель вероятности развития эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов с учетом показателей плацентарного ангиогенеза и наиболее значимых клинико-анамнестических факторов риска.

9. В дополнение к системе диспансерного наблюдения разработать индивидуальную программу профилактики эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов путем оптимизации фактического питания и физической активности беременных и оценить ее эффективность.

Научная новизна работы

В результате проведенного исследования расширены представления о патогенезе ЭПРП и ПР. Значимыми факторами риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов показаны особенности питания и физической активности беременных. Обновлены данные о распространенности нутриентных дефицитов в популяции беременных на основе оценки фактического питания с применением программного комплекса «Индивидуальная диета», Версия My body 3.0, и сравнением с нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для беременных.

Актуализированы данные о значении факторов ангиогенеза в патогенезе ЭПРП и ПР. Представлена информация о взаимосвязи элементов и витаминов Zn, Se, витамина D (25(OH)D), магния (Mg), кальция (Ca), железа (Fe)) и плацентарного ангиогенеза за счет их воздействия на экспрессию факторов плацентарного ангиогенеза (PLGF, ММП-2, ММП-3 и нетрина-1). Впервые изучена роль нетрина-1 как маркера дефекта плацентации. Показано сходство патогенетических процессов ЭПРП и ПР, в основе которых лежит инверсия плацентарного ангиогенеза, что позволяет рассматривать нутриентные дефициты как управляемый фактор риска ЭПРП и ПР. Впервые верифицированы референсные интервалы уровня факторов плацентарного ангиогенеза (PLGF, ММП-2, ММП-3 и нетрина-1), характерные для физиологического течения беременности, а также особенности их экспрессии при ЭПРП и ПР. С помощью системы байесовских сетей доверия (БСД) разработаны и опробованы новые математические модели прогноза ЭПРП и ПР, основанные на определении лидирующих факторов в расчете индивидуального риска с учетом клиничко-анамнестических факторов, уровня экспрессии факторов плацентарного ангиогенеза и нутриентного статуса, данные модели реализованы в виде прототипа программного модуля, с помощью которых можно выделить группу риска на приеме врача акушера-гинеколога. ЭПРП и ПР рассмотрены с точки зрения репродуктивного континуума.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенной работы обозначена обособленность отдельной категории ЭПРП, в которую следует включать случаи НБ, мертворождения и ВБ, что позволит оптимизировать методологический подход и статистический учет. Актуализированы данные о многолетней динамике и структуре ЭПРП и ПР, показана необходимость разработки дополнительных мероприятий по их профилактике. Сформулирован ряд перспективных мероприятий по обновлению имеющихся подходов к прогнозированию, профилактике ЭПРП и ПР на амбулаторном этапе, которые возможно использовать во время беременности и преемственной подготовке (ПП). Представлены сведения о результативности оптимизации системы диспансерного наблюдения беременных при внедрении системы пренатальной диагностики ПР на основе комплексной оценки факторов риска и цервикометрии. Также впервые в рамках данного исследования ПР изучены с позиции резерва для снижения РП.

Данные о достоверности дополнительных факторов риска ЭПРП и ПР будут полезны при актуализации клинических рекомендаций. Разработан онлайн-калькулятор с применением искусственных нейронных сетей на основе комплексного изучения факторов риска, в перечень которых включали как хорошо изученные и уже включенные в клинические рекомендации факторы риска, так и дополнительные. При пополнении базы данных происходит переобучение системы с выделением лидирующих факторов, что позволяет постоянно актуализировать калькулятор. Учитывая, что наиболее перспективен подход по нивелированию факторов риска, реализуемый на преемственной подготовке, изучены факторы риска у небеременных женщин с акцентом на управляемые, коррекцию которых может осуществить сама пациентка при должном информировании.

Расширены представления о роли факторов ангиогенеза в патогенезе ЭПРП и ПР, впервые представлена информация о нетрине-1 как маркере плацентарной дисфункции. Определены референсные интервалы сывороточного уровня факторов плацентарного ангиогенеза (PLGF, ММП-2, ММП-3 и нетрина-1), характерные для физиологического течения беременности, а также их пороговые

значения, ассоциированные с повышением риска ЭПРП и ПР, что возможно использовать в практике службы лабораторной диагностики.

Результаты исследования о распространенности дефицита нутриентов могут быть использованы для повышения эффективности региональных программ профилактики ЭПРП и ПР, укрепления общественного здоровья. Обоснована значимость анализа фактического питания для оценки нутриентного статуса беременных. Показана необходимость пересмотра подходов к ПП женщин высокого риска ЭПРП и ПР, требующей консультирования по вопросам диагностики и коррекции нарушений нутриентного статуса, поведенческих факторов и компенсации экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ). В рамках изучения профилактического подхода выделения групп риска предложена концепция репродуктивного континуума как непрерывной цепи последовательных патологических изменений, ведущих к формированию ЭПРП и ПР. Данный подход позволяет воздействовать на патогенетический процесс формирования ЭПРП и ПР на этапе инициации плацентарной дисфункции и, соответственно, предотвратить акушерские осложнения.

Полученные результаты позволили разработать и апробировать индивидуальную программу ведения беременности, основанную на модификации образа жизни и коррекции нутриентных дефицитов, в дополнение к действующим клиническим рекомендациям, которая продемонстрировала эффективность посредством снижения частоты акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов. Предложенная программа может служить основой для верификации группы риска в общей популяции, а также рассматриваться в качестве ПП пациенток с ЭПРП и ПР в анамнезе.

Методология исследования

Исследование выполнено в 2015–2024 годы на кафедре акушерства и гинекологии №1 (заведующий кафедрой – профессор Падруль М.М.) ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (ректор – д.м.н. Благоднравова А.С.), женских консультаций (ЖК) ГБУЗ Пермского края (ПК) «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье» (главный врач – Суханов М.С),

ГБУЗ ПК «Городская поликлиника №2» (главный врач – Севастьянов А.Г.), в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и законодательством РФ, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (№ 11 от 25.12.2019). Клинические базы: отделение охраны здоровья семьи и репродукции консультативно–диагностической поликлиники ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (главный врач – Бородулина О.Г.) и ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье».

Для реализации поставленных в научной работе целей и задач использовали многофакторный комплексный подход с применением следующих методов: анализ демографической ситуации, клинико-anamнестический, оценка фактического питания и физической активности, лабораторный (биохимический, иммунологический) статистический и метод математического моделирования.

Исследование включало следующие этапы:

I этап – ретроспективное описательное продольное исследование динамики и структуры ЭПРП и ПР, а также основных демографических показателей;

Ia – анализ динамики и структуры ЭПРП (число законченных беременностей, ЭПРП, ПР, показатели комплексного скрининга первого триместра; количество родов, прерываний беременности, численность женщин фертильного возраста, рождаемость, смертность, естественный прирост, средний возраст матери при рождении первого ребенка);

Ib – среднесрочное прогнозирование (ЭПРП и ПР, женское население фертильного возраста).

II этап – оценка факторов риска ЭПРП (НБ, мертворождение, ВБ) и ПР:

IIa – когортное, наблюдательное, аналитическое, динамическое, ретроспективное исследование, смешанное по методологии. Оценка факторов риска НБ, ПР и мертворождения на основании клинико-anamнестических данных (10075 женщин). Критерии включения: письменное информированное согласие, возраст ≥ 18 лет, срок беременности 11 недель – 13 недель 6 дней. Критерии исключения: противопоказания к вынашиванию беременности, предраковые или

онкологические заболевания, нарушения здоровья, которые могут помешать завершить исследование, языковой барьер, участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев);

Пб – когортное, обсервационное, аналитическое, динамическое, ретроспективное исследование, смешанное по методологии, в ходе которого проведена оценка факторов риска ВБ (221 человек). Критерии включения: письменное информированное согласие, возраст ≥ 18 лет, подтвержденная ВБ. Критерии невключения: предраковые или онкологические заболевания; нарушения здоровья, которые могут помешать завершить исследование; языковой барьер; участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев).

Пс – ранжирование достоверно значимых факторов риска ЭПРП и ПР, разработка online-калькулятора с использованием метода обучения нейронных сетей;

Пд – описательное одномоментное исследование с целью изучения факторов риска ЭПРП и ПР у небеременных женщин с целью чего изучено 382 амбулаторных карт пациенток, обратившихся в ЖК по поводу гинекологических заболеваний (воспалительные заболевания влагалища, аномальных маточных кровотечений и др., а также с целью подбора контрацепции). Критерии включения: письменное информированное согласие; возраст женщины ≥ 18 лет. Критерии невключения: беременность на момент исследования и в анамнезе; предраковые или онкологические заболевания; нарушения здоровья, которые могут помешать завершить исследование; языковой барьер; участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев).

III этап – аналитическое, наблюдательное, динамическое, проспективное исследование, смешанное по методологии. Разработана и проведена оценка эффективности индивидуальной программы ведения беременности, основанной на модификации образа жизни и коррекции нутриентных дефицитов. Проведено наблюдение двух групп беременных: I группу составили 417 женщин, которым дополнительно к базовому спектру обследования проведена оценка фактического питания и ФА, по результатам чего предложена индивидуальная программа

ведения беременности. II группу – 394 женщины, проходивших рутинное наблюдение в условиях ЖК. Проведено сравнение исходов беременности, родов и состояния новорожденных. Критерии включения: письменное информированное согласие, возраст ≥ 18 лет, срок беременности 8 недель – 9 недель 6 дней. Критерии невключения: противопоказания к вынашиванию беременности; ограничительный тип питания (посты, вегетарианство, безглютеновые диеты); прием препаратов железа по поводу железодефицитной анемии (ЖДА); многоплодная беременность; заболевания, сопровождающиеся печеночной недостаточностью; предраковые или онкологические заболевания; нарушения здоровья, которые могут помешать завершить исследование; языковой барьер; участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев.

IV этап – одномоментное, аналитическое исследование, смешанное по методологии. Проведено прогнозирование ЭПП и ПР на основании клинко-анамнестических факторов, сыровоточного уровня нутриентов и факторов ангиогенеза (обследовано 184 женщин после родов/прерывания беременности, в том числе I группа – 33 пациенток с НБ, II группа – 39 человек с мертворождением, III группа – 37 женщин с ВБ, IV – 40 женщин, беременность закончилась ПР; V группа – контрольная выборка, 35 случаев физиологической беременности (ФБ), окончившейся срочными родами. Критерии включения: письменное информированное согласие, возраст ≥ 18 лет. Критерии невключения: многоплодная беременность. инфекционно-воспалительные заболевания в острой стадии и обострение хронических заболеваний, предраковые или онкологические заболевания, любые нарушения здоровья, которые могут помешать завершить исследование, языковой барьер, участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев.

Положения, выносимые на защиту

1. Динамика показателей эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов демонстрирует тренд на увеличение. Результаты среднесрочного прогнозирования показывают эффективность

реализуемой на территории Пермского края программы оптимизации диспансерного наблюдения беременных.

2. Комплексная оценка факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов с применением онлайн-калькуляторов позволяет стратифицировать группы риска и своевременно провести профилактические мероприятия. Факторы риска преждевременных родов следует рассматривать как дополнительные факторы риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь.

3. Эмбриональные, плодовые репродуктивные потери и преждевременные роды ассоциированы с дисрегуляцией экспрессии факторов плацентарного ангиогенеза (PLGF, MMP-2, MMP-3, нетрин-1) и дефицитом микроэлементов и витаминов (Zn, Se, 25(OH)D, Mg, Ca, Fe). Микроэлементы и витамины оказывают влияние на экспрессию факторов плацентарного ангиогенеза.

4. Определение лидирующих клинико-anamнестических факторов риска, пороговых значений элементного статуса и факторов плацентарного ангиогенеза позволяет прогнозировать индивидуальный риск эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, что служит основой для составления плана реабилитации и последующей преконцепционной подготовки.

5. Индивидуальная программа ведения беременности, дополненная восполнением нутриентных дефицитов и дозированной физической активностью показала эффективность в отношении снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов: снижение частоты невынашивания беременности в 2 раза, сверхранных преждевременных родов в 4 раза, удлинение периода лактации в 1,2 раза, снижение частоты перинатальной энцефалопатии в 1,2 раза, неонатальной гипербилирубинемии в 1,4 раза, железодефицитной анемии новорожденных в 1,5 раза.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование спланировано и проведено согласно принципам доказательной медицины. Достоверность его результатов, обоснованность выводов и рекомендаций подтверждены достаточной выборкой и

использованием современных статистических программ и методик для обработки полученных данных. Автор непосредственно участвовала во всех этапах диссертационного исследования. Автором совместно с научным консультантом определены тема работы, цели и задачи, разработаны методология и дизайн научного исследования. Автор лично осуществляла отбор пациентов в исследование, сбор и анализ анамнестических данных, жалоб, проводила оценку фактического питания, консультировала пациенток, проводила анализ результатов лабораторных и инструментальных исследований, осуществляла сбор и систематизацию полученного клинического материала, занималась статистической обработкой результатов. За помощь в консультировании при выполнении сложных статических расчетов (искусственные нейронные сети (ИНС), БСД, регрессионный анализ, разработка прогностических моделей, онлайн калькуляторов) выражаем благодарность заведующему кафедрой информационных технологий и автоматизированных систем ФГАОУ ВО «ПНИПУ» профессору Файзрахманову Р. А.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: Научной сессии ПГМУ «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале» (г. Пермь, 2015), XI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2017), научно-практической конференции Российского общества акушеров-гинекологов «Актуальные вопросы перинатальной медицины и репродуктивного здоровья» г. Пермь, 2018), межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье будущего поколения» (г. Ижевск, 2019), XIV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2020), V Общероссийском научно-практическом онлайн-семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (г. Новосибирск, 2020), XV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2021), Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 10-летию образования СЗГМУ им. И.И. Мечникова «Профилактическая и клиническая

медицина 2021» (г. Санкт-Петербург, 2021), III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2021), XVI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2022), XXVIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно–поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», посвященном 85-летию со дня рождения академика В.И. Кулакова (г. Москва, 2022), Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (г. Пермь, 2022), 28-й Межрегиональной выставке-форуме «Медфарм-2022» (г. Пермь, 2022), XVII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2023) межрегиональной конференции РОАГ «Женское здоровье» (г. Пермь, 2023), Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (г. Пермь, 2023), Региональном собрании акушеров-гинекологов при поддержке РОАГ «Акушерство и гинекология: новые реалии – новые возможности» (г. Пермь, 2024).

Диссертационная работа включена в план НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность медицинских организаций Пермского края; в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (выписка из протокола Ученого совета №12 от 27.11.2019, номер государственной регистрации № 121040500255-5).

Результаты работы внедрены в медицинские учреждения Пермского края (ПК): ЖК ГБУЗ ПК ГКП № 2, ГБУЗ ПК «ГКБ им. С. Н. Гринберга», ГБУЗ ПК «Краснокамская городская больница», акушерское физиологическое отделение № 2 ГБУЗ ПК «ГКБ им. М.А. Тверье», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России. Апробация диссертационной работы проведена на заседании проблемной комиссии по акушерству и гинекологии ФГБОУ ВО им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России (протокол № 2 от 04.04.2025).

По теме диссертации опубликовано 35 научных работ, в том числе 26 статей

в журналах и изданиях, рекомендованных перечнем ВАК РФ при Минобрнауки РФ, 20 – относящихся к категориям К1 и К2. Издано три учебных пособия, получено свидетельство Роспатента на регистрацию базы данных № 2021621285 от 17.06.2021, 2 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ («Программа для прогнозирования плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов». Садыкова Г.К., Файзрахманов Р.А., Олина А.А., Курушин Д.С. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2023665420, 17.07.2023. Заявка № 2023664133 от 04.07.2023; «Программа для автоматизированной поддержки принятия решений о риске плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов на основе регрессии и байесовской сети доверия». Садыкова Г.К., Олина А.А. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2023665869, 20.07.2023. Заявка № 2023663642 от 29.06.2023).

Диссертация изложена на 281 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка литературы. Работа иллюстрирована 65 рисунками и 49 таблицами. Список литературы включает 362 источника (100 отечественных и 262 – иностранных авторов).

ГЛАВА 1. ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ, ПЛОДОВЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Репродуктивный континуум в формировании эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов. Роль факторов риска

Репродуктивные потери – это потери на всех этапах развития плода, причинами которых стали прерывание беременности, мертворождения, а также смерть детей первого года жизни [88]. Вопрос о структуре РП остается не регламентированным. Традиционно в составе РП рассматриваются пренатальные, фетоинфантильные потери (мертворождение и младенческая смертность), а также случаи материнской смертности [88]. Обсуждается целесообразность включения искусственных абортов, ВБ, младенческой и материнской смертности [88]. Также учеными представлен подход формирования отдельной категории самопроизвольных потерь беременности, выделяя их в ЭПРП [88]. Потери беременности классифицируются по стадии развития плодного яйца. Согласно классификации по стадии развития плодного яйца выделяют преэмбриональный выкидыш (до 4 недель беременности); эмбриональный (с 5 до 9 недель беременности); фетальный (с 10 до 21 недели беременности) [15]. В рамках данной работы рассматриваются эмбриональные и плодовые РП.

На современном этапе развития медицинской науки в исследованиях используется подход, основанный на системе взглядов о едином континууме. Континуум (лат. *continuum* – непрерывное) с философской точки зрения – это понятие, обозначающее непрерывность, целостность и неразрывность бытия, пространства, времени или сознания [114]. Его анализ затрагивает ключевые вопросы метафизики, эпистемологии и философии науки. В основе данного подхода лежит концепция биорегуляционной системной медицины, которая рассматривает стратегию превенции заболеваний посредством влияния на механизмы ауторегуляции организма. Способность к ауторегуляции – это

неотъемлемое свойство организма, гораздо более широкое понятие, чем гомеостаз. Ауторегуляция свойственна гомеостатическим системам всех уровней – от молекулярного (например, гомеостаз некоторых белков) до уровня всего организма (например, процесс нормального плацентарного ангиогенеза). Концепция ауторегуляции предполагает, что за счет взаимодействий на всех уровнях, образующих сети (по типу графов), все эти системы связываются друг с другом в единую систему ауторегуляции организма, так называемую «сеть межорганной коммуникации» [136]. Учеными выдвинуто предположение, что эмерджентным свойством такой сети взаимосвязей на всех уровнях – от генов до органов – является стабильность, которая достигается в результате равновесия между автономностью и взаимозависимостью систем, что и обеспечивает поддержание здоровья. Таким образом, помимо устранения причин заболевания и влияния на звенья его патогенеза, основной стратегией превенции заболеваний являются мероприятия, которые должны быть направлены на полноценное функционирование самой ауторегуляционной сети. Системная биорегуляционная медицина, в основе которой лежит целостный взгляд на здоровье и болезнь, стремится к комплексному, многоплановому, целостному лечебному воздействию, которое опирается на принципы системной биологии. Все больше данных системной биологии поддерживает точку зрения, что в основе системной физиологии организма как целого лежит общая взаимосвязанность биологических сетей, образованных самыми разными тканями [136]. Это значит, что нельзя до конца понять физиологические процессы или воздействовать на них, рассматривая их отдельно друг от друга и не учитывая влияние окружения. Биорегуляционная системная медицина предполагает более индивидуализированный подход к здоровью и лечению, адаптированный к потребностям конкретного пациента.

Термин «континуум» (continuum) используется для описания непрерывного процесса или последовательности изменений, где нет четких границ между состояниями. В рамках континуума здоровье и болезнь рассматриваются не как два отдельных состояния, а как спектр, где человек может находиться в промежуточных стадиях (например, предболезнь, субклинические формы, хронические состояния).

В настоящее время это понятие широко используется в кардиологии, нефрологии, неврологии [114; 246; 321]. В акушерской практике данный подход сформулирован применительно к случаям *near miss* [302]. Однако работ, посвященных рассмотрению ЭПРП и ПР в аспекте континуума, в настоящее время не представлено. Учитывая общность факторов риска, единство ряда процессов, лежащих в основе реализации нарушения процессов имплантации/ плацентации [38; 260], считаем возможным рассмотреть ЭПРП и ПР через призму репродуктивного континуума, когда стартовой позицией в реализации акушерских осложнений являются факторы риска.

В отношении ЭПРП и ПР факторами риска могут выступать такие, как возраст, поведенческие, социальные характеристики, факторы внешней среды и др., при этом индивидуальный вклад каждой причины может быть незначительным, и только их сумма ведет к развитию патологического состояния [17; 25; 69; 80; 81]. Действие факторов риска на человека является сугубо индивидуальным, и вероятность реализации ЭПРП и ПР зависит от адаптационных возможностей организма [69]. Важную роль в снижении влияния факторов риска на состояние здоровья играет их профилактика. Наибольший клинический интерес представляет изучение прежде всего так называемых управляемых факторов риска ввиду возможности воздействия на них даже самой пациенткой [69]. Только интегративный подход к оценке факторов риска позволит минимизировать возможные риски здоровью населения [25; 69; 265]. Отмечается, что на современном этапе развития общества достижение абсолютной безвредности среды обитания для здоровья человека невозможно или требует чрезвычайно высоких экономических затрат, что предопределяет формирование новой парадигмы безопасности факторов среды обитания для человека. Ключевыми положениями этой новой системы являются приоритет здоровья человека и нивелирование управляемых факторов риска [25; 30; 32; 81].

В настоящее время отсутствует единый подход к методологии классификации факторов риска. Эксперты европейской ассоциации по терапевтическим инновациям (EURATI) предлагают выделять следующие группы факторов риска:

демографические (возраст, пол, брачность), связанные с окружающей средой (загрязнение воздуха, профессиональные вредности), поведенческие (курение, питание, физическая активность), клинико-анамнестические [81]. Полагаем, что данная классификация достаточно полно отражает наиболее важные факторы риска.

1.1.1. Демографические факторы риска

К демографическим факторам риска относят возраст, пол, брачность и др. [81]. Одним из важнейших факторов данной категории является возраст матери. В последние десятилетия наметилась тенденция к отсроченному материнству. Экспертами отмечается, что средний возраст матерей, впервые родивших ребенка, с 1970 года увеличился на 18,6 % с 21,4 до 26,3 года, а доля первобеременных женщин в возрасте 35–44 лет увеличилась более, чем в пять раз – с 2,5 до 13,3 на 1000 женщин [6; 31; 34; 97; 105; 127; 134; 156; 192]. Эти тенденции, вероятно, связаны с увеличением числа социально активных работающих женщин, получающих высшее образование и более широко использующих эффективные методы контрацепции [17; 37; 46; 32]. Интерес представляет исследование, проведенное под руководством Бьяджони (2021), в котором обсуждаются процессы инверсии факторов плацентарного ангиогенеза у женщин старше 40 лет, при этом определены достоверные различия с более молодыми пациентками [134]. Сопоставимые данные приводит и Р. Zhang (2022), которые представили данные о повышении риска формирования плацентарной дисфункции и плацентаассоциированных осложнений беременности у женщин старше 35 лет [278].

Дискуссия относительно того возраста, который соотносится с повышением риска ЭПРП и ПР, продолжается. В публикациях, посвященных оценке возраста, как фактора риска развития акушерских осложнений, нередко фигурирует термин «старший репродуктивный возраст» [74]. Однако четкие критерии классификации раннего и позднего репродуктивного возраста в настоящее время отсутствуют. Ученые представляют попытки верификации возрастных периодов женщины, которые сопряжены с наибольшим риском акушерских осложнений. Так, в

большинстве случаев речь идет о возрасте ≥ 35 лет [135; 210; 240; 260; 296]. Однако, представлены отдельные исследования о том, что возраст старше 30 уже сопряжен с риском развития гестационных нарушений [328]. Другие авторы определяют возраст старше 40 лет как фактор риска неблагоприятных исходов беременности [135; 285; 293].

Частота НБ у женщин до 30 лет в среднем составляет около 10 %, увеличивается до 20 % к 35 годам и 53 % к 45 годам [328]. В соответствующем отечественном клиническом протоколе обозначено повышение риска как спонтанного НБ, так и привычного невынашивания беременности (ПНБ) в возрасте старше 35 лет [15; 75]. Согласно данным американских коллег, риск ВБ в возрасте 35–39 лет возрастает в 1,4 раза, а после 40 лет – в 2,9 раза [156]. Риск мертворождения также увеличивается с возрастом. Метаанализ итальянских ученых под руководством G. Saccone (2022) продемонстрировал повышение риска мертворождения в два раза у женщин старше 40 лет (относительный риск (ОР) = 2,16; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,86–2,51) [227]. Австралийские исследователи (J. Dunne с соавт., 2022) показали, что риск мертворождения начинает увеличиваться уже после 35 лет 1,23 (ОР = 1,23; 95 % ДИ: 1,11–1,37) [135]. Относительно ПР в актуальной редакции отечественных клинических рекомендаций в качестве фактора риска обозначен старший репродуктивный возраст, без детализации [73].

В структуре социальных факторов внимание исследователей обращается на отношение к институту брака [83; 123]. Отечественными учеными представлены данные о том, что отсутствие брачных отношений соотносится с повышением риска РП [110]. Зарубежные авторы изучают данный вопрос с позиции родственных браков [150]. Исследований, посвященных оценке влияния семейного статуса на риск отдельных категорий ЭПП, в доступной литературе мы не нашли.

1.1.2. Факторы риска, связанные с окружающей средой

В реализации репродуктивной функции немаловажную роль играют факторы внешней среды. Ряд ученых позиционируют место проживания, как фактор риска формирования акушерских осложнений [1; 30; 37; 92; 125]. ПК

характеризуется как регион с очень низким уровнем здоровья населения и неблагоприятной экологической ситуацией [8; 50; 92]. Наличие крупных запасов нефти, газа, каменного угля, калийных солей, лесных, гидроэнергетических и других ресурсов стало основой ресурсодобывающих отраслей промышленности. В XX в. промышленный облик Прикамья формировали черная и цветная металлургия, лесозаготовка, производство минеральных удобрений и химической продукции [17]. В настоящее время сложившаяся ресурсно-ориентированная экономика края дополняется крупными машиностроительными производствами. Таким образом, в ПК сложился многоотраслевой промышленный комплекс, который оказывает влияние на здоровье населения. Организм матери не всегда надежно защищает плод от неблагоприятного влияния среды. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что патологическое течение беременности может рассматриваться как профессионально обусловленное в условиях воздействия токсикантов [1; 84]. По официальным данным, у 7,8% работающих женщин репродуктивного возраста условия труда оцениваются как вредные [1; 32]. В структуре вредных производств одно из наиболее значимых позиций занимает металлургическая промышленность. Тяжелые металлы не разрушаются в почве, воде, растениях и организме животных и могут длительное время сохраняться в объектах окружающей среды, мигрировать, накапливаться в организме человека, вызывая изменения в органах и тканях. Они обладают токсическим, канцерогенным и мутагенным воздействием, становясь причиной серьезных последствий. Основной негативный эффект токсичных элементов – высокая кумулятивная способность, поэтому их опасность заключается в возможных отдаленных последствиях, которые могут быть инициированы или спровоцированы опосредованным влиянием накопления металлов [96]. Среди наиболее опасных для здоровья человека веществ является свинец, который способен преодолевать плацентарный барьер, нарушая процессы имплантации, плацентации и потенцируя риск плацентоассоциированных осложнений беременности, таких как НБ и ПР [3; 17; 28; 32; 96; 168; 187]. Работ, посвященных участию роли промышленных токсикантов в генезе мертворождения и ВБ, не

представлено, что требует дополнительного изучения. Отметим, что современное наращивание темпов промышленного производства с различной комбинацией патогенных факторов определяет сохраняющуюся актуальность изучения влияния этих факторов на репродукцию и их роль в генезе ЭПРП и ПР.

1.1.3. Поведенческие факторы риска

К поведенческим факторам риска относят прежде всего курение. Согласно данным мировой статистики, курение табака широко распространено во всем мире. Лидером по потреблению табака среди взрослого населения считают Европейские страны и США, где в среднем курят табачные изделия приблизительно 41 % мужчин и 22 % женщин, в то время как в Африке, Азии и на Ближнем Востоке женщины курят существенно реже (3–5 %) [158; 357]. Особую актуальность приобретает изучение влияния курения на гестационный процесс. Отмечается, что на момент начала беременности в США курят 55 % женщин и продолжают курить до ее окончания 25 %, в Швейцарии – 42 и 33 % соответственно, в Австралии – 40 и 33 %, в Чехии – 24,3 и 18 % [126; 147; 215]. Результаты исследований отечественных ученых демонстрируют рост табакокурения среди женщин РФ с 9,1 в 1993 году до 14,3 % в 2020 году [80]. При этом продолжает курить почти половина женщин в самой экономически и демографически активной возрастной группе – от 19 до 44 лет [80]. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака показал, что в РФ каждая 4 из 10 курящих женщин относится к репродуктивному возрасту [79]. Результаты отечественного обсервационного исследование с созданием регистра беременных (БЕРЕГ) показало, что 14% женщин продолжают курить в течении всего гестационного периода [12].

Ученые отмечают, что курение во время беременности является модифицируемым фактором риска акушерских осложнений и неблагоприятных исходов [357]. Описываются патогенетические механизмы формирования плацентарной дисфункции при воздействии никотина и ее реализации в виде НБ и ПР [261]. Происходит стимуляция высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, что приводит к нарушению гемодинамики и метаболизма, в том

числе в спиральных артериях. Не только никотин, но и окись углерода табачного дыма индуцирует вазоконстрикцию, эндотелиальное повреждение, ингибирование синтеза простагландинов, гиперкоагуляцию в сосудах плаценты, усугубляя нарушение плацентарного ангиогенеза [258]. Курение ассоциируется и с более высоким риском мертворождения, что продемонстрировали американские ученые в метаанализе 2020 года (15 против 4 ‰ в популяции некурящих женщин) [126]. В литературе представлены данные об отрицательном влиянии как активного, так и пассивного воздействия табачного дыма на маточные трубы, создавая условия для эктопической локализации плодного яйца за счет кровоизлияния в эпителий трубы на ультраструктурном уровне, что нарушает соотношение реснитчатых и секреторных клеток в ампулярном отделе и замедляет транспортировку эмбрионов [239]. Кроме того, под действием интоксикации, обусловленной табачным дымом, ингибируются сокращения гладкомышечных волокон маточной трубы, что приводит к замедлению переноса эмбрионов. Авторы отмечают, что показатели, характеризующие сокращения гладкомышечных волокон трубы, увеличились после прекращения воздействия дыма, но не вернулись к исходному уровню, что доказывает долгосрочные негативные эффекты воздействия табакокурения [239]. Сопоставимые данные приводят китайские ученые в обзоре, посвященном влиянию поведенческих факторов на течение беременности. В частности, авторы ссылаются на систематический обзор, включающий 98 исследований, который показал, что любое активное курение связано с повышенным риском НБ, мертворождением и ВБ [166]. Подобную связь наблюдали и в другом крупномасштабном перекрестном исследовании с участием 80762 женщин. По сравнению с никогда не курившими, у женщин, которые курили в репродуктивный период, риск НБ увеличивается на 16%, мертворождения – на 44 %, а ВБ – на 43 % [126].

Усугубляет неблагоприятные эффекты курения дефицит Zn, что приводит к накоплению свинца и кадмия (металлов-антагонистов Zn), что приводит к дисрегуляции процессов имплантации и плацентации [311; 360]. Хорватские ученые провели исследование по изучению влияния курения матери, как источника воздействия токсичных металлов кадмия и свинца на активность

ферментных систем (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, металлотионеин), а также ряд микроэлементов (Fe, Zn, Se), которые оценивали в материнской и пуповинной крови и плаценте [120]. Даже относительно низкое и умеренное воздействие табачного дыма на организм беременной приводит к дисбалансу ферментных систем и активации оксидативного стресса, а в условиях дефицита микроэлементов эти процессы протекают более выражено [318]. Табачный дым содержит большое количество химических веществ, связанных с возникновением или развитием патологических процессов, влияющих на развитие плаценты и исход беременности [120]. Среди них – свободные радикалы и активные формы кислорода, которые могут вызывать окислительное повреждение липидов клеточных мембран, белков, ферментов и ДНК. Избыток активных форм кислорода может способствовать развитию аномальной сосудистой сети плаценты и нарушению её функций [126]. У курящих матерей и их новорождённых детей наблюдалась активация перекисного окисления липидов и нарушение баланса прооксидантов и антиоксидантов. Уровень кадмия и свинца в крови отражает недавнее воздействие этих элементов, в то время как в плаценте происходит накопление этих веществ, и отражает как недавнее воздействие, что доказывает значение этих элементов для течения беременности. В нормальных условиях антиоксидантная система сводит к минимуму избыточное образование реактивных видов кислорода и предотвращает негативные последствия окислительного стресса. Антиоксидантные ферменты супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза являются первой линией защиты от активных форм кислорода. Для их оптимальной активности и структуры необходимо достаточное поступление микроэлементов: Zn для супероксиддисмутаза, Se для Se-зависимой глутатионпероксидазы. Показана роль Zn в метаболизме и металлотионеинов, функция которых заключается в поглощении свободных радикалов, образующихся при окислительном стрессе и детоксикации. Благодаря многочисленным SH-группам и высокой способности связывать различные реакционноспособные ионы металлов, такие как кадмий, ртуть, медь, свинец, никель, кобальт, серебро и золото, металлотионеины способствуют снижению их токсического воздействия [147].

Курение как поведенческий фактор нередко сочетается с потреблением кофе. Большинство исследований подтверждает более высокий риск НБ у женщин, которые во время беременности употребляли большое количество кофе, по сравнению с теми, кто воздерживался [359]. Согласно рекомендациям ВОЗ, общее потребление кофеина менее 300 мг в день (что соответствует трём чашкам кофе объёмом 180 мл) оказывает незначительное негативное влияние на беременность и развитие плода [218]. Американские ученые отмечают безопасность потребления менее 200 мг кофеина в сутки [218]. Метаанализ, охвативший 130456 участниц, показал, что низкое и умеренное потребление кофеина (50–350 мг/сут) не связано ни с какой формой потери беременности, а повышенный риск мертворождения наблюдался только у лиц, употреблявших 8 чашек кофе в день [218]. Однако другие эпидемиологические исследования показали, что употребление кофеина во время беременности связано с НБ, задержкой развития плода (ЗРП), ПР, а также маловесным по гестационному сроку весом плода независимо от количества кофеина [12]. Отмечается, что даже при употреблении не более 300 мг кофеина в день формируется риск потери беременности [12]. Это может быть связано с особенностями метаболизма, опосредованным повышенной активностью фермента цитохром P450 CYP1A2. Кроме того, повышение уровня кофеина в крови матери сопровождается более сильным ингибированием фермента фосфодиэстеразы, повышением уровня циклического аденозинмонофосфата и увеличением уровня адреналина, что приводит к ангиоспазму, плацентарной дисфункции, тем самым повышая риск прерывания беременности [258]. Данных по влиянию на риск ВБ в литературе не представлено.

Среди приоритетов сохранения репродуктивного здоровья, обозначают здоровое питание, контроль веса, физическая активность, а также поведенческие характеристики [25; 30; 69; 287]. Данные постулаты соотносятся с рекомендациями по ПП, в которых отмечается, что поведенческие факторы могут оказывать не только прямое негативное влияние на состояние репродуктивного здоровья и развитие гестационных осложнений, но и опосредованно, запуская

каскад патологических реакций в метаболических процессах и эпигенетическом программировании потомства [71].

1.1.4. Клинико-анамнестические факторы риска

ЭГЗ напрямую не связаны с ЭПРП и ПР, однако могут оказывать большое влияние на зачатие, течение и исход беременности. Сочетаясь с нарушениями в репродуктивной системе, ЭГЗ формируют неблагоприятный фон для ЭПРП и ПР [266; 308]. Особое внимание исследователей занимает все более широкое распространение ожирения и метаболического синдрома, что соотносится с нарушениями репродуктивной функции и осложнениями беременности [51; 141; 221]. Распространенность ожирения среди беременных составляет 18–25,3 %, при этом до 26 % небеременных женщин в возрасте 20–39 лет имеют избыточную массу тела, а 29 % – ожирение [221; 255; 257]. Низкая концентрация лептина, так и резистентность к лептину может выступать причиной НБ ввиду того, что этот гормон участвует в процессах имплантации и плацентации [141; 221; 255; 256; 257; 361]. Вероятность мертворождения также выше при избыточным весе или ожирении (отношение шансов (ОШ) = 1,46, 95 % ДИ = 1,27–1,67) [221]. С этими данными соотносятся результаты систематического обзора и метаанализа, включавший более 16000 случаев мертворождения в 38 исследованиях, который показал, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м² выше нормы вероятность мертворождения увеличивается на 24 % (ОШ = 1,24, 95 % ДИ = 1,18–1,30) [208].

Вопрос о роли дефицита массы тела в генезе формирования осложнений беременности освещен в меньшей степени. Интерес представляют результаты работы Канадских ученых, которые показали в рамках проспективного когортного исследования с включением 12154 женщин продемонстрировали взаимосвязь, не только ожирения, но и дефицита массы тела с формированием плацентарных нарушений, которые характеризовались гиперпродукцией провоспалительных факторов ангиогенеза [211]. Кроме того, низкий ИМТ при беременности является фактором риска манифестного сахарного диабета (СД) [234]. Также представлены данные о том, что дефицит массы тела может ассоциироваться с риском ВБ [132].

Представлены убедительные данные о влиянии таких ЭГЗ на риск ЭПРП и ПР, как ЖДА [198; 205; 217; 322; 330], СД [101; 168; 179; 180], заболеваний почек и мочевыделительной системы [112; 145; 146; 294], соединительной ткани и аутоиммунных заболеваниях [244; 248; 267], артериальной гипертензии (АГ) [5; 115; 144; 286]. Интерес представляет изучение АГ. Традиционно считается, что гипертонические нарушения ассоциируются с риском преэклампсии (ПЭ). Однако также представлены данные что АГ может выступать фактором риска ПР и ЗРП за счет формирования схожей с ПЭ картины плацентарной ишемии, когда происходит высвобождение биоактивных факторов, таких как антиангиогенные факторы, провоспалительные цитокины, фактор, индуцируемый гипоксией, активные формы кислорода и аутоантитела-агонисты рецептора ангиотензина II типа [150; 338; 358]. Эти циркулирующие факторы поражают эндотелий сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию и изменения в производных эндотелия расслабляющих и сокращающих факторах. Биоактивные факторы также нацелены на гладкую мускулатуру сосудов и влияют на механизмы сокращения сосудов, приводя к усилению вазоконстрикции и к неадекватному ремоделированию сосудов, что приводит к досрочному прерыванию беременности и ЗРП [150].

Мы солидарны с мнением исследователей, которые подчеркивают, что важной мерой профилактики акушерских осложнений, ассоциированных с ЭГЗ, является ПП, которая должна включать модификацию образа жизни, снижение массы тела, устранение обменных нарушений, своевременное лечение и компенсацию ЭГЗ [71; 190; 266].

Генитальная патология также рассматривается как фактор риска ЭПРП. У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) нередко диагностируют первичное ановуляторное бесплодие, а около 40 % беременностей у таких пациенток заканчиваются НБ и ПР [143; 194; 297; 315; 351].

Использование методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) также изучается, как фактор риска осложненного течения беременности. Данный фактор рассматривается в клинических рекомендациях «Привычный выкидыш» [75], тогда как не обозначен в рекомендациях «Выкидыш (спонтанный аборт)» [15].

Хорошо изучен вопрос влияния инфекционного фактора на риск ПР и НБ [56; 173; 163; 164; 202; 203; 216; 313; 348]. Представлены также данные и о мертворождении [230]. Нередко инфицирование происходит восходящим путем через цервикальный канал при нарушении биоценоза нижних отделов генитального тракта [164; 173; 224; 243; 313]. Исследования демонстрируют достоверную связь бактериального вагиноза с НБ и ПР, при этом степень риска тем выше, чем раньше он был диагностирован. Бактериальный вагиноз до 16 недель беременности ассоциируется со значительным повышением риска ПР (ОР = 7,55; 95 % ДИ: 1,8–31,7) [243]. Так же, как и БВ, неспецифический вульвовагинит и кандидозный вульвовагинит не препятствуют зачатию, однако беременность на их фоне ассоциируется с повышенным риском ПР и НБ [173; 164]. Инфекционный фактор играет роль и в генезе мертворождения посредством формирования хронического воспалительного процесса эндометрия, и как следствия развития плацентарной дисфункции [230; 160]. Причиной ВБ инфекционно-воспалительные процессы выступают, как правило ввиду хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, что приводит к нарушению перистальтики маточных труб [243].

Несмотря на высокую степень изученности ЭГЗ, как факторов риска ЭПРП и ПР, считаем целесообразным включить данные факторы в настоящее исследование, что позволит проанализировать их в сопоставлении с другими и определить лидирующие в каждом из рассматриваемых вариантов ЭПРП и ПР.

1.1.5. Питание

Питание женщины является важнейшим фактором риска ЭПРП и ПР, что продемонстрировано в многочисленных работах отечественных и зарубежных исследователей [35; 44; 68; 70; 137; 162; 189; 253; 334]. Согласно гипотезе Баркера, недостаточное питание в преконцепционный период, во время внутриутробного развития и в первые годы жизни является значимым фактором программирования здоровья ребенка [44; 129; 209]. Поэтому очевидной является необходимость

совершенствования принципов рационального питания женщин, начиная уже с ПП, а также во время беременности и лактации [133; 190; 274; 280; 327].

По данным эпидемиологических исследований в РФ недостаток витаминов, микро- и макроэлементов испытывают более 80 % населения. Этот дефицит характерен для всех регионов, носит внесезонный характер и обнаружен у всех групп населения [87]. Отметим, что недостаток одного или нескольких элементов может нарушить превращение других витаминов в свои биологически активные формы, вызвав тем самым функциональный дефицит витаминов даже при достаточном поступлении с пищей, что наиболее четко прослеживается на примере Se [157]. Причинами нутриентного дисбаланса могут служить ограничительный тип питания (веганство, вегетарианство, посты), психические заболевания, ожирение, многоплодная беременность, ЭГЗ, аллергические заболевания и непереносимость некоторых продуктов, патологическая прибавка веса во время беременности [35]. Также в литературе представлены данные о том, что использование ускоренных технологий в агропромышленности может приводить к снижению пищевой ценности продуктов [35]. Однако эксперты обращают и на возможные негативные эффекты вследствие профицита потребления некоторых элементов и витаминов, в частности отмечается, что высокие дозировки витамина B₁₂ во время беременности могут быть ассоциированы с риском аутизма у детей [232; 275].

Неблагоприятные исходы беременности чаще определяются у пациенток с дефицитом массы тела или ожирением в начале беременности [336]. Недостаточный вес и ожирение матери не являются инертными состояниями для плаценты, и гистоморфологические изменения, вызванные неоптимальным ИМТ, могут служить индикаторами неблагоприятных условий внутриутробного развития и потенциальными предикторами будущих траекторий развития здоровья [178]. Например, представлены данные о значении веса женщины до родов с риском ВБ [335].

Отечественными учеными предложено понятие нутриома, которое представляется интегральным показателем, характеризующим совокупность

необходимых алиментарных факторов для поддержания динамического баланса между человеком и окружающей средой с учетом возраста, состояния и потребностей организма в конкретный период жизни [47]. Нутриом представляет собой формулу оптимального питания, которая меняется и дополняется в зависимости от потребностей [47].

Физиологические потребности в энергии для взрослых женщин составляют от 1800 до 3050 ккал/сут. При беременности потребности в энергии увеличиваются в среднем на 15 % [39]. При этом принципиально важно значение имеет качественный состав питания. При этом принципиально важно значение имеет качественный состав питания. Ряд государств (США, Великобритания, Германия, Италия, Бельгия, некоторые страны Африки, Азии и Латинской Америки) решает эту проблему путем регламентированной фортификации пищевых продуктов: муки, макаронных и хлебобулочных изделий (витамины В₁, В₂, В₆, РР, фолиевая кислота, витамин D) питьевого молока – витамином D₃ [36; 261; 291]. Поэтому необходимость назначения витаминно-минеральных комплексов (ВМК) женщинам во время беременности и лактации в большинстве стран не столь актуальна, как в РФ ввиду того, что у нас в стране обогащение микронутриентами продуктов питания не является обязательным и проводится по решению изготовителя.

Белок является основным компонентом в питании человека, обеспечивающий поступление незаменимых аминокислот. Недостаток поступления белка с продуктами питания во время беременности ассоциируется с замедлением ферментативных, гормональных и транспортных процессов в организме, что приводит к повышению риска РП, развитию критических степеней плацентарной дисфункции и ПЭ [207]. Согласно рекомендациям Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины, рекомендуется потребление белков с продуктами питания не менее 120 г/сут [71]. При этом рацион должен содержать как минимум 50 % белков животного происхождения [71]. Учеными показана необходимость достаточного потребления белка для снижения риска НБ [284]. Несмотря на очевидную связь, представленные

в литературе данные об участии дефицита потребления белков в генезе акушерских осложнений ограничены. Большая их часть посвящена изучению гестационного сахарного диабета (ГСД) [181]. Интерес представляет систематический обзор и метаанализ, в который были включены 31005 участников с 3451 случаем ГСД. Сравнение самого высокого и самого низкого потребления общего количества белков, белков животного и растительного происхождения показало, что суммарный коэффициент риска составляет 1,82 (95 % ДИ: 1,42–2,33), 1,79 (95 % ДИ: 1,50–2,14) и 0,98 (95 % ДИ: 0,81–1,20) соответственно, что указывает на значительную положительную связь между потреблением общего количества белков и белков животного происхождения и ГСД. При этом отмечалось, что при потреблении от 0 до 10 % энергии из животного белка наблюдалось повышение риска, однако при потреблении более 10 % энергии наблюдалось снижение риска, что подчеркивает значение качественного состава потребляемых продуктов [329]. Отечественные работы демонстрируют сопоставимые данные: низкий уровень общей калорийности рационов, низкое потребление белка (на 40 % ниже физиологической потребности во время беременности) и крайне низкую долю употребляемого животного белка (на 50 % ниже рекомендованной нормы) [68].

Потребление углеводов, как правило, не только укладывается в рекомендуемые значения, но и превышает. Однако доля пищевых волокон, которые представляют собой высокомолекулярные углеводы, главным образом растительной природы (целлюлоза, пектины и другие, в т. ч. не которые резистентные к амилазе виды крахмалов), и ассоциированные растительные вещества (лигнин), крайне мала [4]. Большая часть работ рассматривает достаточное потребление пищевых волокон, как меру профилактики ожирения и ассоциированных осложнений, таких как ГСД и ПЭ [169; 171; 214]. Также представлены данные о том, что низкое потребление клетчатки увеличивало риск ПР и/или рождение детей с низкой массой тела ($OR = 3,4$; 95 % ДИ 1,2–9,6) [214]. Данных о влиянии на риск ЭПП в литературе не представлено.

Физиологическая потребность в жирах для женского организма составляет в среднем 80 г/сут, а во время беременности увеличивается на 15–17 %. Особое

значение имеют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) участвуют в процессе ремоделирования сосудистой стенки посредством резолвинов и протектинов, синтезируемых из ДГК/ ЭПК [166]. Воздействие этих сигнальных молекул на функцию эндотелия, коагуляцию, агрегацию тромбоцитов, вазоспазм (в том числе спиральных артерий плаценты) не только обеспечивает физиологическое течение беременности, но также важно для профилактики акушерских осложнений (НБ, ПЭ, плацентарная дисфункция) [166; 176; 191].

Большая часть представленных в литературе работ посвящена роли ПНЖК в формировании плацентарных нарушений при ПЭ и ПР. Проспективное крупномасштабное когортное исследование ($n = 65220$, 1302 случая ПЭ, 301 случай тяжелой ПЭ) показало, что более высокое потребление ДГК во время беременности снижает риск этого осложнения. Женщины в верхнем quartile потребления ДГК (более 170 мг/сут) имели более низкий риск ПЭ (ОР = 0,67; 95 % ДИ 0,51–0,89) и тяжелой ПЭ (ОР = 0,46; 95 % ДИ: 0,25–0,83), чем женщины в нижнем quartile потребления ДГК (менее 40 мг/сут ДГК) [323]. Также представлены данные о снижении частоты ПР при достаточном употреблении ПНЖК. В рамках исследования методом «случай-контроль», включенного в Датскую национальную когорту новорожденных, у 376 беременных женщин с ПР (до 34 недель) и 348 беременных женщин с доношенной беременностью на 9-й и 25-й неделях беременности был измерен процентное содержание ДГК/ ЭПК в плазме крови в общей массе жирных кислот. По сравнению с женщинами с концентрацией ДГК/ЭПК $\geq 1,8$ %, у женщин с концентрацией $< 1,6$ % риск ПР был в 10,27 раза выше. Этот результат говорит о том, что низкая концентрация ДГК и ЭПК в плазме во время беременности может быть серьезным фактором риска ПР [176]. Механизм, с помощью которого уровень ДГК влияет на ПР, продолжает изучаться, в связи с чем представлено несколько теорий возможной взаимосвязи. Во-первых, начало родовой деятельности связано с повышенной экспрессией белков, отвечающих за сокращение матки, активацией специфических ионных каналов и повышением уровня коннексина. Эти факторы

способствуют электрической синхронизации и координации сокращения миомерия. При активации рецепторов сократительных белков, сокращение матки стимулируется окситоцином и простагландинами E_2 и $F_{2\alpha}$. ДГК регулирует экспрессию коннексина и снижает уровень PG_{E_2} и $F_{2\alpha}$ [166]. 2) Согласно другой теории, ДГК может снижать активность воспалительной реакции, характерной для ПР, регулируя взаимодействие между лигандами и рецепторами на поверхности клеток. В свою очередь, недостаток ДГК в III триместре беременности может привести к аномальной активации воспалительной реакции и последующим ПР. Эта теория подтверждена клиническими исследованиями, в которых приём ДГК во время беременности способствовал увеличению срока беременности [317]. 3) Аномальная плацентация, нарушение инвазии и трансформации спиральных артерий могут вызвать маточно-плацентарную ишемию, которая является одной из причин ПР [176]. Исследования влияния ПНЖК на клетки трофобласта показали, что ДГК оказывает проангиогенное действие, стимулируя выработку проангиогенных факторов и улучшая развитие капилляров, тем самым обеспечивая адекватную васкуляризацию и компенсацию плацентарной дисфункции [176]. Вопрос о влиянии ПНЖК на риск НБ, ВБ и мертворождения в литературе не освещен.

Вопрос о дозировках и необходимости обязательной дотации ПНЖК во время беременности также продолжает обсуждаться [52]. Согласно отечественным нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах, беременные должны получать не менее 200 мг ДГК [39]. Клинические рекомендации «Нормальная беременность» (2023) обозначают, что пациентке группы риска ПР и ЗРП, например, при курении, может быть рекомендован прием омега-3 ПНЖК, так как это снижает риск спонтанных ПР и рождения маловесных детей [45].

Важными синергистами макронутриентов в полноценном функционировании организма являются микроэлементы и витамины.

Цинк. Zn относится к числу важнейших минералов, который важен для многих биологических функций, включая синтез белка, клеточное деление и метаболизм нуклеиновых кислот. Сообщается, что распространенность дефицита Zn

колеблется от 4 % (в европейских странах, включая Великобританию, Швецию, Германию и Францию) до 73 % в Бангладеш, Индии и Непале [140; 170; 196; 299]. В РФ согласно популяционным исследованиям, дефицит Zn наблюдается у 18–46 % населения в зависимости от региона, а среди беременных достигает 80 % [26]. Этиологическими факторами дефицита Zn являются особенности питания (снижение потребления богатых Zn продуктов), заболевания органов желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, прием некоторых лекарственных препаратов (например, глюкокортикоидов и цитостатиков) [77; 196; 299; 314].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные потенциально негативному влиянию дефицита Zn на течение и исходы беременности, однозначная точка зрения на его влияние на отдельные гестационные осложнения отсутствует. Отмечается, что средний уровень Zn у женщин при ПР достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (доношенные беременности) [140; 154; 299]. Патогенетические механизмы НБ в условиях дефицита Zn связаны с нарушением процессов имплантации и плацентации посредством дисрегуляции плацентарного ангиогенеза [228; 326]. Клеточный Zn присутствует в одном из двух пулов: Zn, который тесно связан с белками, такими как белки цинкового пальца, для поддержания структуры и стабильности белка, и где Zn относительно недоступен для других клеточных функций, или лабильный Zn, который задерживается в цитоплазме белками, такими как металлотioneин, или в различных внутриклеточных компартментах, включая митохондрии и секреторные пузырьки. Лабильный Zn легко доступен для клеточной передачи сигналов и других физиологических процессов. Идентифицированы двадцать четыре переносчика Zn у млекопитающих, которые экспрессируются через цитоплазматические и органелльные мембраны и перемещают Zn в различные компартменты и из них. Посредством данных механизмов реализуются многочисленные физиологические функции Zn [299]. Описано участие Zn в процессе плацентарного ангиогенеза посредством цинксвязывающих лигандов, которые включают альбумин, металлотioneин, неидентифицированный низкомолекулярный плацентарный цинксвязывающий белок. При этом Zn способен ослаблять негативное влияние

окислительного стресса и нивелировать его влияние на процессы плацентации [299]. Zn действует как эффективное антирадикальное и противовоспалительное средство. Он образует хелаты с сульфгидрильными группами белков, обеспечивая защиту от прооксидантных процессов. Он защищает клеточные мембраны от перекисного окисления, вытесняя ионы меди и Fe из мест их связывания с мембраной. Кроме того, Zn играет жизненно важную роль в синтезе антиоксидантных ферментов и служит катализатором для нескольких ферментов, участвующих в метаболизме липидов, углеводов и белков [128; 299]. Примечательно, что Zn в сочетании с Cu служит кофактором для супероксиддисмутазы, активность которого снижается в условиях дефицита Zn. Соответственно недостаток Zn может способствовать развитию окислительного стресса путем активации перекисного окисления липидов из-за ослабления механизмов антиоксидантной защиты и снижения активности Zn-зависимых антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазы, что приводит к плацентарной дисфункции и развитию плацентоассоциированных осложнений беременности, таких как ПЭ и ЗРП [128; 219; 326].

Кроме того, как известно, одна из физиологических функций Zn реализуется посредством так называемых цинковых пальцев, которые относятся к группе металлопротеинов и представляет собой белковые модули, стабилизированные ионами Zn. Цинковые пальцы участвуют в транскрипции генов, трансляции, транспортировке мРНК, организации цитоскелета, развитии эпителия, адгезии клеток, ремоделировании хроматина, в регуляторных процессах факторов роста, процессах имплантации и плацентации [360]. Протективные эффекты Zn реализуются посредством его структурного участия в МПП, в том числе ММП-2 (класс желатиназ) и ММП-3 (класс стромелизины), которые участвуют в различных клеточных процессах, в том числе плацентарном ангиогенезе, и способны изменять структуру клеточных мембран, приводя к дисрегуляции и нарушению функционирования плаценты [314].

Научные исследования демонстрируют возможные механизмы клинической реализации патофизиологических процессов, ассоциированных с цинкдефицитным состоянием. Интересные данные получены в отношении роли Zn в генезе ВБ.

Сообщается, что соотношение Zn и меди показало значительную положительную корреляцию с активностью глутатионпероксидазы и уровнем прогестерона и отрицательную корреляцию с активностью супероксиддисмутазы и каталазы в сыворотке женщин с ВБ по сравнению с контрольной группой (пациентки с маточной беременностью), что характеризует окислительный стресс и может расцениваться, как предиктор ВБ [170; 316]. Похожие механизмы описывают и в исследованиях, посвященных роли дефицита Zn в генезе НБ и ПР. Авторы расценивают цинкдефицитное состояние в ранние сроки гестации как пусковой механизм активации провоспалительных механизмов в плаценте и оксидативного стресса, что приводит спонтанному досрочному прерыванию беременности и может реализоваться как в ранние, так и в поздние сроки беременности [196; 299]. Помимо этого, Zn участвует в процессах утилизации глюкозы, соответственно его дефицит приводит к метаболическим нарушениям и объясняет высокий риск ожирения при дефиците Zn [122; 170].

Отметим, что в рекомендациях ВОЗ по оказанию дородовой помощи (2017) сообщается о возможности назначения беременным женщинам цинксодержащих добавок в рамках научных исследований [354]. В обновленной версии документа (2020) обозначена необходимость ежедневного приема 15 мг Zn [353]. В отечественных рекомендациях по ведению нормальной беременности также не представлено данных о необходимости дотации цинксодержащих препаратов во время беременности [55], однако в «Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» отмечается потребность ежедневного потребления 12 мг в первом триместре с повышением до 15 мг, начиная со второго триместра беременности [39], что обозначает необходимость пересмотра действующих рекомендаций по ведению беременности. Отметим, что, учитывая накопленный опыт об участии Zn в патофизиологических процессах формирования гестационных осложнений, остается актуальным дальнейшее изучение свойств этого микроэлемента в контексте профилактики ЭПП и ПР.

Селен. Se известен как незаменимый микроэлемент, биологическая роль которого в организме человека реализуются посредством селенопротеинов, выполняющих структурную и ферментативную роль за счет своей каталитической и антиоксидантной активности [298; 303]. Важное значение Se связано с его ролью в качестве селеноцистеина в ряде селенопротеинов и антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы и тиоредоксинредуктазы. Определено, что дефицит Se, особенно во втором триместре, потенцирует развитие окислительного стресса посредством увеличения продукции медиаторов воспаления и снижения активности плацентарной глутатионпероксидазы и других Se-зависимых антиоксидантов, что приводит к плацентарной дисфункции [180]. Также исследования демонстрируют, что низкий уровень селенопротеинов подавляет миграционные и инвазивные способности трофобласта, а также приводит к повышению уровня малонового диальдегида, который является показателем окислительного стресса, что лежит в основе патогенетических механизмов развития плацентоассоциированных осложнений беременности [324]. Так, например, установлено, что при дефиците Se риск ПР увеличивается в восемь раз, а с дополнительным приемом 1 мкг Se при дефиците первом триместре риск ПР снижается на 7 % [118]. Обнаружено, что антиоксидантный статус в условиях дефицита Se значительно ниже у женщин с досрочным прерыванием беременности и в первом триместре, по сравнению со срочными родами, о чем свидетельствовало изменение активности глутатионпероксидазы [175]. Как предполагают авторы, это связано со способностью Se подавлять окислительный стресс, эндотелиоз, регулировать выработку эйкозаноидов, модулировать тонус сосудов и оказывать противовоспалительное действие. Интерес представляет еще одно исследование, проведенное международным коллективом авторов (США, Великобритания, Швейцария, Финляндия, 2021), которое посвящено оценке уровня Se у женщин с ПР [175]. Авторы сообщают, что медианы сывороточного уровня Se в группах ПР и срочных родов находились в пределах референсных интервалов, однако у женщин с ПР верифицированы достоверно более низкие значения. Исследований, посвященных участии дефицита Se в генезе мертворождения и ВБ, в доступной литературе не представлено, что требует дополнительного изучения.

Обсуждая патогенетические механизмы нарушения инвазии цитотрофобласта в селенодефицитных условиях, нас заинтересовал вопрос участия Se в процессе плацентарного ангиогенеза. Отметим, что подобных публикаций в доступных базах мы не нашли, но представлены данные о влиянии Se на экспрессию генов фактора роста эндотелия при ПЭ и формировании аномального кровотока при ЗРП, что дает основание полагать возможную взаимосвязь и с другими плацентоассоциированными осложнениями [298; 325].

Вопрос о необходимой профилактической дотации Se в популяции здоровых беременных остается предметом обсуждения. Диета является главным источником Se, и потребление этого элемента зависит от его концентрации в пищевых источниках. В российских документах, регламентирующих нутриентную поддержку во время беременности, рекомендации о включении профилактических доз Se отсутствуют. Безусловно, результаты проведенных исследований указывают на потенциал добавок Se в профилактике ЭПРП и ПР и требуют проведения дополнительных исследований, направленных на изучение патофизиологических процессов, ассоциированных с дефицитом Se.

Железо. ЖДА является одним из самых распространенных заболеваний, составляя 35–47 % в популяции женского населения и 51–59 % среди беременных [198; 217; 254; 259; 271; 305; 322].

В литературе достаточно широко представлены данные и о влиянии латентного дефицита железа (ЛДЖ) на течение и исходы беременности [117; 198; 238; 309; 322]. Продемонстрировано присутствие в амниотической жидкости беременных с ЛДЖ чрезмерно высоких концентраций недоокисленных токсических продуктов и снижение содержания пировиноградной кислоты, что характеризует нарушение баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами роста плаценты и приводит к дисрегуляции плацентарного ангиогенеза [305]. Fe в синергизме с витамином С обладает потенциалом модифицировать окислительный стресс путем образования активных форм кислорода, которые могут вызывать повреждение клеток и реализовываться в виде плацентарной дисфункции [300; 322; 350].

Повышение риска НБ и ПР у женщин с ЛДЖ связывают с нарушением инвазии цитотрофобласта [205; 330]. Если ЛДЖ имел место до беременности, характерные метаболические изменения затрагивают эндометрий. Fe в составе ферментных систем участвует во множестве биохимических реакций, а его недостаток смещает окислительно-восстановительный баланс в сторону свободнорадикального и перекисного окисления липидов [262]. В условиях нестабильности мембран эндометрия и нарушениях функциональной активности ткани беременность развивается в неполноценном эндометрии, что может реализоваться в виде плацентассоциированных осложнений, таких как НБ или ПР. Кроме того, показано, что у женщин с НБ в два раза ниже уровень ферритина по сравнению с физиологической гестацией, что также подтверждает роль железодефицитных состояний [305]. Также сообщается, что риск НБ у женщин с ЖДА повышается в два раза [205]. Мета-анализ с объемом выборки около 1 миллиона человек продемонстрировал взаимосвязь между ЖДА матери во время беременности и ПР (OR = 1,56; 95 % ДИ: 1,25–1,95), при этом если ЖДА верифицирована на прегравидарном этапе или в первом триместре, риск еще выше (OR = 1,65; 95 % ДИ: 1,31–2,08), что подчеркивает значение Fe для процессов полноценной инвазии цитотрофобласта [330]. Тяжелая ЖДА сопряжена с повышением риска мертворождения (OR = 1,86; 95 % ДИ 1,75–1,98) [309]. Исследований, посвященных изучению роли дефицита Fe в генезе ВБ, в доступной литературе не представлено.

Вопросы профилактики и коррекции ЛДЖ у беременных мировыми научными сообществами рассматриваются в ряду приоритетных. Согласно рекомендациям ВОЗ, препараты Fe в суточной дозе 60 мг назначают во II и III триместрах беременности и в первые три месяца лактации [330]. Национальные рекомендации США предусматривают применение железосодержащих препаратов в дозе 30 мг в сутки в течение всего периода беременности [198]. Согласно Российским нормативным документам (клинические рекомендации «Нормальная беременность» [45] и «Железодефицитная анемия» [24], дотация препаратов Fe в период гестации показана только при ЖДА, а профилактическое назначение

препаратов Fe предусмотрено только в педиатрической практике, вегетарианцам и донорам [24]. Таким образом, основной акцент при профилактике ЛДЖ отводится питанию. Ежедневная потребность в Fe для женщин составляет около 18 мг, а во втором и третьем триместрах беременности возрастает до 33 мг/сут [39]. Обычное питание обеспечивает поступление 5–15 мг элементарного Fe в день, причем в желудочно-кишечном тракте всасывается только 10–15 % [24], что диктует необходимость проведения дополнительных исследований и, возможно, пересмотра вопроса об обязательной профилактической дотации Fe во время беременности в нашей стране.

Кальций. Одним из ключевых макроэлементов, участвующих в процессах жизнедеятельности организма, является Ca. Свободный гидратированный катион Ca выполняет роль посредника во множестве метаболических и регуляторных процессов, обеспечивая баланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией, участвует в механизмах сокращения мышечных волокон, нервной передачи импульсов и секреции некоторых гормонов [349]. Оценка содержания Ca в рационе более 600 женщин в возрасте от 18 до 50 лет, проведенная в 2019 году в Варшавском университете естественных наук, показала, что у 92 % обследованных участников уровень потребления Ca с продуктами питания оказался ниже рекомендованного [312]. С этим фактом соотносятся и данные коллег Научно-исследовательского института здравоохранения CAPHRI, они показали, что потребление Ca с пищей является недостаточным (< 1000 мг/сут) среди 89 % нерожавших беременных женщин в развивающихся странах [139]. Схожи и отечественные эпидемиологические данные: дефицит потребления Ca встречается у 88–95 % беременных женщин [95]. Традиционно низкое потребление Ca ассоциируется с риском ПЭ [95]. Вместе с тем в литературе представлены исследования, посвященные оценке роли Ca в генезе и других гестационных осложнений, таких как ПР. Отмечается, что прием Ca достоверно связан со снижением риска преждевременных родов (OR = 0,72; 95 % ДИ: 0,60–0,87) [124]. Авторы отмечают, что низкое потребление Ca вызывает повышение артериального давления (АД), стимулируя высвобождение паратиреоидного

гормона и ренина, тем самым увеличивая внутриклеточный Са в гладкомышечных волокнах сосудистой стенки и приводя к вазоконстрикции. Возможный механизм действия добавок Са заключается в том, что они уменьшают выделение парацитовидными железами внутриклеточного Са и, таким образом, снижают сократительную способность гладкой мускулатуры. По аналогичному механизму прием добавок Са может также снизить сократительную способность гладких мышц матки и предотвратить ПР. Также представлены данные, что добавки Са влияют на маточно-плацентарный кровоток (снижают индекс резистентности в маточных и пупочных артериях), что приводит к нарушению плацентарного ангиогенеза [124]. Китайскими учеными описана роль Са в процессе плацентарного ангиогенеза. Показано, что ионы Са на эндотелиальных клетках регулируют выработку эндотелиальных факторов роста, в том числе PLGF, что приводит к дисфункциональным изменениям имплантации и плацентации [349]. Учитывая эти данные, можно предположить возможное участие дефицита Са в генезе НБ, мертворождения и ВБ, однако подобных исследований в литературе не представлено.

Рекомендуемое потребление Са в различных национальных рекомендациях варьируется от 900 до 1200 мг/сут. Эксперты ВОЗ рекомендуют потребление Са с пищей в размере 1200 мг/сут для беременных женщин и 1000 мг/сут для небеременных взрослых (в возрасте 19–50 лет) [330]. В Нидерландах рекомендуемая диетическая норма составляет 1000 мг/сут для всех взрослых, независимо от наличия беременности [139]. Отечественные рекомендации регламентируют потребление с продуктами питания в первом триместре не менее 1000 мг/сут с увеличением дозировки до 1300 мг/сут во втором и третьем триместрах [39]. Добавки Са в дозе 1000 мг/сут показаны при установленном риске ПЭ [45].

Витамин D. Витамин D является одним из наиболее важных нутриентов для репродуктивной системы. Выделяют холекальциферол (витамин D₃) и эргокальциферол (витамин D₂). Витамин D₃ в основном синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей, а источником витамина D₂ являются

продукты питания. Обозначение D без указания цифровых индексов подразумевает суммарно D₂ и D₃. Лабораторную оценку содержания витамина D в организме проводят посредством определения 25(OH)D в сыворотке крови [21].

Международные исследования демонстрируют высокую распространенность дефицита витамина D. В обзоре Cochrane (2020) обозначено, что среди более 18000 жителей Северной Америки уровни 25(OH)D ниже 30 нг/мл наблюдались у 71 % обследуемых [261]. Как показывают популяционные исследования, около 40 % европейцев испытывают дефицит витамина D, а 13% – выраженный дефицит [342]. Результаты проведенных в РФ работ согласуются с мировыми данными: дефицит 25(OH)D выявляется у 70–95 % взрослого населения, при этом определяется географическая зависимость частоты встречаемости [21]. Это связано с тем, что недостаток D чаще встречается на территориях, располагающихся в северных широтах (выше 35°), где из-за острого угла падения солнечных лучей соприкосновение с кожными покровами проходит по касательной, и D₃ практически не вырабатывается. Усугубляет ситуацию и длительность осенне–зимнего периода с минимальной солнечной активностью в большинстве регионов РФ. Данный промежуток времени длится до 8 месяцев в широтах между 60° и 70° с.ш., от 5 до 6 месяцев – в широтах от 51° до 59° с.ш. и 2 месяца или вообще не происходит – в широтах от 35° до 40° с.ш. Таким образом, большая часть территории РФ, в том числе и ПК, имеет все предпосылки для развития дефицита витамина D.

Современные данные о влиянии дефицита витамина D на организм человека привлекают всё большее внимание исследователей. Интересные результаты получены при изучении влияния витамина D на течение беременности. Представлены публикации, демонстрирующие увеличение риска НБ в популяции женщин с дефицитом витамина D [108; 292]. Авторы объясняют эту ситуацию иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами 25(OH)D. Его роль заключается в регуляции клеточного иммунитета, что приводит к дезактивации провоспалительных цитокинов, которые задействованы в развитии спонтанного прерывания беременности в различные сроки [292]. Кроме того, дефицит витамина D может привести к активации воспалительной реакции, а также

эндотелиальной дисфункции через прямое воздействие на ген транскрипции ангиогенеза, что приводит к эндотелиальной дисфункции, что было продемонстрировано на примере ПЭ [197]. Однако можно предполагать схожие процессы и при других плацентоассоциированных осложнениях беременности. Также представлены данные о том, что витамин D регулирует экспрессию белка NOXA10 в строме эндометрия, который принимает непосредственное участие в имплантации, таким образом, при дефицитном состоянии повышается риск плацентоассоциированных осложнений [282; 347].

Перспективны исследования, посвященные изучению роли витамина D в генезе ВБ. Показано, что уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был значительно выше у женщин с физиологической маточной беременностью ($34,31 \pm 7,32$ нг/мл) по сравнению с пациентками с ВБ ($20,95 \pm 20,68$ нг/мл) ($< 0,001$). Основываясь на результатах настоящего исследования, у женщин с недостаточным уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови (менее 30 нг/мл) вероятность ВБ повышается в 6,4 раз (OR = 6,40; 95 % ДИ: 3,260–15,834) [121]. Определено, что витамин D является мощным регулятором сосудистых факторов роста и цитокинов, которые играют ключевую роль при имплантации эмбриона. Дефицит витамина D нарушает регуляторные процессы в эпителиальных клетках маточной трубы, что приводит к аномальной перистальтике маточных труб и эктопической имплантации эмбриона [121].

Продолжается обсуждение вопроса о роли дефицита витамина D в генезе мертворождения. Финдландия с 2010 г., а Швеция с 2018 г. ввели обязательную фортификацию продуктов питания витамином D₂, что привело к снижению мертворождений в этих странах на 15 % [223]. Сопоставимы результаты другого международного исследования (Англия-Канада), в ходе которого получена достоверно значимая модель логистической регрессии с поправкой на другие факторы (возраст, курение), демонстрирующая связь между низким уровнем 25(ОН)D в ранние сроки гестации и мертворождением [291].

Патогенетические механизмы формирования ЭПРП и ПР в условиях дефицита витамина D показаны и при изучении его роли в процессе плацентарного ангиогенеза. Исторически плацента была одной из первых тканей, способных

синтезировать 1,25(OH)2D₃ [212]. На ранних этапах гестации витамин D стимулирует экспрессию генов HOXA10 и HOXA11, что обеспечивает трансформацию эндометрия, регуляцию соотношения цитокинов и активирует гормональную функцию плаценты, что наглядно прослеживается на примере ПЭ [282]. Во время беременности рецепторы VDR и ферменты, осуществляющие регуляцию метаболизма, экспрессируются в плаценте и децидуальной ткани. Есть данные о том, что 1,25(OH)2D₃ координирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, имплантацией и ангиогенезом [212; 339; 340; 345].

Эти процессы, вероятно, лежат в основе патогенетических механизмов формирования плацентаассоциированных осложнений беременности. Так, показана связь D-дефицитного состояния и нарушения плацентарного ангиогенеза при ПЭ [282]. Отмечается, что у женщин с ПЭ уровень витамина D в сыворотке крови был на 14,5 % ниже, чем у женщин с ФБ (16,5 нг/ мл против 19 нг/ мл, $p = 0,014$), при этом уровень sFlt-1 был на 64,5 % выше (11600 пг/ мл против 7050 пг/ мл, $p < 0,001$) и более чем в 2 раза выше уровень эндоглина (18,6 нг/ мл против 8,7 нг/ мл, $p < 0,001$). Авторы приходят к выводу, что коррекция гиповитаминоза D может быть модифицируемым фактором риска ПЭ [282].

В «Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» отмечается, что суточное потребление витамина D должно составлять 15 мкг/сут (600 МЕ) [39]. В отечественных клинических рекомендациях «Нормальная беременность» представлена информация о необходимости его назначении только женщинам высокого риска гиповитаминоза D в дозе 500–1000 МЕ/сут [45]. К группе высокого риска гиповитаминоза витамина D относятся женщины: с темной кожей, витилиго, имеющие ограничения пребывания на солнце, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, с недостаточным питанием, ожирением, ЖДА, СД [264; 343; 343; 345; 346]. Особое внимание обращается на пациенток с ожирением. Отмечается, что у таких пациенток нарушается утилизация витамина D₃ и тем самым потенцируются риски акушерских осложнений [304; 341]. Рекомендации международного общества эндокринологов (2024) предлагают эмпирический

прием добавок витамина D во время беременности, учитывая его потенциальную способность снижать риск ПЭ, мертворождения, ПР, рождения детей с низкой массой тела для гестационного возраста и неонатальной смертности [343; 346]. Эксперты ссылаются на исследования, в которых рассматривается медианная дозировка витамина D для профилактики осложнений беременности 2750–3300 МЕ в день. При этом рутинное тестирование на 25(ОН)D проводить не рекомендуется, но только для здоровых беременных женщин, у которых нет других показаний для тестирования 25(ОН)D (например, гипокальциемии) [343]. Ряд экспертов поддерживают идею о том, что положительные профилактические эффекты приема витамина D отмечаются как раз при более высоких дозах, нежели 600 МЕ в сутки [343]. Возможность назначения больших профилактических доз витамина D продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях. В частности, в крупном исследовании Hollis, включившем почти 500 беременных женщин, получавших 400, 2000 или 4000 МЕ витамина D в день, достоверных различий в безопасности приема витамина D в группах не отмечено, однако определено снижение риска ПЭ, ПР и ЗРП [223; 282; 346].

Безусловно, подобная рассогласованность требует разработки консолидированных рекомендаций, но в рамках соблюдения легитимности, полагаем необходимым придерживаться отечественных нормативных документов, при этом очевидно, что требуется пересмотр предлагаемых рекомендаций по дозировке витамина D₃.

Магний. Дефицит магния широко распространен среди женщин репродуктивного возраста. Определено, что 48 % американцев получают с пищей Mg в количестве ниже рекомендуемого суточного уровня потребления, включая 46 % беременных [177]. В РФ популяционные исследования показали, что адекватно обеспечены Mg (концентрация Mg в плазме крови > 0,8 ммоль/л, потребление Mg с пищей > 300 мг/сут) не более 6 % обследованных [57].

В литературе представлены исследования, посвященные роли дефицита Mg в генезе НБ и ПР. Отмечено, что у женщин с НБ достоверно ниже сывороточный уровень Mg ($p < 0,005$) [177]. Mg в составе магнийзависимых плацентарных белков стимулирует продукцию цитокинов и влияет на внутриклеточную

передачу импульса за счет рецепторных влияний. Дефицит Mg приводит к инактивации противовоспалительных цитокинов и, соответственно, потенцирует провоспалительные механизмы в эндометрии и плаценте. Порядка 30 Mg-зависимых плацентарных белков участвуют в процессах клеточного апоптоза и пролиферации, баланс между которыми обеспечивает полноценное функционирование плаценты. Соответственно, при дефиците Mg этот баланс нарушается, что приводит к плацентарной дисфункции. Следует отметить антитромботический эффект Mg, посредством которого активируется продукция простаглицина, подавляется тромбоксан A₂, что препятствует вазоконстрикции и обеспечивает адекватный фетоплацентарный кровоток. Соответственно, дефицитные состояния инициируют ангиоспазм и микротромбозы, т.е. плацентарную дисфункцию [177].

Показано, что антенатальный прием Mg сопряжен со снижением частоты ПР (OR = 0,58; 95 % ДИ: 0,35–0,96) [161; 225]. Авторы отмечают, что в группе ПР сывороточный уровень Mg оказался достоверно ниже ($p < 0,05$), хотя и не обязательно достигал состояния дефицита. Сообщается, что недостаточное поступление Mg вызывает дисбаланс Mg-зависимых ферментов, контролирующей сокращение гладкомышечных волокон матки. Также известно, что Mg обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, что подразумевает, что он может играть важную роль в модуляции воспалительной реакции, связанной с ПР и НБ [177]. Описаны и синергетические эффекты Mg и витамина D₃. Метаболизм D₃ в организме происходит при участии магнийзависимых ферментов, поэтому для получения оптимальных преимуществ витамина D₃ необходимо нормальное потребление Mg [225].

Данных о роли дефицита Mg в генезе ВБ и мертворождений в доступной литературе мы не нашли.

Согласно отечественным рекомендациям, суточная потребность в Mg для беременных составляет 420–450 мг [39]. Европейские рекомендации регламентируют необходимость приема не менее 375 мг/сут [204], американские – 350 мг/сут с увеличением дозы до 500 мг/сут при исходном дефиците [183]. Данных о необходимости профилактической дотации во время беременности в регламентирующих документах не представлено.

Оценка дефицитных состояний. Остается дискуссионным вопросом о методах исследования, применяемых для диагностики дефицитных состояний. Традиционно с целью определения уровня витаминов и микро- и макроэлементов в организме человека используется анализ сыворотки крови. Однако существует мнение, согласно которому лучшей средой для изучения дефицитных состояний является волос. Учеными представлено мнение, что накопленные в волосах вещества наиболее полно отражают процессы, длительно протекающие в организме, поэтому элементный состав волос можно использовать наряду с сывороткой крови для оценки нутриентного состава [18; 182; 245]. Сторонники исследований сыворотки показали, что накопление микроэлементов в волосяном стержне происходит неравномерно по длине. Кроме того, различия в качестве водопроводной воды, которая используется для мытья волос, а также применение шампуней различного качества и химических красителей может значительно исказить результат [182].

В связи с этим нельзя недооценивать оценку рутинного фактического питания, как основного источника витаминов и микро- и макроэлементов. В настоящее время используются специальные компьютерные программы («Нутритест-ИП 1», «АСПОН-питание», «Диетолог», «Индивидуальная диета» и др.). Однако некоторые из них недоступны для рутинного мониторинга и предназначены только для использования в медицинских учреждениях. Кроме того, широко распространены online-калькуляторы, позволяющие подсчитать энергетическую ценность и качественный состав фактического питания, что является удобным инструментом для определения групп риска по дефицитным состояниям не только на бытовом уровне, но и для специалистов.

Отечественными и зарубежными специалистами проведено множество исследований, посвященных оценке качественной характеристики питания беременных женщин [68; 94; 189; 204; 222]. Знания, посвященные роли макро- и микронутриентов во время беременности, быстро и постоянно развиваются. Тем не менее остаются серьезные пробелы в понимании процессов взаимодействия нутриентов, оптимальных сроков применения и дозировках, необходимых во время беременности. Современные представления о конкретных причинно-

следственных механизмах ограничены, и дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение того, как нутриенты функционируют *in vivo* на фетоплацентарную систему, влияя на исходы беременности.

1.1.6. Физическая активность

Все большее внимание научного сообщества привлекает изучение роли ФА во время беременности. Эксперты полагают, что недостаточную ФА в период гестации следует расценивать как фактор риска акушерских осложнений [148; 184; 231; 268]. В руководстве ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности (2020) отмечается, что консультирование по вопросам не только здорового питания, но и ФА показано всем женщинам во время беременности в рамках реализации стандартной антенатальной медицинской помощи [353]. Важно отметить, что только менее половины женщин (47 %) информируются по возможности и необходимости ФА во время беременности [295].

Экспертами отмечается, что наибольшая эффективность ФА может быть получена у беременных с ГСД и избыточным весом/ ожирением [270]. ФА влияет на метаболизм глюкозы путем повышения чувствительности к инсулину, снижая при этом риск ГСД и ожирения, посредством чего минимизируются риски ПР, НБ и мертворождения [153; 195; 269; 295]. Представлены данные о превентивных эффектах регулярных физических упражнений при беременности относительно чрезмерного увеличения веса и повышения содержания глюкозы в крови, что закономерно ассоциировано со снижением показателей ГСД у таких пациенток. Результаты систематических обзоров показали, что по сравнению с отсутствием, наличие ФА в течение трех дней в неделю или более связано с клинически и статистически значимым снижением шансов развития ГСД [179; 295]. В данном случае ФА оказывала независимое влияние на утилизацию глюкозы, увеличивая как инсулинозависимый, так и инсулиннезависимый пути ее метаболизма. Происходящее при этом повышение сродства инсулина к его клеточным рецепторам с последующим снижением инсулинорезистентности закономерно приводило к нормализации углеводного обмена у данной категории беременных [179].

Положительный эффект ФА во время гестации проявляется также в виде нормализации функционирования сердечно-сосудистой системы за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и АД, что обеспечивается стимуляцией продукции оксида азота (вазодилатора) при достаточном уровне ФА, который еще и препятствует формированию плацентарного ангиоспазма [153; 184; 195].

В литературе представлены данные о взаимосвязи микронутриентного статуса и ФА. Среди эссенциальных микро- и макроэлементов наиболее выраженному изменению при физической нагрузке подвержен гомеостаз Fe, Se, Zn [86]. Показано, что ФА ассоциируется с усилением энергетического обмена и развитием дефицитных состояний. Именно поэтому нормативные значения потребления макронутриентов рассчитываются исходя из группы ФА [39]. Таким образом, подтверждается мнение ученых о необходимости соблюдения баланса оптимального питания и ФА во время беременности для достижения лучших исходов.

В отечественной литературе не представлены данные о проведении популяционных исследований по изучению ФА во время беременности. Также отсутствуют данные о комплексном влиянии полноценного восполнения нутриентных дефицитов и ФА на течение и исходы беременности, что требует дальнейшего изучения.

1.2. Патогенетические основы эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь, преждевременных родов и регуляция плацентарного ангиогенеза

Несмотря на разные гестационные сроки ЭПРП и ПР, учеными определены общие патогенетические механизмы их формирования. Нарушение процесса плацентации и механизмов его регуляции рассматривается как пусковой фактор дальнейшего неблагополучия [111; 213; 273; 277; 293; 306]. Эти процессы тесно связаны с формированием плацентарной дисфункции. Интерес представляет изучение управляемых факторов риска и механизмов регуляции нарушений имплантации и плацентации как возможной точки приложения для совершенствования стратегии профилактики ЭПРП и ПР.

1.2.1. Роль нетринов в регуляции плацентарного ангиогенеза

Нетрины представляют собой белковые соединения, которые изначально описаны как регуляторы направления аксонов во время эмбриогенеза и названы так потому, что нетрин на санскрите означает «тот, кто направляет» [159]. Впоследствии обнаружено, что нетрины модулируют различные биологические процессы, включая морфогенез, туморогенез, адгезию и ангиогенез. Помимо центральной нервной системы, сообщается также об экспрессии нетрина в плаценте [119; 159]. Среди всех исследованных нетринов ведущая роль в плацентарном ангиогенезе отводится нетрину-1. Сообщается, что нетрин-1 контролирует морфогенез эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов. Исследования продемонстрировали проангиогенные свойства нетрина-1 в эндотелии сосудов фетоплацентарного комплекса, активацию их пролиферации в плацентарном ангиогенезе [159; 185].

Публикации, посвященные роли нетринов в нарушении ангиогенеза отдельных гестационных осложнений, ограничены. Продемонстрировано, что нетрин-1 играет ключевую роль в пролиферации цитотрофобласта, в частности, у пациенток с ГСД наблюдается снижение рецепторной активности нетрина-1, что приводит к усилению плацентарного ангиогенеза [185]. Связь экспрессии нетрина-1 и формирование эндотелиальной дисфункции показана также и на примере тяжелой ПЭ [306]. Сообщается, что нетрин-1 контролирует морфогенез эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток, приводя к ремоделированию сосудистой сети, поэтому его рассматривают как биомаркер ПЭ [306]. Отмечается, что подавление экспрессии нетрина-1 в плаценте приводило к уменьшению прорастания сосудов *in vivo*. Это свидетельствовало о том, что нетрин-1 необходим для функционирования эндотелиальных клеток и плацентарного ангиогенеза, что реализуется в виде дисфункции плаценты и ассоциированных гестационных осложнениях. Представленные наблюдения демонстрируют убедительные данные о ключевой роли нетрина-1 как стимулятора плацентарного ангиогенеза, что является аргументом того, что нетрин-1 следует расценивать как потенциальную точку приложения для поиска новых возможностей при заболеваниях, связанных с

сосудистой сетью плаценты. Вопрос связи нарушения выработки нетрина-1 с риском ЭПРП и ПР в литературе не освещен.

1.2.2. Роль плацентарного фактора роста в регуляции плацентарного ангиогенеза

PlGF является членом семейства факторов роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor) и преимущественно экспрессируется в плаценте, участвуя в процессах васкулогенеза и ангиогенеза [276]. Плацента формируется из внешнего клеточного слоя бластоцисты, который образует первичную трофобластическую клеточную массу. Затем трофобласт, который представляет собой плодную часть плаценты и содержит генетический материал отца, глубоко проникает в децидуальную оболочку, и обычно его развитию не противодействует иммунная система матери [149; 310; 325]. Имплантация подразумевает прикрепление и инвазию бластоцисты в матку и ремоделирование стромы эндометрия, известное как «децидуализация», а также модификации сосудистого русла эндометрия. Таким образом, место имплантации характеризуется воспалительной реакцией с обилием рекрутируемых иммунных клеток и индукцией воспалительных генов [276]. Бластоциста должна тесно интегрироваться в эндометрий для получения кислорода и питательных веществ, что требует ремоделирование ткани матки за счет воспалительных механизмов. При этом формируется особая микросреда, поддерживающая ангиогенез и иммунологическую толерантность для предотвращения отторжения плода, которая обеспечивается балансом между воспалительными и противовоспалительными медиаторами. Среди нескольких медиаторов воспаления, присутствующих в матке, преобладающую роль в этом процессе несет PlGF [276; 279; 310].

Изменение экспрессии PLGF связывают, прежде всего, с риском развития ПЭ [279; 276]. При этом дисбаланс PlGF во время беременности может быть обусловлен несколькими механизмами. С одной стороны, активация PlGF может быть причиной активации воспалительного состояния, связанного с высвобождением провоспалительных медиаторов. Эти цитокины, модулируя клетки иммунной

системы, могут предотвращать материнскую толерантность, стимулировать воспаление и в то же время препятствовать адекватному процессу плацентарного ангиогенеза, что приводит к эндотелиозу, вазоконстрикции и развитию гестационной гипертензии. С другой стороны, снижение уровня PLGF из-за неадекватной продукции клетками трофобласта является причиной неадекватной инвазии трофобласта и нарушения процесса плацентарного ангиогенеза, что рассматривается как начальный этап дисфункциональных нарушений плаценты. Поэтому изменения продукции PLGF описывают также и при ЗРП [167]. В литературе представлены ограниченные данные о возможной взаимосвязи между экспрессией сосудистых факторов роста и особенностями питания. Так, индийские ученые опубликовали работу, демонстрирующую отрицательное влияние профицита V_{12} на плацентарный ангиогенез [275].

Представлены данные, характеризующие снижение экспрессии PLGF ($<0,5$ МоМ при НБ и ПР при спонтанном досрочном прерывании беременности. Показано, что у женщин с низким уровнем PLGF в I триместре ($< 0,3$ МоМ), частота ПР увеличивалась почти в два раза (ОР = 1,81; 95 % ДИ: 1,13 – 1,92) [290].

В доступной литературе представлено только несколько публикации, рассматривающие PLGF как потенциальный маркер ВБ [307]. В этих работах приведена информация о верификации более низких уровней PLGF (в среднем $14,60 \pm 3,42$ пг/мл) у пациенток с прогрессирующей ВБ. Авторы отмечают, что после оперативного лечения, особенно при тубэктомии, диагностически значимый уровень фактора лабораторно в большинстве случаев не определяется, что ограничивает применение PLGF как прогностического фактора ВБ [362].

Ограничены данные о прогностическом потенциале использования PLGF в отношении мертворождения. Канадские ученые при изучении пациенток с мертворождениями в 96,5 % верифицировали достоверно более низкие уровни PLGF (менее 10-го перцентиля). Авторы приходят к выводам о перспективности дальнейшего изучения PLGF как прогностического биомаркера плацентарной дисфункции и ассоциированных осложнений, в частности мертворождения [167].

Прогностическая ценность PLGF в выделении группы риска по НБ также требует дополнительного изучения ввиду немногочисленных данных о возможности лабораторного определения в ранние сроки гестации. Авторы пришли к выводу, что низкий уровень PlGF в сроках 9–13 недель ассоциируется с нарушением плацентарного ангиогенеза, что может приводить к НБ [279].

1.2.3. Роль матриксных металлопротеиназ в регуляции плацентарного ангиогенеза

ММП представляют собой семейство из 24 цинкзависимых эндопептидаз, способных к деградации практически всех компонентов внеклеточного матрикса. Среди них выделяют: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, ММП мембранного типа [236; 333]. Во время имплантации и плацентации металлопротеиназы наряду с факторами роста, цитокинами и протеазами играют активную роль в ремоделировании эндометрия, инвазии трофобласта и пролиферации. Исследования показали, что ММП-2 экспрессируется на ранних стадиях плацентации и разрушает коллаген IV типа и другие компоненты базальной мембраны [213; 235]. ММП-2 вырабатывается и секретируется трофобластами на ранних стадиях первого триместра с пиком между 6-й и 8-й неделями. ММП-3 начинает продуцироваться клетками децидуальной ткани во время имплантации, после чего во время второй волны инвазии цитотрофобласта его экспрессия усиливается [151]. ММП-3 разрушает фибронектин, ламинины и различные типы коллагеновых и протеогликановых основных белков. Нарушение секреции ММП активирует провоспалительные факторы, что создает коллагенолитическую микросреду в децидуальной ткани, тем самым способствуя самопроизвольному прерыванию беременности, что было показано *in vitro* [249].

Увеличение выработки ММП-2 ассоциируется с процессами вазодилатации в плацентарных сосудах во время нормальной беременности [293]. Снижение ММП-2 приводит к вазоконстрикции, неадекватному ремоделированию спиральных артерий и плацентарной дисфункции [151; 333]. В дополнение к сосудистым эффектам снижение продукции ММП-2 способствует активации мышечного сокращения

матки, инициируя ПР. Показано повышение риска ПР почти в два раза при сниженной секреции ММП-2 (OR = 1,75; 95% ДИ: 1,14–2,68) [293].

В отношении ВБ в литературе представлены работы, характеризующие изменение экспрессии ММП-2 в трофобласте после тубэктомии [172; 186]. Работ, посвященных изучению сывороточных уровней ММП-2 и ММП-3, мы не встретили. Так же, как и публикаций о роли ММП в генезе мертворождения.

1.3. Прогнозирование эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов

Прогнозирование и возможность профилактики – основная цель изучения патогенетических механизмов ЭПП и ПР. В Российской патентной базе (<https://searchplatform.rospatent.gov.ru/patents>) по запросу «прогнозирование невынашивания беременности» система предлагает 406 ответов, большая часть которые основаны на верификации инфекционного фактора [62; 65; 66]. Также представлены работы с включением оценки генетических поломок [63], иммунологических нарушений [65]. Моделей с включением комплексной оценки сывороточного уровня нутриентов и показателей плацентарного ангиогенеза не представлено.

Структура прогностических факторов ПР схожа с НБ. По запросу «прогнозирование преждевременных родов» поисковая система патентной базы выдает 711 результатов. Работы включают прогностические критерии ПР инфекционного генеза [9; 61], а также в ассоциации с ЭГЗ [64]. Моделей, включающих оценку сывороточного уровня нутриентов в сочетании с факторами плацентарного ангиогенеза, не представлено, однако есть работы, демонстрирующие механизмы влияния отдельных витаминов и микроэлементов на ангиогенез при других патологических состояниях, например, при эндометриозе, онкологических процессах [138; 252]. По мертворождению и ВБ в патентной базе за последние 5 лет работ не представлено.

Не менее важное значение имеет и поиск наиболее перспективных методик верификации группы риска. Помимо традиционных вариантов определения риска

с помощью метода логистической регрессии, внимание научного сообщества привлекают методы машинного обучения на основе пула данных с дальнейшей их конверсией в виде прогнозных моделей. Именно такие модели имеют большой практический потенциал ввиду возможности их представления в виде компьютерных программ и online-калькуляторов. После специальной настройки пользователем таких программ может быть любой врач без специальной подготовки. К подобным методам относится метод БСД [284] и ИНС [2; 102; 103; 107; 130; 247]. В настоящее время эти методы достаточно широко используются в качестве «второго мнения» в диагностическом процессе. Большинство публикаций по изучению ИНС посвящены диагностике и прогнозированию онкологических заболеваний [103; 138], нейродегенеративных заболеваний [319], острой почечной недостаточности [114], СД [116]. Работы, посвященные возможностям ИНС в диагностике и прогнозировании акушерских осложнений, посвящены ПЭ [352] и ПР [104]. При этом авторы отмечают высокий потенциал метода и в отношении других нозологий, что требует дополнительного изучения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

На базе подразделений ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (кафедра акушерства и гинекологии № 1, отделение охраны здоровья семьи и репродукции консультативно-диагностической поликлиники), а также ГБУЗ ПК «ГКБ им. М.А. Тверье» в период с 2015 по 2024 год проведено научное исследование, включающее следующие этапы:

I этап – ретроспективное описательное продольное исследование динамики и структуры ЭПРП и ПР, а также основных демографических показателей;

Ia – анализ динамики и структуры ЭПРП (число законченных беременностей, ЭПРП, ПР, показатели комплексного скрининга I триместра; количество родов, прерываний беременности, численность женщин фертильного возраста, рождаемость, смертность, естественный прирост, средний возраст матери при рождении первого ребенка);

Ib – среднесрочное прогнозирование (ЭПРП, ПР, численность женского населения фертильного возраста).

II этап – оценка факторов риска ЭПРП (НБ, мертворождения, ВБ) и ПР:

IIa – когортное, обсервационное, аналитическое, динамическое, ретроспективное исследование, смешанное по методологии. Оценка факторов риска НБ, ПР и мертворождения на основании клинико-anamnestических данных 10075 женщин).

IIb – когортное, обсервационное, аналитическое, динамическое, ретроспективное исследование, смешанное по методологии. Оценка факторов риска ВБ (221 человек).

IIc – ранжирование достоверно значимых факторов риска ЭПРП и ПР, разработка online-калькулятора с использованием метода обучения ИНС;

II^d – описательное одномоментное исследование с целью изучения факторов риска ЭПРП и ПР у небеременных женщин (382 амбулаторные карты пациенток, обратившихся в ЖК по поводу гинекологических заболеваний (воспалительные заболевания влагалища, аномальных маточных кровотечений и др., а также с целью подбора контрацепции)).

III этап – описательное, проспективное, динамическое исследование, смешанное по методологии. Разработана и проведена оценка эффективности индивидуальной программы ведения беременности, основанной на модификации образа жизни и коррекции нутриентных дефицитов (наблюдение двух групп беременных: I группа – 417 женщин (наблюдение с 8 недель – 10 недель 6 дней), дополнительно к базовому спектру обследования проведена оценка фактического питания и ФА, по результатам чего предложена индивидуальная программа ведения беременности; II группа – 394 женщины, проходивших рутинное наблюдение в условиях ЖК.

IV этап – одномоментное, аналитическое исследование, смешанное по методологии. Прогнозирование ЭПРП и ПР на основании клинико-анамнестических факторов, сывороточного уровня микроэлементов, витаминов и факторов ангиогенеза (обследовано 184 женщины после родов/прерывания беременности, в том числе I группа – 33 пациентки с НБ, II группа – 39 человек с мертворождением, III группа – 37 женщин с ВБ, IV – 40 женщин, беременность которых закончилась ПР; V группа – контрольная выборка, 35 случаев ФБ, окончившихся срочными родами.

Исследование выполнено строго в соответствии с данными Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также законодательством РФ. Экспертная оценка клинического исследования проведена локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 11 от 25.12.2019). Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

I этап. Анализ исходов беременности и прогнозирование эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов



II этап. Оценка факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов



Рисунок 1 – Дизайн исследования

III этап. Оценка фактического питания и физической активности беременных в I триместре.

Программа ведения беременных и оценка ее эффективности



IV этап. Прогнозирование эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов

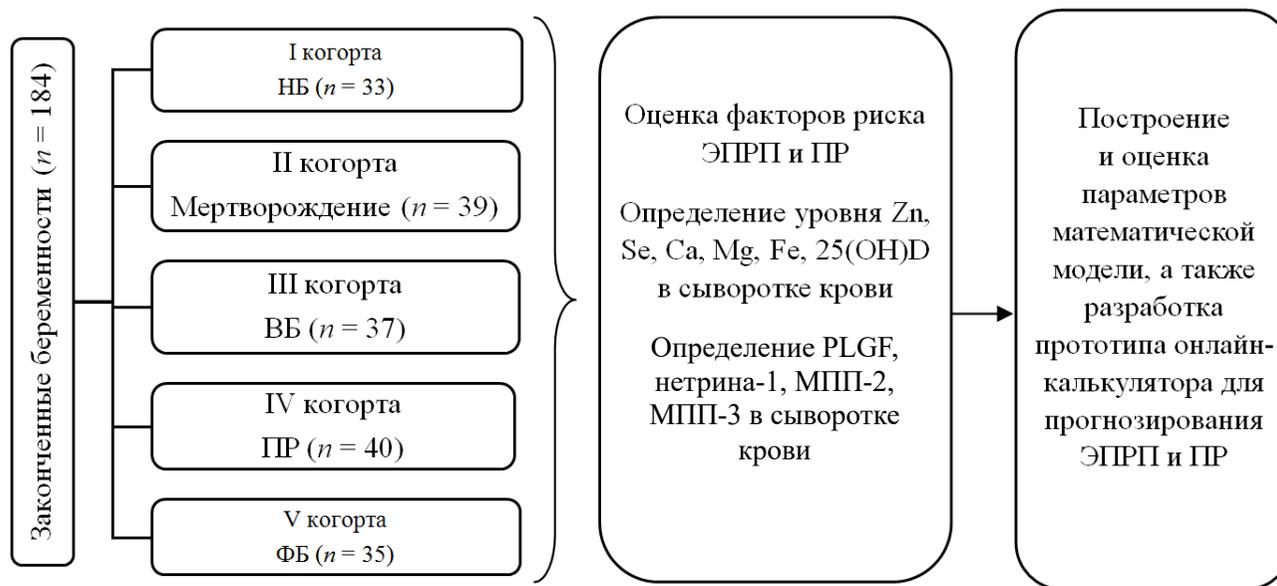


Рисунок 1 – Окончание

I этап. Анализ демографических показателей

Проведено ретроспективное описательное продольное исследование динамики и структуры ЭПРП и ПР, а также основных демографических показателей. Проанализированы исходы беременности (динамика и структура законченных беременностей, динамика и структура ЭПРП и ПР), информация о которых представлена отделом переписи населения и демографической статистики Территориального органа федеральной службы государственной статистики по ПК (ПЕРМЬСТАТ). Для изучения показателей по РФ использованы данные «Демографического ежегодника России» и сборника «Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации» за период 1990–2023 годы. Также проведён анализ данных, полученных из официальных статистических форм: № 13 «Сведения о прерывании беременности», № 14 «Сведения о деятельности стационара», № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» по ПК и РФ за период с 2010 по 2023 годы. Длительность анализируемого периода обусловлена тем, что только с 2010 году в статистические формы включен показатель «внематочная беременность», а именно раздел «хирургические операции по поводу внематочной беременности» в форме № 14 с 2010 год и раздел «внематочная беременность» в форме № 13 с 2016 года.

Количество законченных беременностей по данным стационаров за 2010–2011 годы рассчитывали как сумму принятых родов, родов, произошедших вне родильного отделения, законченных беременностей в сроках 22–27 недель (форма № 32), прерываний беременностей в сроки до 22 недель (форма № 13), количество операций, выполненных по поводу ВБ (форма № 14). За период 2012–2015 годы – как сумму принятых родов, родов, произошедших вне родильного отделения (форма № 32), прерываний беременностей в сроки до 22 недель (форма № 13), количество операций, выполненных по поводу ВБ (форма № 14). За период 2016–2023 годы – как сумму принятых родов, родов, произошедших вне родильного отделения (форма № 32), прерываний беременностей в сроки до 22 недель (форма № 13), случаев ВБ (форма № 13).

Показатель ранней явки (до 12 недель) учитывали из формы № 32, раздел 1 «количество беременных, поступивших под наблюдение в сроке до 12 недель». Также рассчитывали показатель комплексного скрининга I триместра беременности (процент от количества женщин, поступивших под диспансерное наблюдение до 14 недель), который включен в форму № 32, начиная с 2012 года. В связи с обновлением нормативной базы (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 года № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»), с 2020 года учитывается еще и показатель группы риска по акушерским осложнениям, в том числе ПР, который рассчитывали в процентном отношении от числа женщин, прошедших комплексный скрининг первого триместра (форма № 32). Отметим, что данные официальной статистики не содержат информации о результатах работы частных медицинских центров.

В понятие ЭППИ включали случаи НБ, ВБ и мертворождения. Анализ проводили в абсолютных числах, а также рассчитывали показатель на 1000 женщин фертильного возраста и на 1000 случаев законченных беременностей.

Показатель НБ по данным ЖК за 2010–2011 годы рассчитывали как разницу между беременностями, закончившимися абортами, и беременностями, закончившимися абортами в сроке 22–27 недель; с 2012 по 2023 год – как количество беременностей, закончившихся в сроке до 22 недель (форма № 32). По данным стационара (форма № 13) в период с 2010 по 2015 год количество случаев НБ рассчитывали, как сумму самопроизвольных и неуточнённых (внебольничных) прерываний беременности в сроках до 22 недель. За период 2016–2023 годы в связи с изменением статистической формы количество случаев НБ рассчитывали как сумму самопроизвольных абортов, других аномальных продуктов зачатия и неуточнённых абортов в сроках до 22 недель. Ввиду того, что только с 2016 года в статистической форме № 13 выделены аномальные продукты зачатия, структура НБ, которая включает самопроизвольные аборты, аномальные продукты зачатия и неуточненные аборты, представлена за период 2016–2023 годы.

ВБ за период 2010–2015 годы учитывали из раздела «операции по поводу внематочной беременности» (форма № 14), за 2016–2023 годы – по данным формы № 13.

Каждый показатель, составляющий ЭПРП (НБ, ВБ, мертворождение) рассчитывали на 1000 женщин фертильного возраста, на 1000 законченных беременностей и в процентах в структуре ЭПРП. Мертворождения дополнительно рассчитывали по отношению на 1000 детей, родившихся живыми и мертвыми (форма № 32).

Общее количество родов в период с 2006 по 2011 годы рассчитывали, как сумму принятых родов и родов, произошедших вне родильного отделения (форма № 32), а также прерываний беременности в сроке 22–27 недель (форма № 13). В период с 2012 по 2023 годы – как сумму принятых родов и родов, произошедших вне родильного отделения (форма № 32).

Число ПР за 2010–2011 годы рассчитывали, как сумму живых, мёртвых недоношенных новорожденных, умерших новорожденных с массой тела менее 1000 грамм и мертворожденных с массой тела менее 1000 грамм (в том случае, если они не были включены в общее количество родившихся живыми и мёртвыми). С 2012 по 2023 годы в форме № 32 появилась графа «Преждевременные роды 22–37 недель». Данный показатель оценивали в процентном отношении к общему числу родов.

Для оценки динамики исследуемых явлений использовали следующие показатели: базисный темп прироста, цепной темп прироста. Базисный темп прироста рассчитывали, как отношение абсолютного базисного прироста и значения, принятого за постоянную базу сравнения:

$$T_{л(б)} = \frac{y_i - y_0}{y_0} 100 \%,$$

где y_i – уровень сравниваемого периода (года); y_0 – уровень базисного периода (года).

Цепной темп прироста рассчитывали, как отношение абсолютного цепного прироста и предыдущего значения показателя:

$$T_{л(ц)} = \frac{y_i - y_{i-1}}{y_{i-1}} 100 \%,$$

где y_i – уровень сравниваемого периода (года); y_{i-1} – уровень предыдущего периода (года).

Прогнозирование демографической ситуации

На основании полученных данных проведено среднесрочное прогнозирование демографической ситуации по ПК и РФ, а также составлен предсказательный прогнозный сценарий до 2030 года, т.е. описаны наиболее вероятные характеристики демографического будущего. Задача прогнозного сценария состоит в определении характера и направления динамики отдельных демографических процессов или их компонентов во время прогнозного периода. Для составления данного сценария выбран среднесрочный прогноз ввиду того, что он содержит достаточно широкий спектр возможных вариантов демографического развития, однако в них выделяется относительно узкий класс наиболее вероятных демографических траекторий, в отличие от краткосрочного и долгосрочного.

Среднесрочное прогнозирование демографической ситуации проведено с помощью линейной формы трендового моделирования по формуле:

$$x_i = a_0 + a_1x_{i-1} + a_2x_{i-2} + \dots + a_nx_{i-n} + \varepsilon_t,$$

где a_0 – это нулевой коэффициент регрессии, то есть то, каким будет Y в случае, если влияющий фактор будет равен нулю, a_1 – коэффициент регрессии, который выражает степень зависимости исследуемого показателя X от влияющего фактора i , i – порядковый номер измерения на оси времени, n – это очередной порядковый номер искомого значения.

II этап. Оценка факторов риска ЭПРП и ПР

- II этап – когортное, обсервационное, аналитическое, динамическое, ретроспективное исследование, смешанное по методологии, в ходе которого оценивали факторов риска ЭПРП (НБ, мертворождения, ВБ) и ПР. Изучали

возможные факторы риска в дополнении к тем, которые уже имеют высокую степень изучены и представлены в соответствующих клинических рекомендациях, а именно:

– НБ [15]: возраст матери > 35 лет, возраст отца > 40 лет; два и более предшествующих выкидыша; ожирение или недостаточная масса тела; избыточное потребление кофеина (> 5 чашек кофе в день или > 100 г кофеина/сутки); употребление алкоголя и наркотиков; неблагоприятные условия труда (действие ртути, свинца, паров бензола, циклогексана, нитрокраки, смолы, пыли, пестицидов, шума, вибрации), а также длительное воздействие химических и/или физических факторов, не связанное с профессиональной деятельностью; хронические заболевания: антифосфолипидный синдром (АФС), тромбофилии высокого риска тромбозомболических осложнений, СПЯ, заболевания щитовидной железы, декомпенсированный СД, целиакия; острые и хронические инфекционные заболевания: листериоз, сифилис, хламидиоз, токсоплазмоз, острые респираторные вирусные заболевания, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), туберкулез; прием лекарственных препаратов: итраконазола, метотрексата, нестероидных противовоспалительных препаратов, ретиноидов, пароксетина, венлафаксина; заболевания матки: аномалии развития матки, миома матки, операции на шейке матки, внутриматочные синехии; лихорадка > 38⁰С; дефицит фолиевой кислоты;

– ВБ [13]: операции на маточных трубах, эктопические беременности в анамнезе, воспалительные заболевания органов малого таза, внутриматочная контрацепция, внутриматочные вмешательства, бесплодие, возраст матери старше 35 лет, курение, применение комбинированных оральных контрацептивов, пороки развития половых органов (беременность в рудиментарном роге), эндометриоз, наличие рубца на матке после кесарева сечения;

– ПР [73]: индуцированные ПР в анамнезе, аборт, ПР у матери пациентки, поздний репродуктивный возраст, патология шейки матки, аномалии развития матки, синдром внезапной детской смерти ранее рожденных детей, данная беременность, наступившая при помощи ВРТ, многоплодие в данной

беременности, кровотечения на ранних сроках данной беременности, мочеполовые инфекции;

Учитывая отсутствие клинических рекомендаций по мертворождению, на момент проведения исследования, в структуре факторов риска изучались сопоставимые с другими ЭПП и ПР факторы риска, а также представленные в литературе данные [10; 14; 29; 142; 250; 281; 337].

IIa. Выполнено когортное (обсервационное, аналитическое, динамическое, ретроспективное) исследование, смешанное по методологии, с целью оценки факторов риска НБ, мертворождения и ПР.

Объектом выступили 10075 беременных в I триместре, обратившихся в отделение охраны здоровья семьи и репродукции консультативно-диагностической поликлиники ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России с целью проведение комплексного скрининга I триместра в течение 2017 года.

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия, возраст ≥ 18 лет, срок беременности 11 недель – 13 недель 6 дней. Критерии невключения: противопоказания к вынашиванию беременности, предраковые или злокачественные заболевания, умственная неполноценность или любые другие нарушения здоровья, которые могут помешать участнице завершить исследование, языковой барьер, затрудняющий работу врача–исследователя с пациенткой в рамках проводимого исследования, участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев с начала исследования.

Оценивали исходы беременности, среди которых выделены когорты НБ, ПР и мертворождения, которые сравнивали с ФБ. В когорте НБ у 3 женщин (0,8 %) верифицировано ПНБ, что ниже эпидемиологических данных, представленных в литературе [74], поэтому принято решение не рассматривать их отдельно. Отметим, что для исследования отобраны случаи ПР в сроке гестации до 34 недель ввиду того, что именно эта категория, возможно, имеет общие патогенетические механизмы с ЭПП, вносит вклад в младенческую смертность и требует особого внимания в аспекте проведения профилактических мероприятий.

Для определения необходимого объема выборки для исследования высокой точности пользовались таблицей N. Fox [54], для исследования высокой точности с мощностью 95 % при уровне значимости 0,01, генеральной совокупности 10000 человек (количество родов в г. Перми в 2018 г. составило 13780) объем выборки должен быть не менее 8750 человек. Таким образом, выборка 10075 человек будет достаточной для исследования высокой точности.

Для оценки факторов риска использовалась классификация EURPTI [69]. Рассмотрены демографические факторы (возраст, брачность), факторы, связанные с окружающей средой (профессиональная занятость), поведенческие (курение, потребление кофе, питание, ФА), клиничко-анамнестические. Ввиду большого объема обследования оценка питания и ФА вынесена в отдельную главу (глава 5). Клиничко-анамнестические факторы дополнены факторами, относящимися к настоящей беременности.

При анализе показателя «курение» оценивали потребление не только табакосодержащих изделий, но и электронных сигарет, кальянов, а также устройств, генерирующих высокодисперсный аэрозоль. По отдельности разные варианты устройств не рассматривали ввиду того, что более половины (536/66,7 %) респондентов отметили несколько вариантов. Учитывались только случаи активного курения.

Оценку потребления кофеина проводили из расчета, что в 1 чашке кофе (180 мл) средней крепости содержится 100 мг кофеина [218].

Фактор «Маточные кровотечения в I триместре» включен ввиду того, что он представлен в качестве фактора риска ПР согласно действующим на момент проведения исследования клиническим рекомендациям «Преждевременные роды» (2016).

Ряд заболеваний исключен из анализа, а именно: миома матки и опухоли яичников (как правило, в медицинской документации указывался только факт наличия патологического образования, без детализации локализации и размеров, что не позволяет корректно интерпретировать результаты); воспалительные заболевания органов малого таза (анамнез, представленный в медицинской

документации, собирался со слов, и не представлено убедительных данных о наличии заболевания); патология шейки матки (не представлено данных, позволяющих верифицировать нозологические формы); гипотиреоз (на момент проведения исследования отсутствовал обязательный скрининг на тиреоидные гормоны, поэтому на основании имеющейся медицинской документации не было возможности определить степень компенсации).

Бессимптомная бактериурия исключена из анализа ввиду изменившейся нормативной базы. На момент проведения исследования данный диагноз верифицировался при обнаружении колоний бактерий $\geq 10^5$ КОЕ в 1 мл мочи. В 2021 году утверждены клинические рекомендации «Инфекции мочевых путей у беременных», согласно которому бессимптомная бактериурия определяется при обнаружении бактерий в диагностически значимом титре ($\geq 10^5$ КОЕ в 1 мл мочи) в двух последовательных микробиологических (культуральных) исследованиях средней порции мочи. Поэтому считаем некорректным рассмотрение бессимптомной бактериурии как фактор риска ЭПП и ПР в данной работе.

Выявленные факторы риска ранжировали по степени значимости (показатель ОР) для каждой когорты ЭПП и ПР с выделением структуры достоверно значимых факторов.

IIb. Дополнительно изучены данные 221 пациентки с диагнозом ВБ. С этой целью проведено исследование когортное, наблюдательное, аналитическое, динамическое, ретроспективное исследование, смешанное по методологии. Изучена группа женщин с ВБ, которую составили пациентки гинекологического отделения МСЧ № 9 им. М.А. Тверье в 2017–2018 годах (в настоящее время – ГБУЗ ПК «ГКБ им. М.А. Тверье»). Анализ факторов риска проводили в сопоставлении с пациентками с физиологической маточной беременностью, которые были рассмотрены на этапе Па ($n = 8896$ человек). Мощность исследования составила 95 % при уровне значимости 0,01. Сравнение когорт с различной численностью было выполнено с использованием статистических методов, устойчивых к неодинаковым размерам выборок. В частности,

применялись непараметрические критерии и методы, не предъявляющие строгих требований к равенству объёмов сравниваемых групп, а также модели, допускающие анализ данных при существенной разнице в численности когорт. Когортные исследования устойчивы к различию в численности когорт, так как они оценивают вклад каждой переменной независимо от размеров когорт. Корректность такого подхода подтверждается в работах по медицинской статистике, где подчёркивается, что при правильном выборе метода анализа разная численность не влияет на достоверность полученных выводов [110].

В качестве факторов риска ВБ рассмотрены факторы, обозначенные в актуальных клинических рекомендациях [13]. Исключена категория «операции на маточных трубах», которую, несмотря на диагностическое значение, не представляется возможным корректно оценить ввиду сложности интерпретации имеющейся медицинской документации, в которой, как правило, указывалось «лапароскопическая операция», без детализации объема оперативного вмешательства.

Ис. Проведено ранжирование достоверно значимых факторов риска ЭПРП и ПР. Далее на основе полученных данных разработан online-калькулятор с использованием метода обучения нейронных сетей с целью определения группы риска ЭПРП и ПР.

Ид. Выполнено описательное одномоментное, количественное исследование с целью изучения факторов риска ЭПРП и ПР у небеременных женщин. С этой целью проведено изучение амбулаторных карт 382 женщин г. Перми, обратившихся в ЖК ГКП № 2 г. Перми по поводу гинекологических заболеваний (воспалительные заболевания влагалища, аномальных маточных кровотечений, воспалительных заболеваний органов малого таза, СПЯ, а также с целью подбора контрацепции). Проведен анализ возможных факторов риска ЭПРП и ПР.

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия, возраст ≥ 18 лет. Критерии невключения: беременность на момент исследования, беременность в анамнезе, предраковые и онкологические заболевания, умственная неполноценность или любые другие нарушения здоровья, которые могут помешать участнице завершить исследование, языковой барьер,

затрудняющий работу врача–исследователя с пациенткой в рамках проводимого исследования, участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев с начала исследования.

III этап. Оценка эффективности дополнительной индивидуальной программы ведения беременности

На III этапе исследования выполнено описательное, проспективное, динамическое исследование, смешанное по методологии. Предложена и апробирована индивидуальная программа ведения беременности, основанная на модификации образа жизни, питания и медикаментозной коррекции нутриентных дефицитов. I группу составили 417 пациенток, которым в первом триместре (8 недель – 9 недель 6 дней) проведена оценка фактического питания и ФА, по результатам чего предложена индивидуальная программа ведения беременности в дополнение к актуальным клиническим рекомендациям. Во II группу включены 394 женщины, состоящие на диспансерном наблюдении в ЖК г. Перми, ведение которых проводили согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2020) [45]. Проведено сравнение особенностей течения беременности, исходов и состояния новорожденных.

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия, возраст ≥ 18 лет, срок беременности 8 недель – 9 недель 6 дней. Критерии невключения: противопоказания к вынашиванию беременности, ограничительный тип питания (посты, вегетарианцы, прием препаратов железа по поводу ЖДА, многоплодная беременность, заболевания печени, сопровождающиеся печеночной недостаточностью, предраковые или злокачественные заболевания, умственная неполноценность или любые другие нарушения здоровья, которые могут помешать участнице завершить исследование, отказ пациентки от участия в исследовании, языковой барьер, затрудняющий работу врача–исследователя с пациенткой в рамках проводимого исследования, участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев с начала данного исследования.

Согласно определению необходимого объема выборки высокой точности описательного исследования по методике К.А. Отдельновой при уровне

значимости $p < 0,05$ для проведения описательного исследования объем выборки должен быть не менее 400 человек [40; 54]. Методика В.И. Паниотто при уровне значимости $p < 0,05$ при объеме генеральной совокупности 10000 человек (количество родов в г. Перми в 2018 году составило 13780) составляет не менее 380 человек [40; 54]. Определение объема выборки по методике Н. Фох и уровне значимости 0,05 составляет 35 человека [40; 54]. Таким образом, для популяции беременных объем выборки в 417 человек (I группа) и 382 человека (II группа) является достаточным для получения устойчивого и достоверного результата.

IV этап. Прогнозирование ЭПРП и ПР

На IV этапе проведено одномоментное, аналитическое исследование, смешанное по методологии. Прогнозирование ЭПРП и ПР проведено на основании клинико-anamnestических факторов, сывороточного уровня микромакроэлементов, витаминов и факторов ангиогенеза. Отбор пациенток и их обследование проводилось в 2017–2019 годы. Пациентки ранжированы в пять групп. За генеральную совокупность приняли количество родов в г. Перми за 2018 год (13780 человек). В I группу включены пациентки с НБ ($n = 33$), II группу – с мертворождением ($n = 39$), III группу – с ВБ ($n = 37$), IV – с ПР ($n = 40$). В контрольную, V группу – ФБ, включены женщины, чья беременность протекала без осложнений и закончилась срочными физиологическими родами ($n = 35$). Уровень значимости составил 95 %, мощность 80 %. Критерии включения: наличие письменного информированного согласия, возраст ≥ 18 лет. Критерии невключения: многоплодная беременность, инфекционно-воспалительные заболевания в острой стадии и обострение хронических заболеваний, предраковые или злокачественные заболевания, умственная неполноценность или любые другие нарушения здоровья, которые могут помешать участнице завершить исследование, языковой барьер, затрудняющий работу врача–исследователя с пациенткой в рамках проводимого исследования, участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев с начала исследования.

Обследование включало клинические, лабораторные методы, в том числе определение в сыворотке крови уровня Zn, Se, Ca, Mg, 25(OH)D, Fe как наиболее

важных для репродуктивного здоровья элементов, а также уровня сывороточных факторов ангиогенеза (PLGF, нетрин-1, МПП-2, МПП-3). Показатель PLGF не изучался в группе ВБ ввиду того, это были пациентки после тубэктомии, а, согласно данным литературы, после данной операции содержание PLGF малоинформативно для лабораторной диагностики [362].

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-anamнестическая характеристика

Клиническое обследование включало оценку данных анамнеза (в том числе акушерского), жалоб, соматического статуса. Акушерский анамнез включал указание на беременности и роды, их осложнения и исходы. В ходе оценки соматического статуса проводили определение ИМТ по формуле $I = \frac{m}{h^2}$, где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах.

2.2.1.1. Оценка фактического питания

Фактическое питание изучали методом анализа частоты потребления пищи весовым методом, высчитывали среднесуточные показатели на основе данных в течение недели. Анализ данных проводился с использованием программного комплекса «Индивидуальная диета», версия My body 3.0 (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2009615061 от 16.09.2009). В комплексе сосредоточена информация по разрешенным Институтом питания РАМН к применению базам данных продуктов и блюд. Программа позволяет определить в рационе питания энергетическую ценность, количественное содержание макронутриентов, витаминов (А, С, D₂, Е, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂) и минералов (Са, Fe, йод, F, калий, Mg, натрий, Se, Zn). Полученные показатели сопоставляли с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [40]. Анкетирование проведено в течение августа–сентября, так как этот период является наиболее оптимальным по потреблению сезонных овощей и фруктов. Для

оценки потребления омега-3 ПНЖК дополнительно использовали контрольный список вопросов по питания FIGO (<https://www.figo.org/figo-resources/nutrition/figo-nutrition-checklist>) [188].

Контрольный список питания FIGO (2015)

1. Придерживаетесь ли Вы каких-либо особых диет или пищевых привычек?
 - 2а. Съедаете ли Вы в настоящее время три или более порций фруктов или овощей (сушеных, соков, замороженных, консервированных или свежих) каждый день? Да/ нет
 - 2б. Употребляете ли Вы в настоящее время ежедневно не менее одной порции молочных продуктов (молоко/молочные напитки или пудинги, йогурт, сыр)? Да/ нет
 - 2с. Употребляете ли Вы в настоящее время ежедневно не менее одной порции цельнозерновых или «коричневых» продуктов, таких как хлеб, рис, макаронные изделия, крекеры, крупы, овес, просо или пшеница? Да/ нет
 - 2д. Употребляете ли Вы в настоящее время каждую неделю не менее двух-трех порций мяса, птицы (курицы или индейки) или яиц? Да/ нет
 - 2е. Употребляете ли Вы в настоящее время не менее двух-трех порций бобов, фасоли, гороха, чечевицы, орехов или семян в неделю? Да/ нет
 - 2ф. Употребляете ли Вы в настоящее время не менее одной порции рыбы в неделю? Да/ нет
 - 2г. Ограничиваете ли Вы в настоящее время употребление упакованных закусок, тортов, пирожных или подслащенных сахаром напитков менее пяти раз в неделю? Да/ нет
3. Принимаете ли Вы в настоящее время фолиевую кислоту? Да/ нет/ не знаю
4. Получаете ли Вы в настоящее время регулярное солнечное облучение лица, рук и кистей не менее 10-15 минут в день? Да/ нет/ не знаю
5. Проводился ли у Вас в последнее время анализ крови на анемию? Это может быть анализ крови, который проверяет показатели крови, гемоглобина или уровень железа. Да/ нет/ не знаю.
 - 6а. Каков Ваш рост? Укажите, пожалуйста, в сантиметрах:
 - 6б. Каков Ваш вес? Пожалуйста, укажите килограммы:

Интерпретация ответов

Вопрос 1 – это выявление обычной диетической практики, ограничивающей потребление определенных продуктов или групп продуктов, что может подвергнуть человека пищевому риску. Хорошо спланированная специальная диета может удовлетворить все потребности в питании.

Вопрос 2 (a) – оценка потребления питательных веществ, включая антиоксиданты, микроэлементы и клетчатку.

Вопрос 2 (b) – оценивается потребление питательных веществ, включая витамин B₁₂, Ca, белок и йод. Если человек отвечает «нет» на этот вопрос, следует рассмотреть вопрос о необходимости приема добавок кальция.

Вопрос 2 (c) – предназначен для оценки потребления питательных веществ, включая клетчатку, витамины группы B и минералы. Если на этот вопрос получен ответ «нет» то это может свидетельствовать о повышенном потреблении обработанных углеводов.

Вопрос 2 (d) – предназначен для оценки потребления питательных веществ, включая витамин B₁₂, железо и белок.

Вопрос 2 (e) – предназначен для оценки потребления питательных веществ, включая белок, Fe и клетчатку.

Вопрос 2 (f) – оценка потребления ПНЖК, витамина D, белка, витамина B₁₂ и йода.

Вопрос 2 (g) – оценка потребления насыщенных жиров, сахара, соли и других факторов при полноценном питании. При определенных обстоятельствах употребление этих продуктов может быть целесообразным, например, в случаях недостаточного перорального приема пищи или при снижении веса.

Вопрос 3. Если «нет» или «не знаю», проведите дальнейшую оценку, в том числе выясните, принимал ли человек когда-либо фолиевую кислоту, и при необходимости посоветуйте добавку.

Вопрос 4. Если человек мало бывает на солнце, живет в регионе с недостаточным количеством ультрафиолетовых лучей для поддержания уровня

витамина D за счет эндогенной выработки, или у него темная кожа, следует рассмотреть возможность приема добавок витамина D.

Вопрос 5. Как выявить анемию. Предельные значения гемоглобина могут различаться в зависимости от региона. Если уровень гемоглобина низкий, необходимо оценить уровень Fe, B₁₂ или фолатов, а также назначить соответствующие добавки.

Вопрос 6. Используйте данные о росте и весе для расчета ИМТ. Он рассчитывается путем деления веса в килограммах на квадрат роста в метрах. Обычно считается, что индекс массы тела здорового человека находится в пределах 18,5-25 кг/м², хотя это зависит от возраста и географического региона. Измерение ИМТ является приблизительным показателем того, насколько здоровый вес соответствует росту. ИМТ не отражает состав тела и метаболизм жировой и мышечной ткани. Для небеременных людей следует консультировать по вопросам здорового веса, который необходим человеку до зачатия ребенка. Для беременных – рекомендации по набору веса в период беременности в соответствии с ИМТ до беременности. Это может варьироваться в зависимости от местных условий.

2.2.1.2. Оценка физической активности

ФА пациенток оценивали, включив в анкету вопросы о частоте и интенсивности выполняемой нагрузки. ФА оценивали с помощью краткого международного опросника для определения ФА (International Questionnaire on Physical Activity, IPAQ) (Таблица 1). По уровню интенсивности, пациенток ранжировали на группы. В I (1) группу ФА включали пациенток с низким уровнем ФА ($n = 259$ человек). Во I (2) группу – средний уровень, под которым подразумевалась ходьба более 10000 шагов, спуск по лестнице или в гору, спокойная езда на велосипеде (8–10 км/ч), йога, танец и прочие виды деятельности схожей интенсивности ($n = 111$ человек). В I (3) группу – женщин с высоким уровнем ФА, а именно: бег, быстрая езда на велосипеде, фитнес, плавание, аквааэробика и прочие виды деятельности схожей интенсивности

($n = 47$ человек). Пациенток, практикующих очень высокую ФА, а именно профессиональный и соревновательный спорт, не встречалось. Оценку энергетической ценности питания и приема макронутриентов проводили дифференцированно в каждой группе ФА. Анализ приема микронутриентов проводили без дифференцировки ввиду того, что нормативные значения одинаковые для всех групп ФА [39].

Таблица 1 – Краткий международный опросник для определения физической активности International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ

Вопрос	Ответ	Баллы
Сколько раз в неделю Вы занимались интенсивной физической нагрузкой?	___ дней	= число дней
Сколько обычно длится Ваша интенсивная физическая нагрузка?	до 10 мин 10-20 мин 20-40 мин 40-60 мин 1 ч и более	0 1 3 5 7
Сколько раз в неделю Вы занимаетесь неинтенсивной физической нагрузкой?	___ дней	= число дней
Какова обычная продолжительность Вашей неинтенсивной физической нагрузки в течение дня?	до 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 ч и более	0 1 3 5 7
Сколько дней в неделю Вы ходите пешком?	___ дней	= число дней
Какова обычная продолжительность Ваших пеших прогулок в течение дня?	до 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 ч и более	0 1 3 5 7
Сколько обычно часов Вы проводите в сидячем положении?	8 ч и более 7-8 ч 6-7 ч 5-6 ч 4-5 ч 3-4 ч 3-1 ч менее 1 ч	0 1 2 3 4 5 6 7

**Программа рекомендаций по ФА
(WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour, 2020) [356]**

1. Мотивационное консультирование. Инструменты консультирования, такие как «Пять А» (спросите, посоветуйте, оцените, помогите и договоритесь) (ask, advise, assess, assist, and arrange).

2. Режим ФА. Не менее 150 минут в неделю. 20–30 минут каждый день или большинство дней в неделю. Продолжительность одной тренировки не более 45–50 минут. Прием пищи за 1,5–2 часа перед тренировкой или перекус за 30–40 минут. Не заниматься в жарком помещении. Во время тренировки пить воду.

3. Примеры упражнений: ходьба, стационарная езда на велосипеде, аэробные упражнения, танцы, упражнения с отягощениями (например, с использованием отягощений, эластичных лент), упражнения на растяжку, аквааэробика. При болезненных ощущениях в поясничной области – аквааэробика. Избегать физических упражнений, которые могут привести к травме живота, падениям, стрессу: занятий контактными видами спорта, различных видов борьбы, видов спорта с ракеткой и мячом, подводного погружения.

4. Оценка тяжести выполняемых упражнений. Шкала воспринимаемой нагрузки Борга (не более 13–14 баллов) (Таблица 2), тест на разговор.

5. Предупреждающие признаки прекращения физических упражнений во время беременности: вагинальное кровотечение, боль в животе, регулярные болезненные схватки, излитие околоплодных вод, одышка, головокружение, головная боль, боль в груди, мышечная слабость, влияющая на равновесие, боль или отек в икроножных мышцах

6. Женщинам с ожирением следует начинать с низкоинтенсивных, непродолжительных тренировок и постепенно увеличивать продолжительность или интенсивность тренировок по мере возможности

7. Женщинам с высокоинтенсивным режимом тренировок, которые хотят сохранить таковой, провести беседу о возможных негативных последствиях и рекомендовать внести изменения в режим тренировок. Следует избегать занятий с

высокой нагрузкой, связанных с повышенным риском получения тупой травмы, а также избегать перегрева во время тренировок.

Таблица 2 – Шкала Борга

Балл	Характеристика
6	Очень-очень легко
7	Исключительно легко
8	Исключительно легко
9	Очень легко
10	Очень легко
11	Довольно легко
12	Легко (комфортно)
13	Немного тяжело
14	Достаточно тяжело
15	Трудно/тяжело
16	Трудно/тяжело
17	Очень тяжело
18	Очень тяжело
19	Очень-очень тяжело
20	Максимально тяжело

2.2.1.3. Индивидуальная программа ведения беременности

Пациентки обеих групп наблюдались в соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность», а также, при выявлении показаний, клиническим рекомендациям соответствующих нозологических состояний («Выкидыш (самопроизвольный аборт)», «Преждевременные роды», «Истмико-цервикальная недостаточность» и др.), при необходимости назначалась соответствующая терапия (препараты прогестерона, антибактериальная терапия, антиагреганты, низкомолекулярные гепарины, установка акушерских пессариев).

Дополнительно к базовому спектру наблюдения пациенткам I группы назначали нутриентные добавки. Использовали многокомпонентный ВМК и ВМК без витамина В₁₂ (для пациенток, получающих с продуктами питания избыточное количество этого витамина) (Таблица 3). Также индивидуально подбирали дополнительные биологически активные добавки (Таблица 4)

Суточную потребность в энергетической ценности, макро- и микронутриентах оценивали в соответствии с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (2021) [39].

Таблица 3 – Состав ВМК, используемых в индивидуальной программе ведения беременных

Компонент	Суточная потребность	Многокомпонентный ВМК	ВМК без витамина В ₁₂
Витамин А, мкг	800	–	
Витамин В ₁ , мг	1,5	1,4	
Витамин В ₂ , мг	1,8	1,4	
Витамин РР (В ₃), мг	20	18,0	
Пантотеновая кислота (В ₅), мг	5,0	6,0	
Витамин В ₆ , мг	2	1,9	
Биотин (Н), мкг	50	30,0	
Витамин Е, мг ток. экв	15	–	12
Фолиевая кислота, мкг	400	400,0	400,0
Витамин В ₁₂ , мкг	3	2,6	
Витамин С, мг	110	85,0	
Витамин Е, мг	15	15,0	
Витамин D ₃ , мкг	15	10,0	5
Са, мг	1000	200,0	
Mg, мг	420	56,25	
Fe, мг	18	15,0	
Zn, мг	12	5,0	
Марганец, мг	2,0	2,0	
Медь, мг	1,0	1,0	
Йод, мкг	150	150,0	150,0
Se, мкг	55	60,0	
Молибден, мкг	70	50,0	
Хром, мкг	50	30,0	
ДГК, мг	200	200	
ЭГК, мг	80	43	

Таблица 4 – Препараты, используемые в программе ведения беременности для коррекции дефицитов

Элемент	Суточная потребность	Препарат	Доза	Режим дозирования
Ca	1000–1300 мг	Биологически активная добавка, содержащая комплекс кальция, витамина D ₃ и минералов ¹	1000 мг	2 таблетки в день
Zn	12–15 мг	Биологически активная добавка, содержащая цинк (23 мг) в виде органической (хелатной) форме	23 мг	1 пастилка через день
Mg	420–450 мг	Биологически активная добавка, содержащая цитрат магния (200 мг)	200 мг	2 таблетки в день
Витамин D ₃	15 мкг (600 МЕ)	Лекарственное средство, содержащее колекальциферол (в 1 капле 500 МЕ)	12,5 мкг (500 МЕ)	1 капля/ 1 растворимая таблетка в сутки
Белок	63-67 г/сут (низкая ФА) 68-72 г/сут (средний уровень ФА) 78-81 г/сут (высокий уровень ФА)	Специализированный продукт для лечебного питания, содержащий белок сыворотки молока	Белок – 87 г/100 г, другие компоненты*	Подбор дозировки в зависимости от уровня поступления белка с продуктами питания и уровня ФА
Пищевые волокна	20–25 г/сут	Биологически активная добавка, содержащая пищевые волокна	500 мг	2 капсулы в день

Примечание:

¹ – Состав: кальция цитрат и кальция карбоната (500 мг), витамин D₃ – 200 МЕ, медь – 1 мг, цинк – 7,5 мг, марганец – 1,8 мг, бор – 250 мкг, магний – 40 мг.

² – Состав (на 100 г порошка): энергетическая ценность, ккал – 1500 (360 кДж), белок – 87 г, углеводы – ≤ 1г (сахароза – ≤ 1 г, лактоза ≤ 0,01 г), жиры – 1 г (насыщенные жирные кислоты ≤ 0,07 г), пищевые волокна – 0 г, натрий 500 мг, калий 1200 мг, хлорид – 153 мг, кальций – 60 мг, фосфор – 240 мг.

2.2.2. Лабораторные методы

2.2.2.1. Биохимический анализ крови

Лабораторные исследования выполнялись на базе лаборатории «МедЛабЭкспресс» (ООО «МедЛабЭкспресс», лицензия № Л041-01167-59/00367914 от 22.05.2020, бессрочно). Использовали сыворотку крови, которую получали путем пункции кубитальной вены с помощью пробирки VACUETTE производства фирмы GreinerBio-OneGmbH (Австрия) натошак, в утренние часы, по общепринятым правилам подготовки к исследованию. Изучали показатели: глюкоза, ферритин, Zn, Se, Fe, Ca ионизированный, Mg, 25(OH)D. Для каждого показателя принцип метода, используемый анализатор, единицы измерения и нормативные показатели представлены в Таблице 5. Результаты лабораторного определения уровня витаминов, микро- и макроэлементов описывали с помощью понятия «нутриентный статус», которое определяет интегральные показатели данных лабораторного обследования по содержанию нутриентов.

2.2.2.2. Иммунологический метод

Маркеры ангиогенеза (PLGF, нетрин-1, матриксные металлопротеиназы-2 (ММП-2) и -3 (ММП-3) определяли сэндвич-методом иммуноферментного анализа.

Для анализа использовались образцы сыворотки, которую получали путем пункции кубитальной вены с помощью пробирки VACUETTE производства фирмы GreinerBio-OneGmbH (Австрия) натошак, в утренние часы в первые сутки после завершения беременности, по общепринятым правилам подготовки к исследованию. Образцы сыворотки замораживались, после набора необходимого количества проб выполнялось исследование. Для каждого показателя принцип метода, используемый анализатор, единицы измерения и нормативные показатели представлены в Таблице 1. Для корректной интерпретации, учитывая разный гестационный срок в когортах, для показателя PLGF проводили перерасчет из пг/мл. Для каждого показателя принцип метода, используемый анализатор, единицы измерения и нормативные показатели также представлены в Таблице 2.

Таблица 5 – Материалы, методы и объем исследований

Показатель / исследование	Принцип метода	Анализатор	Материал исследования	Нормы/ единицы измерения	Количество исследований
Биохимический анализ крови					
Ферритин	Иммуноферментный анализ	Architect 8000 (Abbott, США)	Образец сыворотки крови	10–120 мкг/л	184
Zn	Прямая колориметрия без депротеинизации	Architect 8000 (Abbott, США)	Образец сыворотки крови	10,4–16,4 мколь/л	184
Se	Масс-спектрометрия с источником ионов в виде индуктивно связанной плазмы (ИСП-МС)	Architect 8000 (Abbott, США)	Образец сыворотки крови	23,0–190,0 мкг/л	184
Ca	Колориметрия с О-крезолфталеином	Architect 8000 (Abbott, США)	Образец сыворотки крови	2,2–2,65 ммоль/л	184
Mg	Калориметрия с ксилидилом синим	Architect 8000 (Abbott, США)	Образец сыворотки крови	0,77–1,03 ммоль/л	184
25(OH)D	Хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах	Architect 8000 (Abbott, США)	Образец сыворотки крови	30–100 нг/мл	184
Fe	Колориметрия с феррозином	Architect 8000 (Abbott, США)	Образец сыворотки крови	9,0–30,4 мкмоль/л	184
Иммунологический анализ крови					
PLGF	Иммуноферментный	Architect 8000 (Abbott, США)	Образец сыворотки крови	пг/мл	184
Нетрин-1	Иммуноферментный	Architect 8000 (Abbott, США)	Образец сыворотки крови	пг/мл	184
ММП-2	Иммуноферментный	Architect 8000 (Abbott, США)	Образец сыворотки крови	нг/мл	184
ММП-3	Иммуноферментный	Architect 8000 (Abbott, США)	Образец сыворотки крови	нг/мл	184

2.2.3. Статистические методы

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью встроенного пакета анализа программы Excel® 2016 MSO, программы StatTech v. 1.2.0 (© ООО «Статтех», Россия, 2020. Программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности, №2020615715, от 29.05.2020).

Для определения характера распределения данных использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Распределение признавалось отличным от нормального в случае, если рассчитанное p -значение критерия Колмогорова–Смирнова было меньше, чем выбранный уровень статистической значимости ($p < 0,05$). При нормальном распределении признака количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки (m). При распределении признака, отличным от нормального, для представления непрерывных данных использовалась медиана (Me) и интерквартильный размах с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Для описания качественных показателей использовали проценты.

Для сравнения средних значений между группами использовались U -критерий Манна – Уитни (U) и Краскела – Уоллиса (H). Различия считались достоверными, если p -значение статистики критерия было ниже, чем выбранный уровень значимости $p < 0,05$. Апостериорный анализ с целью выявления различия выраженности признаков между когортами проводился с помощью критерия Тьюки.

Визуализацию распределения параметров в когортах проводили с помощью гистограмм и линейных графиков. Значимость факторов риска ЭПРП оценивали с помощью расчета ОР. ОР – это отношение частоты исходов среди исследуемых, на которых оказывал влияние изучаемый фактор, к частоте исходов среди исследуемых, не подвергавшихся влиянию этого фактора.

$$\text{Расчет проводят по формуле: } OP = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C+D)}{C \cdot (A+B)},$$

где A , B , C , D – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности (Таблица 6).

Таблица 6 – Таблица сопряженности для расчёта ОР

Параметр	Признак Y имеет значение «1»	Признак Y имеет значение «0»	Всего
Признак X имеет значение «1»	A	C	$A+C$
Признак X имеет значение «0»	B	D	$B+D$
Всего	$A+B$	$C+D$	

Показатель относительного риска сравнивается с единицей для того, чтобы определить характер связи фактора и исхода: если ОР равен «1», можно сделать вывод, что исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом); при значениях более «1» делается вывод о том, что фактор повышает частоту исходов (прямая связь); при значениях менее «1» – о снижении вероятности исхода при воздействии фактора (обратная связь).

Для оценки статистической значимости показателя относительного риска оценивались значения границ 95 %-ного доверительного интервала (95 % ДИ). Если оба значения – и нижней, и верхней границы – находятся по одну сторону от «1», или, другими словами, доверительный интервал не включает «1», то делается вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p < 0,05$. Величина доверительного интервала обратно пропорциональна уровню значимости связи фактора и исхода, т.е. чем меньше 95 % ДИ, тем более существенной является выявленная зависимость.

Формула расчета верхней границы 95 % ДИ:

$$e^{\ln(RR)+1,96} \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}.$$

Формула расчета нижней границы 95 % ДИ:

$$e^{\ln(RR)-1,96} \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}.$$

Ранжирование факторов риска по степени значимости в соответствии с ОР и учетом 95% ДИ представляли с помощью лесовидных графиков.

2.2.4. Методы математического моделирования

Математическое моделирование – это теоретико-экспериментальный метод познавательно-созидательной деятельности, метод исследования и объяснения явлений, процессов и систем на основе создания новых объектов – математических моделей. В рамках диссертационного исследования применялись следующие методы математического и статистического моделирования:

1. Для возможности инкорпорирования полученных результатов в клиническую практику путем верификации групп риска ЭПРП и ПР с включением дополнительных факторов риска использовали метод ИНС. ИНС – математическая модель, использующая принципы организации сетей нервных клеток живых организмов. ИНС представляет собой систему взаимодействующих между собой искусственных нейронов. Каждый искусственный нейрон может принимать какой-либо сигнал и передавать некоторый иной сигнал другим нейронам, с которыми он соединен. На то, какой сигнал передается другим нейронам сети, влияет устройство нейрона (его математическая функция активации, которая «пробуждает» нейрон, заставляя его передавать сигнал дальше, в зависимости от поступившего входного сигнала), а также вес связи – коэффициент значимости взаимодействия между двумя отдельно взятыми связанными нейронами. ИНС не программируются подобно традиционному программному обеспечению, а обучаются путем подстройки весов (коэффициентов) связей между нейронами для получения желаемого результата на основе некоторых входных данных. Механизм обучения является одним из ключевых преимуществ ИНС перед классическими алгоритмами. В ходе обучения одновременная подстройка множества весов может способствовать выявлению комплексных зависимостей между входными и выходными данными, что, в свою очередь, открывает возможность обобщения.

Следующим этапом исследования разработаны прогностические модели ЭПРП и ПР с включением клинико-anamнестических факторов, а также результатов лабораторного исследования нутриентного статуса и факторов плацентарного ангиогенеза на основе аппарата логистической регрессии. Этот тип регрессии относится к классу обобщённых линейных моделей, в качестве

зависимой переменной выступает реализация ЭПРП или ПР $y: y = 1$, если наступили ЭПРП или ПР, зависимая переменная связана с n факторами риска x_1, x_2, \dots, x_n посредством логит-преобразования: $\pi(x) = P(y = 1|x) = f(z) + \varepsilon$, где $f(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$ $z = \theta_0 + \theta_1 x_1 + \dots + \theta_n x_n$. $\theta_0, \theta_1, \dots, \theta_n$ – есть коэффициенты регрессии, а $\pi(x) = P(y = 1|x)$ – вероятность реализации ЭПРП и ПР.

Шанс развития ЭПРП и ПР вычисляется как: $Odds(x) = \frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} = \exp(\theta_0 + \theta_1 x_1 + \dots + \theta_n x_n)$.

Интерпретация коэффициентов регрессии при изменении фактора на единицу происходит в терминах отношений шансов. Пусть, например, значение фактора x_1 увеличивается на 1. Тогда: $OR = \frac{Odds(x_1 + 1)}{Odds(x_1)} = \exp(\theta_1)$. По аналогии

расчеты проведены для когорт НБ, мертворождений и ВБ. Все модели рассчитаны для уровня значимости 0,9. Для реализации предложенных моделей был разработан прототип приложения, направленный на выделение группы риска ЭПРП и ПР на этапе ПП или в ранние сроки гестации. Прототип реализован на языке программирования R, с использованием пакетов shiny (Web Application Framework for R. R package version 1.6.0). Внешний вид приложения разбит на два блока, в первый блок вносятся объективные и анамнестические данные о пациентке, а также данные лабораторных исследований, которые являются ключевыми при определении риска ЭПРП и ПР (значимые факторы в регрессиях). При нажатии на кнопку «Рассчитать» вычисляется вероятность развития ЭПРП или ПР. Чем ближе этот показатель к «1», тем выше риск ЭПРП. Прототип приложения развернут на удаленном сервере shinyapps.io и доступен по ссылке valerie-stoliarova.shinyapps.io/PregnPredictApp-v01, но приложение может быть развернуто и на внутреннем сервере медицинского учреждения.

2. Создана модель поддержки принятия решений на основе БСД [103]. Математической основой этой модели служит байесовский подход к понятию вероятности и теорема Байеса [102], описывающая формально вероятность

некоторого события на основании некоторого априорного знания:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)},$$

где A и B представляют собой события, причем

вероятность наступления события B ненулевая: $P(B) \neq 0$. В этой формуле A представляет собой некоторую априорную гипотезу о происходящем, представления, которые имеются у исследователя. В результате исследования поступает некоторое свидетельство о рассматриваемой гипотезе, новые данные B . Тогда формула Байеса описывает вероятность априорной гипотезы A при условии, что наблюдалось свидетельство B . Такое рассуждение часто используется в повседневной жизни в целом и в дифференциальной диагностике в частности: когда становится известным результаты некоторого обследования (свидетельство B), врач обновляет свое мнение об основном заболевании (гипотеза A).

БСД представляет собой ациклический направленный граф, с узлами которого связаны случайные элементы, охарактеризованные тензорами условных вероятностей [102]. При этом сама структура графа отражает множество условных независимостей среди рассматриваемых переменных посредством понятия d -разделимости. Графическая структура БСД, а именно направленное ребро в БСД, отражает причинно-следственные связи предметной области и их направление, которые интуитивно интерпретируемы. Кроме того, байесовский подход к оценке вероятностей позволяет интегрировать экспертную информацию при спецификации моделей [191].

Простейшей моделью БСД является наивный байесовский классификатор. Эта модель предполагает наличие одного ключевого узла, от которого направленные дуги идут к переменным – факторам. Основопологающим предположением модели наивного байесовского классификатора является предположение об условной независимости переменных, отвечающих факторам, оказывающим влияние на ключевую переменную. Притом, что это предположение является довольно ограничительным в реальных приложениях, модель наивного байесовского классификатора показывает сопоставимые с более сложными структурами результаты качества классификации.

ГЛАВА 3. МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ, ПЛОДОВЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Для понимания возможных реперных точек в совершенствовании системы диспансеризации беременных в аспекте профилактических мероприятий, направленных на снижение ЭПП и ПР, проведена оценка многолетней динамики и структуры данных показателей.

3.1. Анализ исходов беременности по данным официальной статистики

Количество беременных, состоящих на диспансерном учете в период 2010–2023 годов в ПК уменьшилось на 40,8 %, что сопоставимо с общероссийской тенденцией, согласно которой наблюдали снижение на 28,8 %.

Ранняя явка (до 12 недель) является одним из критериев качества оказания медицинской помощи беременным. За анализируемый период показатель ранней явки увеличился по ПК на 2,3 %, по РФ на 5 %, составив в 2023 году 92,1 % и 87,2 % соответственно. Мы солидарны с мнением экспертов, обозначенном в клинических рекомендациях «Нормальная беременность» (2023) [45] о целесообразности смещения сроков первой явки при диспансерном наблюдении до 10 недель гестации ввиду того, что в таком случае потенциально увеличивается количество женщин, своевременно прошедших комплексный скрининг первого триместра на ХА и акушерские осложнения, который стартует в 11 недель. С 2020 года проводят статистический учет не только ХА, но и группы высокого риска по акушерским осложнениям, в том числе по ПР. Поэтому дополнительно проанализированы показатели комплексного скрининга I триместра и динамика группы риска по ПР в сопоставлении с динамикой ПР (Рисунок 2). Очевидно, что с ростом группы риска, уменьшается количество ПР, что особенно наглядно прослеживается на примере ПК за период 2021–2022 годы. Однако, обращает на себя внимание уменьшение группы риска в 2023 году, как по ПК, так и РФ, тогда как число ПР остается на прежнем уровне. Детально

проанализировать эту ситуацию не представляется возможным, так как форма 32 не позволяет отслеживать, попали ли случаи ПР в группу риска, а также эффективность мер профилактики, применяемых у пациенток высокого риска по ПР при сопоставлении с исходами.

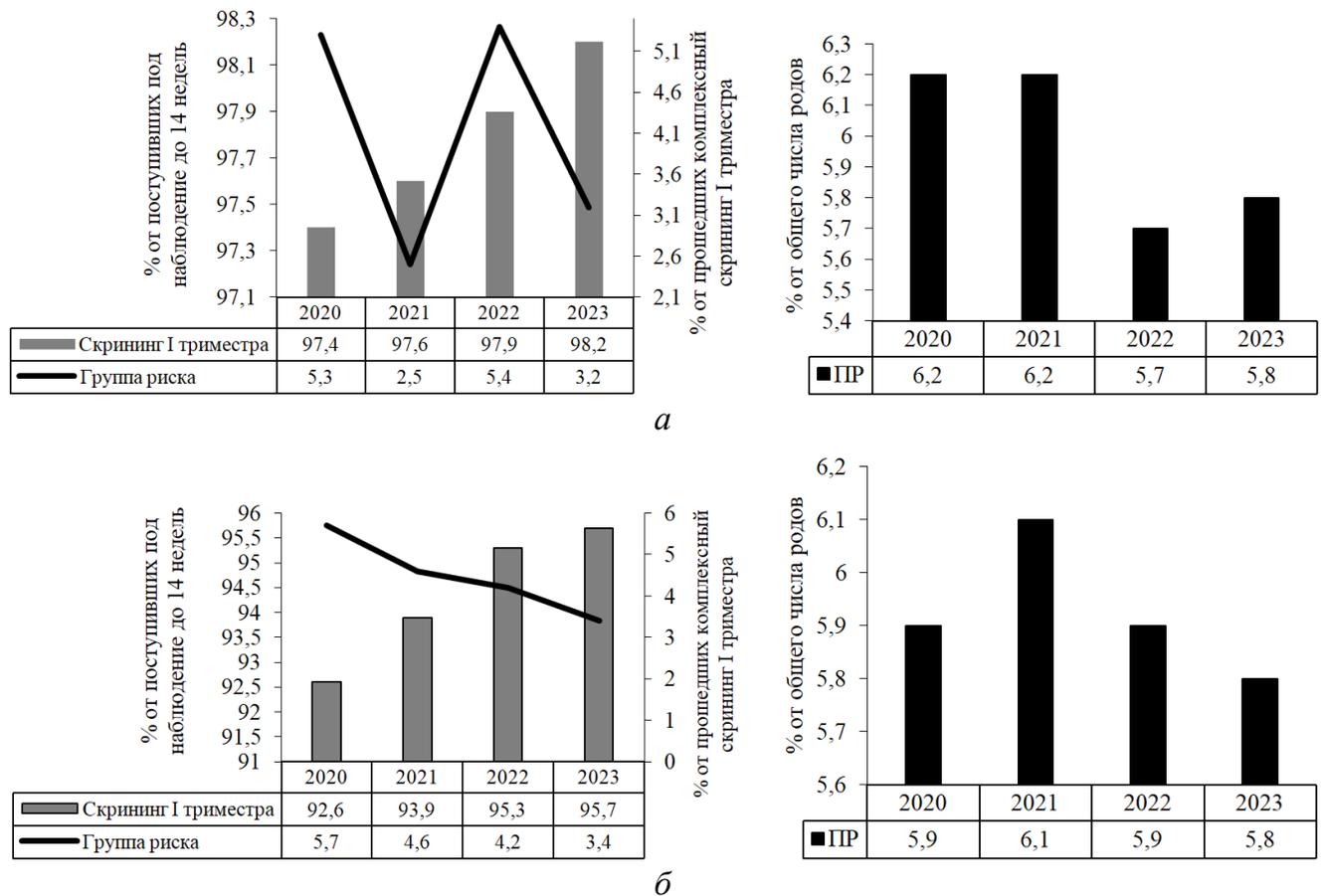
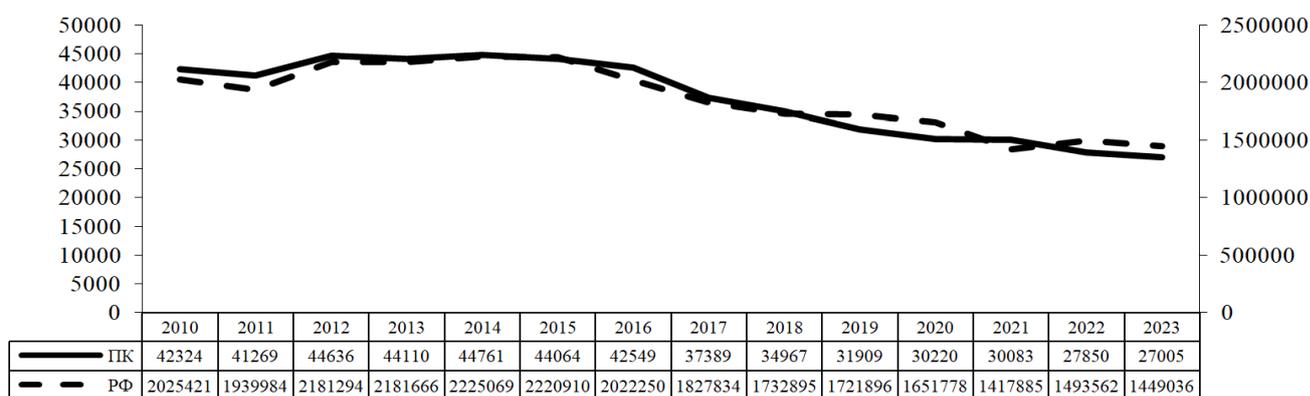
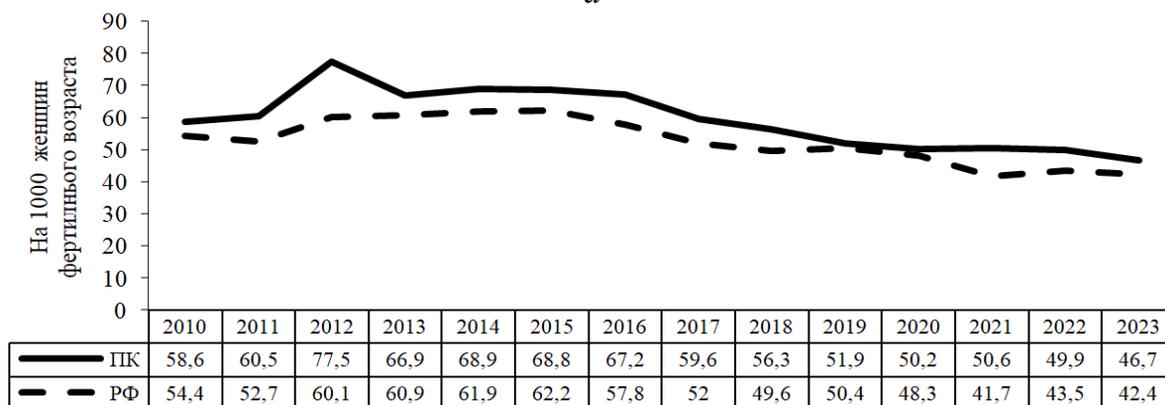


Рисунок 2 – Динамика показателей комплексного скрининга I триместра и группы риска по ПР по ПК (а) и РФ (б) за 2020–2023 годы

Изучая потенциал РП в улучшении демографической ситуации, интерес представляет анализ динамики законченных беременностей, которые учитывали роды (включая мертворождения), НБ и ВБ. В этой связи считаем целесообразным рассматривать показатель законченных беременностей не только в абсолютных числах, но и в расчете на 1000 женщин фертильного возраста, который демонстрирует тренд на снижение. По ПК базисный темп убыли по абсолютным показателям составил 36,2 %, по РФ – 28,5 %, в расчете на 1000 женщин фертильного возраста – по ПК 20,3 %, по РФ – 22,1 % (Рисунок 3).



а

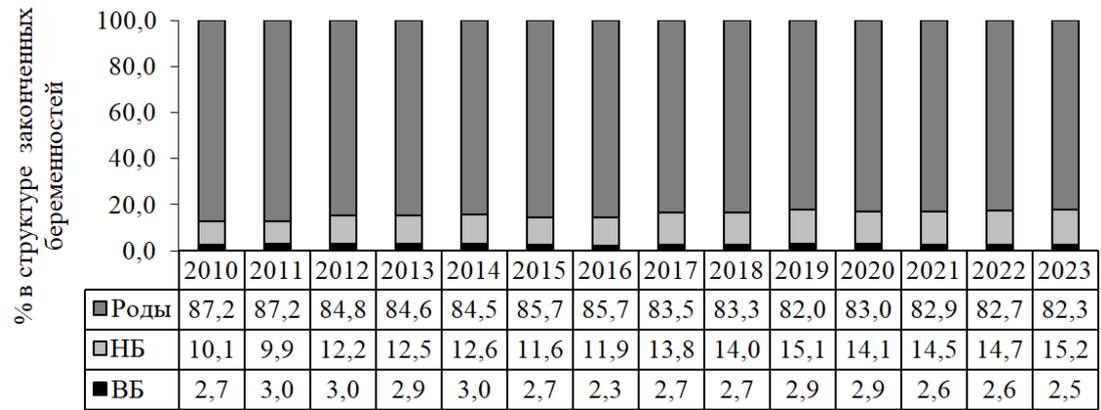


б

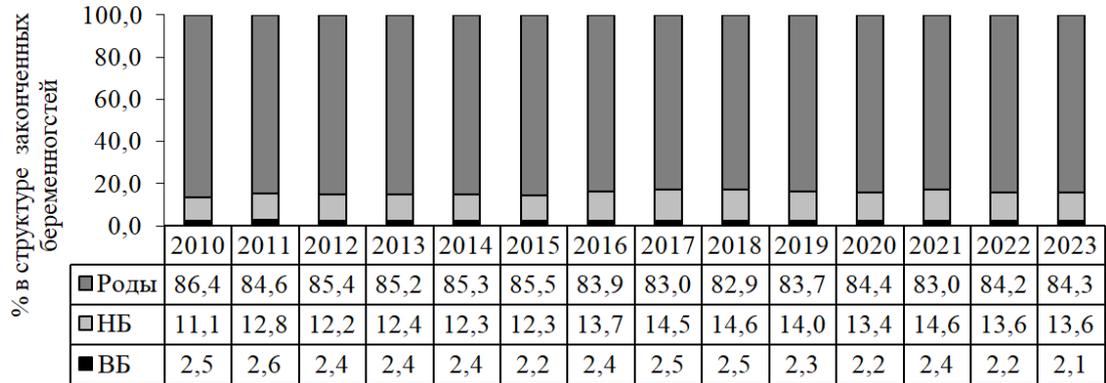
Рисунок 3 – Динамика законченных беременностей в абсолютных числах (а) и в расчете на 1000 женщин фертильного возраста (б), 2010–2023 годы

Для понимания возможных точек воздействия на данную ситуацию, интерес представляет изучение структуры законченных беременностей, которая демонстрирует снижение процентной доли родов (базисный темп убыли по ПК на 5,6 %, по РФ – на 2,4 %). При этом наблюдают увеличение процентной доли НБ: по ПК определили прирост на 50,5 %, по РФ – на 22,5 % (Рисунок 4). По ВБ существенное снижение не наблюдали. Отметим, что в настоящее время отсутствуют рекомендации по реабилитации после ВБ. Учитывая, что оперативное лечение зачастую заключается в тубэктомии, эти пациентки представляют группу риска по снижению овариального резерва, и соответственно, репродуктивного потенциала.

Далее проводили оценку показателя ЭПРП (Таблица 6). Несмотря на то, что по абсолютным показателям наблюдали снижение случаев ЭПРП, в расчете на 1000 законченных беременностей – увеличение: по ПК базисный прирост составил 36,5 %, по РФ – 15,2 %.



а



б

Рисунок 4 – Структура законченных беременностей
по ПК (а) и РФ (б), 2010–2023 годы

Таблица 6 – Динамика эмбриональных и плодовых репродуктивных потерь,
2010 – 2023 годы

Год	Абс.		На 1000 женщин фертильного возраста		На 1000 законченных беременностей	
	ПК	РФ	ПК	РФ	ПК	РФ
2010	5618	283595	7,8	7,6	132,7	140,0
2011	5475	307165	8,0	8,3	132,7	158,3
2012	7084	330534	12,3	9,1	158,7	151,5
2013	7092	336075	10,8	9,4	160,8	154,0
2014	7246	337065	11,2	9,4	161,9	151,5
2015	6533	334297	10,2	9,4	148,3	150,5
2016	6308	336485	10,0	9,6	148,3	166,4
2017	6345	320610	10,1	9,1	169,7	175,4
2018	5998	305718	9,7	8,8	171,5	176,4
2019	5899	289311	9,6	8,5	184,9	168,0
2020	5286	265003	8,8	7,8	174,9	160,4
2021	5309	249187	8,2	7,3	162,9	175,7
2022	4945	242412	8,9	7,1	177,6	162,3
2023	4891	233731	8,5	6,8	181,1	161,3
Базисный темп прироста/ убыли	- 12,9 %	- 17,6 %	+ 8,9 %	- 10,5 %	+ 36,5 %	+ 15,2 %

В расчете показателя на 1000 женщин фертильного возраста получили разнонаправленные тенденции: по ПК – увеличение на 8,9 %, по РФ – снижение на 10,5 %. Полагаем более корректным использовать анализ по законченным беременностям, а не в расчете на женщин фертильного возраста, ввиду того что, во-первых, часть женщин перенесли гистерэктомию или имеют абсолютное бесплодие, а во-вторых, категория фертильных женщин включает достаточно широкий возрастной интервал, женщины 45–49 лет реализуют репродуктивную функцию в единичных случаях.

Лидирующее место в структуре ЭПРП занимает НБ, при этом процентная доля продолжает увеличиваться: базисный прирост по ПК составил 10,4 %, по РФ – 5,9 % (Рисунок 5). Второе место занимает ВБ, процент которой снижается: по ПК базисный темп убыли составил 33,2 %, по РФ – 25,7 %. Показатель мертворождаемости в структуре ЭПРП уменьшился на 31,4 % по ПК, по РФ – на 3,4 %. Отметим, что в 2012 году наблюдали рост показателя, как по ПК, так и по РФ, что вероятно связано с переходом на новые критерии живорожденности.

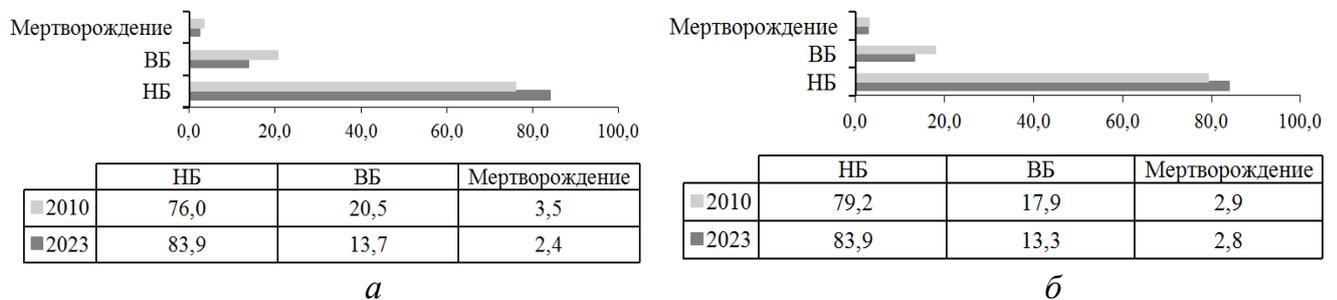


Рисунок 5 – Структура ЭПРП по ПК (а) и РФ (б), 2010–2023 годы

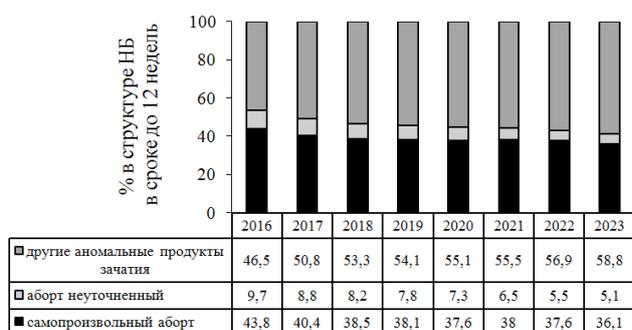
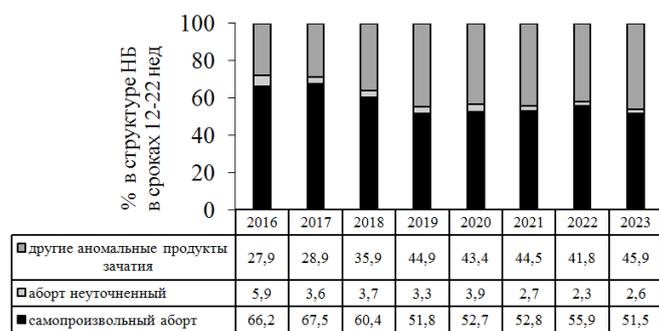
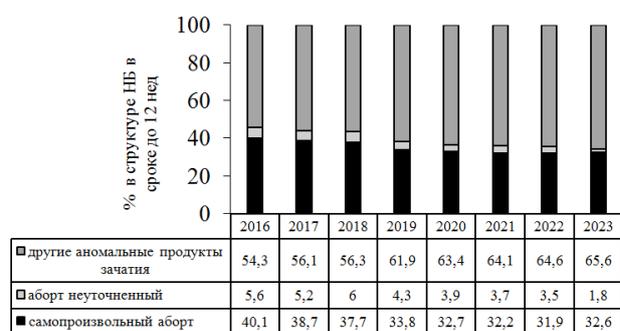
Расчет показателей на 1000 законченных беременностей подтверждает представленные выше данные о возрастающем значении НБ: базисный прирост по ПК составил 50,6 %, по РФ – 22 % (Таблица 7). По ВБ определен тренд на снижение: по ПК на 9,2%, по РФ – на 14,7 %. По мертворождению наблюдали разнонаправленные тенденции: убыль на 6,2 % по ПК, по РФ – прирост на 12,2 %.

Ввиду возрастающей роли НБ, интерес представляет изучение ее структуры. Как представлено на Рисунке 6 наблюдали увеличение процента аномальных продуктов зачатия, т.е. случаев неразвивающейся беременности,

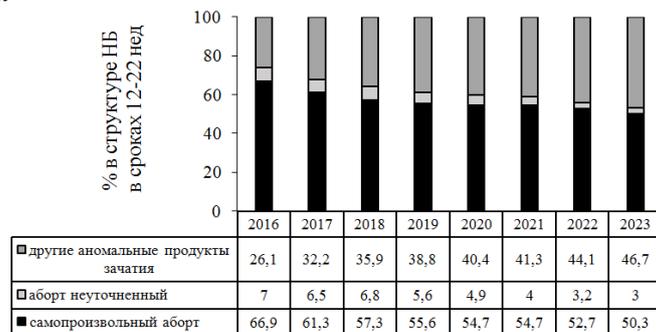
причем как в сроках до 12 недель, так и в 12–22 недели, что требует особого внимания специалистов в аспекте изучения патогенетических механизмов и возможных мер профилактики.

Таблица 7 – Расчет показателей, входящих в структуру эмбриональных и плодовых репродуктивных потерь в расчете на 1000 законченных беременностей, 2010-2023 годы

Год	ПК			РФ		
	НБ	Мертворождение	ВБ	НБ	Мертворождение	ВБ
2010	100,9	4,6	27,3	110,9	4,1	25,1
2011	98,6	4,4	29,6	127,6	4,2	26,5
2012	122,1	7,1	29,5	121,8	5,8	24,0
2013	125,3	6,3	29,2	124,0	5,6	24,4
2014	125,6	6,4	29,9	122,5	5,4	23,6
2015	116,2	5,4	26,7	122,8	5,3	22,4
2016	119,3	5,6	23,3	136,8	5,6	24,1
2017	138,0	4,8	26,8	145,2	5,3	24,9
2018	139,8	4,9	26,9	146,5	5,1	24,8
2019	150,8	5,0	29,0	140,1	4,6	23,2
2020	141,1	5,2	28,7	133,5	5,0	21,9
2021	144,9	5,7	25,9	145,8	5,9	24,1
2022	147,0	4,8	25,8	136,0	4,6	21,6
2023	152,0	4,3	24,8	135,3	4,6	21,4
Базисный прирост/убыль	+ 50,6 %	- 6,5 %	- 9,2 %	+ 22 %	+ 12,2 %	- 14,7 %



а



б

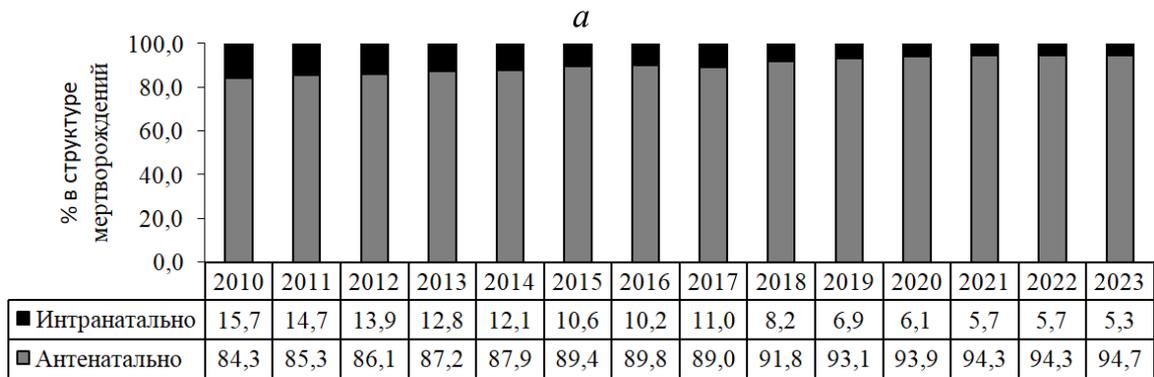
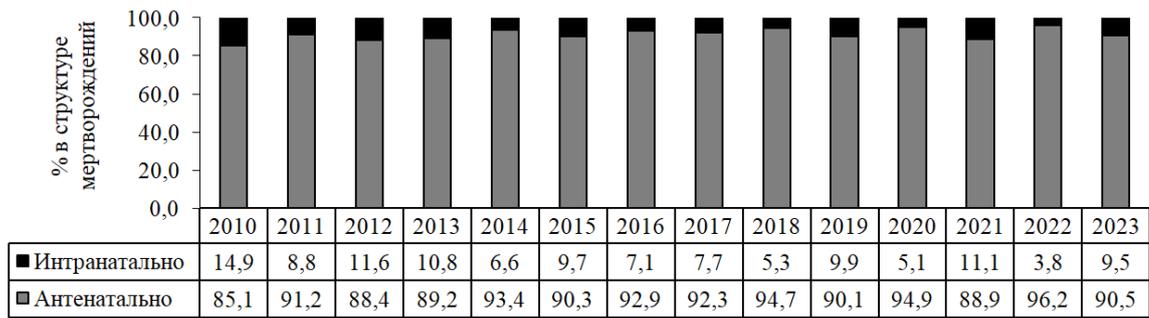
Рисунок 6 – Структура невынашивания беременности по ПК (а), РФ (б), 2016–2023 годы

По категории мертворождения дополнительно проводили анализ в абсолютных цифрах, а также в расчете на 1000 детей, родившихся живыми и мертвыми, согласно которому наблюдали его снижение по ПК на 21,1 а по РФ – прирост на 13,8 % (Таблица 8).

Таблица 8 – Динамика мертворождаемости, 2010–2023 годы

Год	ПК		РФ	
	абс.	на 1000 родившихся живыми и мёртвыми	абс.	на 1000 родившихся живыми и мёртвыми
2010	194	7,22	8319	4,71
2011	182	5,02	8181	4,62
2012	318	8,32	12679	6,73
2013	278	7,36	12300	6,55
2014	286	7,49	12044	6,26
2015	236	6,18	11723	6,10
2016	239	6,49	11235	6,01
2017	181	5,74	9777	5,85
2018	170	5,78	8823	5,57
2019	161	6,09	7989	5,48
2020	157	6,25	8337	5,91
2021	171	6,85	8302	6,06
2022	133	5,77	6909	5,43
2023	116	5,17	6620	5,36
Базисный прирост/убыль	- 40,2 %	- 28,4 %	- 20,4 %	+ 13,8 %

Однако в 2012 году наблюдали увеличение, как в абсолютных, так и в относительных показателях (цепной темп прироста по ПК составил 66,4 %, по РФ – 45,7 % в относительных показателях), что сопоставимо с представленными выше данными о месте мертворождений в структуре ЭПП. Учитывая разнонаправленные тенденции, провели анализ случаев по времени наступления смерти (Рисунок 7), согласно которому наблюдали прирост процентной доли антенатальной асфиксии: по ПК базисный темп прироста составил 6,3 %, по РФ – на 12,3 %, что требует совершенствования диспансерного наблюдения беременных, направленного на выявление групп риска и проведения профилактических мероприятий.



б

Рисунок 7 – Структура мертворождаемости в зависимости от времени наступления смерти по ПК (*a*) и РФ (*б*) за 2010–2023 годы

Еще одной актуальной проблемой акушерской практики остаются ПР. За анализируемый период отметили снижение ПР на 12,1 % по ПК, а по РФ наблюдает рост показателя на 52,6 % (Рисунок 8). Причем если в 2010–2018 годах федеральные показатели были ниже региональных, то, начиная с 2019 года, они практически сравнялись, что свидетельствует о внедрении единых подходов к выявлению группы риска и профилактике ПР. С другой стороны, отсутствие стойкой динамики на снижение, свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения проблемы и совершенствования профилактических мер.

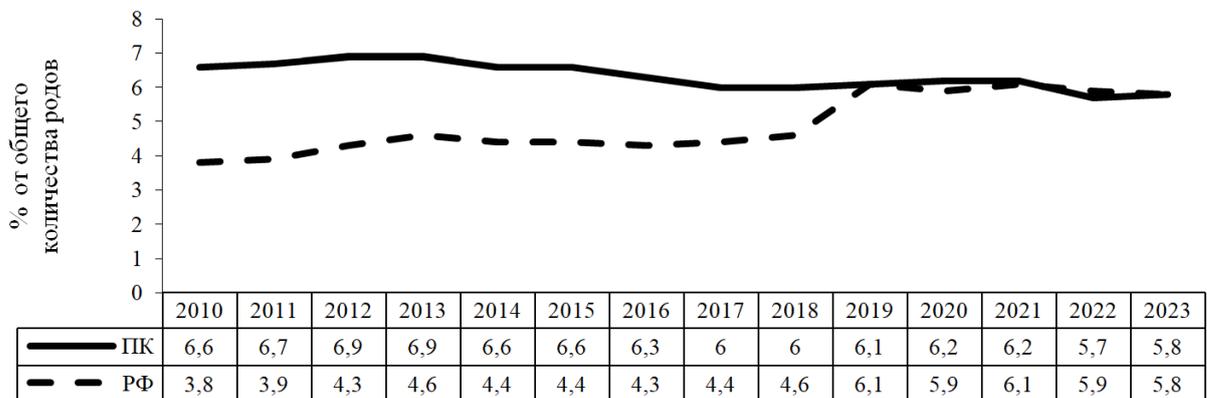
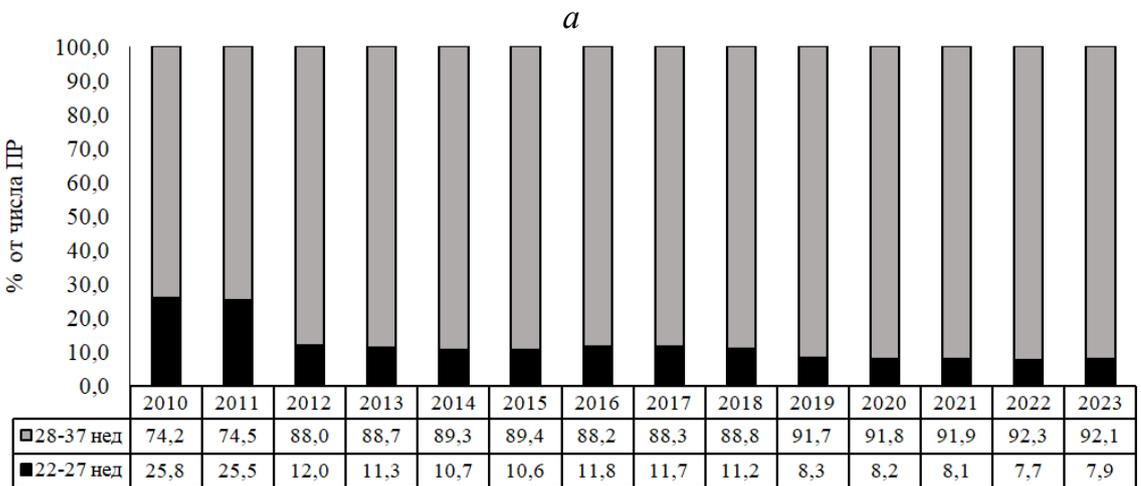
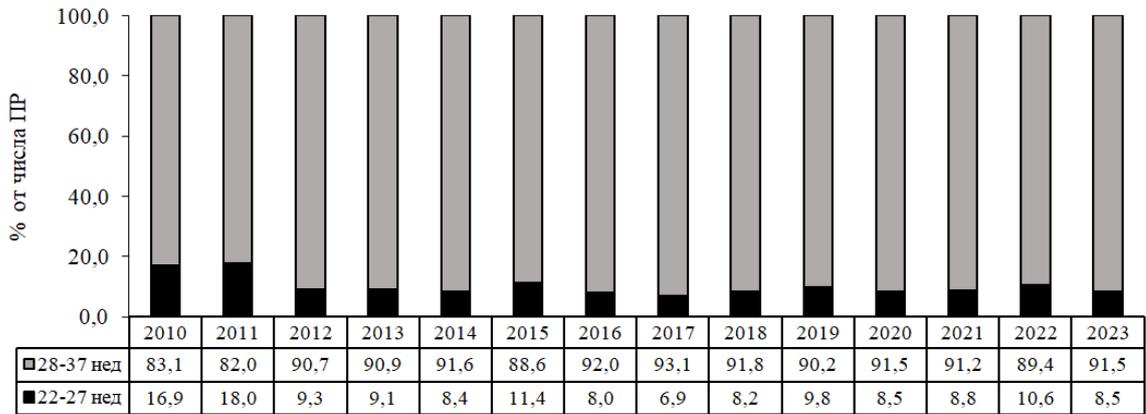


Рисунок 8 – Динамика преждевременных родов, 2010–2023 годы

Крайне важно, что за обсуждаемый период произошло снижение доли сверхранных ПР (Рисунок 9). По ПК базисный темп убыли составил 49,7 %, по РФ – 69,4 %.



б

Рисунок 9 – Структура ПР по гестационному сроку в ПК (а) и РФ (б), 2010–2023 годы

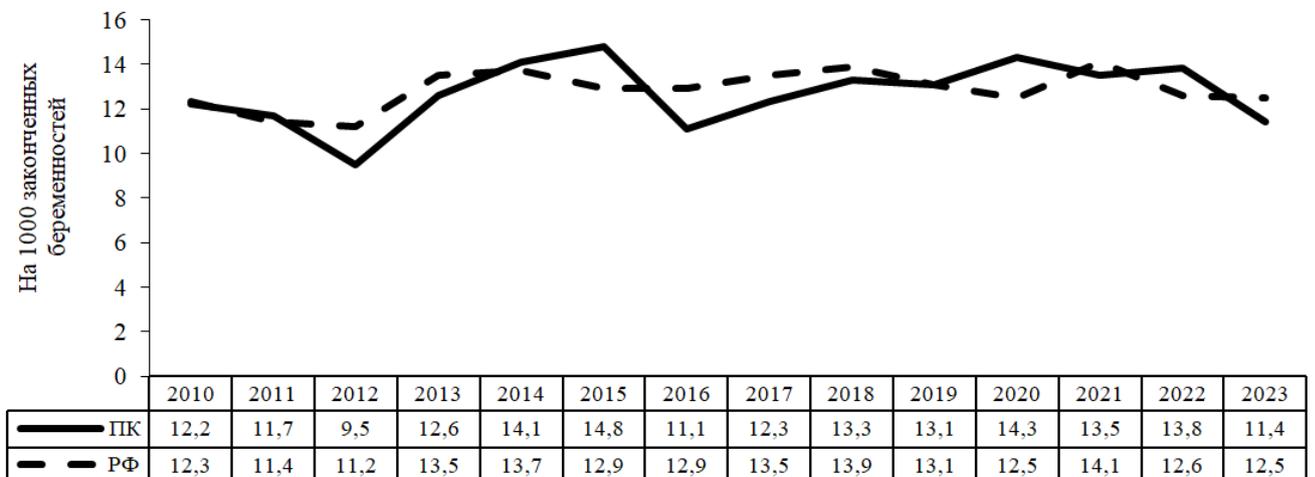


Рисунок 10 – Динамика показателя прерывание беременности в сроках 12–22 недели, 2010–2023 годы

Считаем важным при изучении данных по сверхранным ПР дополнительно оценить показатели поздних выкидышей (12–22 недели). Наименьшие показатели регистрировали в 2011–2012 годах как по региону, так и по РФ (Рисунок 10), т.е. в период начала реализации на территории РФ приказа об изменении критериев живорожденности, что свидетельствует о том, что не произошло переброса сверхранных ПР в поздние выкидыши.

Таким образом, представленные данные демонстрируют необходимость разработки новых мер, направленных на снижение ЭПРП и ПР, как в аспекте верификации групп риска, так и разработки программ реабилитации после неблагоприятных исходов беременности, так как каждый случай ЭПРП снижает репродуктивный потенциал.

3.1.1. Возраст матери, как медико-биологический фактор риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов

Медико-биологические акторы риска, а также факторы окружающей среды относятся к неуправляемым факторам и формируют так называемый базовый риск, на который могут накладываться дополнительные, управляемые факторы, усугубляя неблагоприятный фон продолжающегося демографического кризиса. Учитывая одно из основных положений национального проекта «Демография», п. 2 «Увеличение суммарного коэффициента рождаемости (до 1,7 детей на 1 женщину) [58], полагаем возможным использовать ЭПРП в качестве резерва для повышения рождаемости.

Возраст является ведущим медико-биологическим фактором риска ЭПРП и ПР. За анализируемый период определены значительные изменения в возрастном составе женского населения. За 33 года в группе женщин репродуктивного возраста по ПК отмечается снижение на 136996 человек (18,7 %), по РФ – на 2159 тыс. (5,9 %) (Рисунок 11).

При этом важно отметить, что наблюдали увеличение среднего возраста матери при рождении первого ребенка. По данным РФ, базисный темп прироста составил 71,6 % за 33 года (Рисунок 12), по ПК – 44,6 %, что зачастую

минимизирует вероятность рождения второго и последующих детей, и соответственно снижает суммарный коэффициент рождаемости.

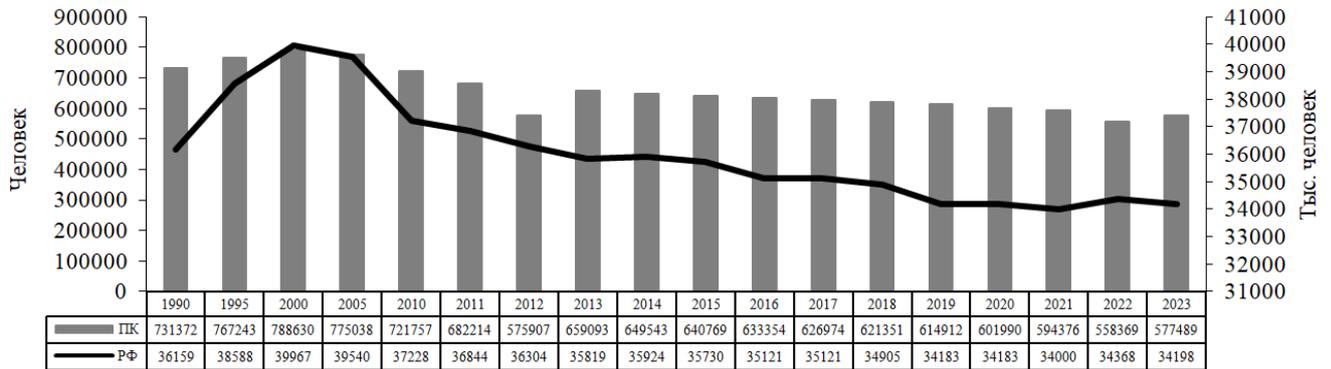
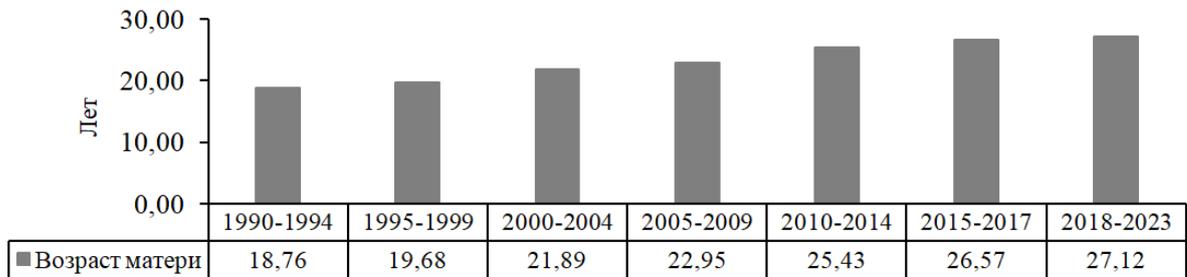
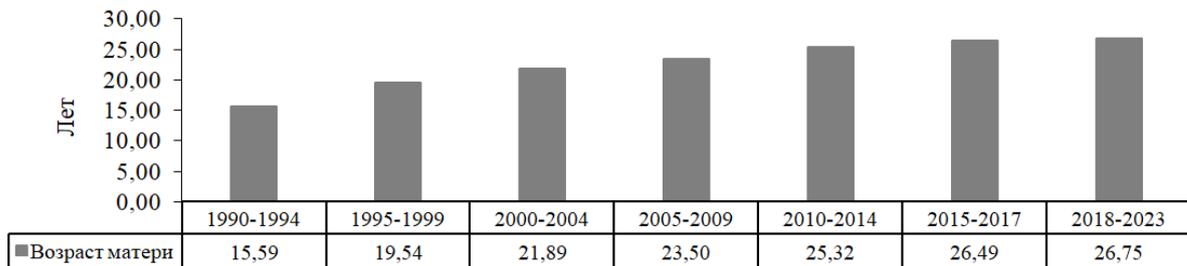


Рисунок 11 – Динамика численности женщин фертильного возраста, 1990–2023 годы



a



б

Рисунок 12 – Средний возраст матери при рождении первого ребенка по ПК (*a*) и РФ (*б*)

Численность женщин фертильного возраста определяет уровень рождаемости. В ПК наиболее низкий уровень рождаемости отмечен в 1995 году – 9,3 на 1000 населения. В последующем наблюдали постепенное повышение, и в 2016 году показатель достиг уровня 14,1 (Рисунок 13). Максимальный прирост рождаемости зарегистрирован в 2010 году (7330 человек), а минимальный прирост – в 1995 году (14456 человек). В среднем уровень рождаемости в ПК ежегодно сокращается на 1,2 % (492 человека).

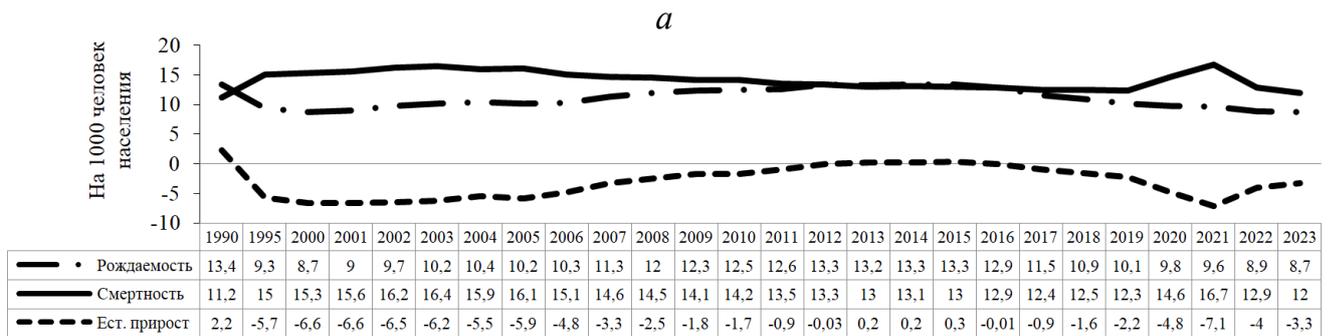
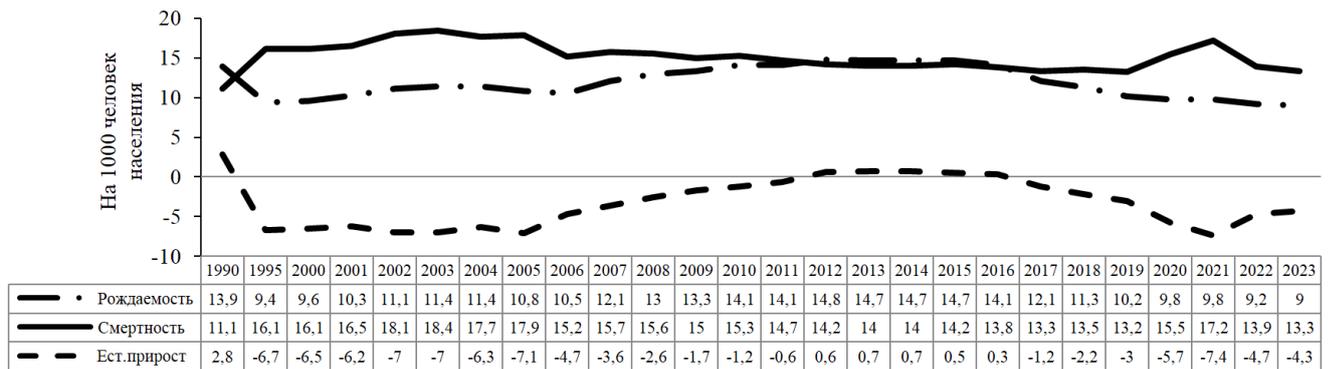


Рисунок 13 – Динамика показателей рождаемости, смертности и естественного прироста по ПК (а) и РФ (б), 1990–2023 годы

Полученные сведения по ПК отражают ситуацию РФ в целом. По РФ минимальный показатель рождаемости за 33 года зафиксировали в 2000 году, когда он составил 8,7 на 1000 человек, в течение последующих 12 лет наблюдалась положительная динамика, затем три года – ситуация стабильно держалась на показателях 13,2–13,3, после чего, начиная с 2015 года, показатель снова начал снижаться и к 2023 году вновь достиг исторического минимума 8,7, что характеризует текущую демографическую ситуацию, как крайне неблагоприятную.

Естественная убыль населения в РФ сохранялась с 1991 по 2011 годы и только потом наблюдали положительный тренд. В 2012 году зафиксирован так называемый «второй русский крест», когда уровень рождаемости вырос на 7 %, уровень смертности понизился на 1,5 %. В 2021 году по РФ, так же, как и в тот год по ПК, зафиксирован наименьший показатель –7,1 (Рисунок 13), что вероятно можно связать с пандемией COVID-19. В 2022–2023 годы цифры вернулись на доковидный уровень, но продолжают оставаться в отрицательных значениях, что требует внедрения новых мер, направленных на повышение рождаемости.

3.2. Прогнозирование эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов

Далее на основании полученных данных проведено среднесрочное прогнозирование ЭПРП и ПР. Представленный в данной работе прогнозный сценарий составлен в 2017 году, после чего в 2023 году проведена оценка его реализации.

Согласно полученной прогнозной модели, ожидался рост показателей ЭПРП (Рисунок 14). Однако по фактическим показателям определяли тренд на снижение, начиная с 2014–2015 годах. В это время началась активная работа по внедрению клинических рекомендаций и тренд на снижение, вероятно, можно связать с этим фактом.

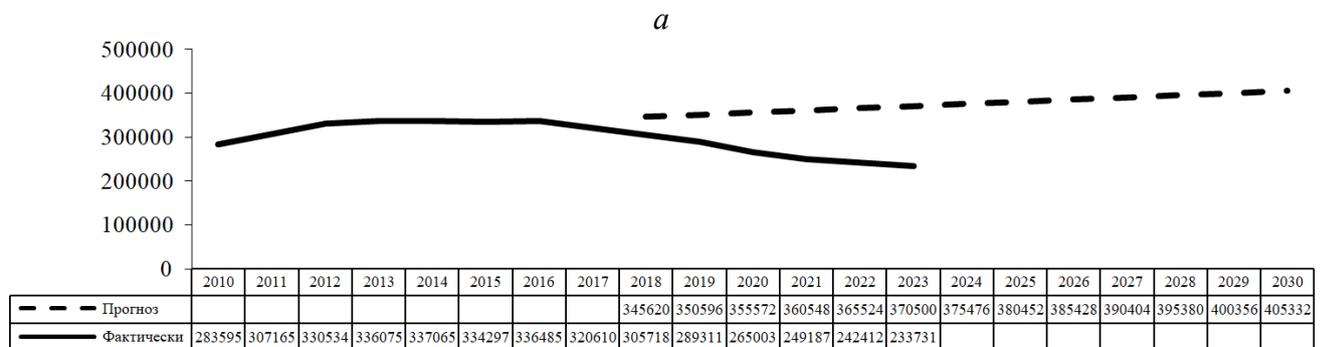
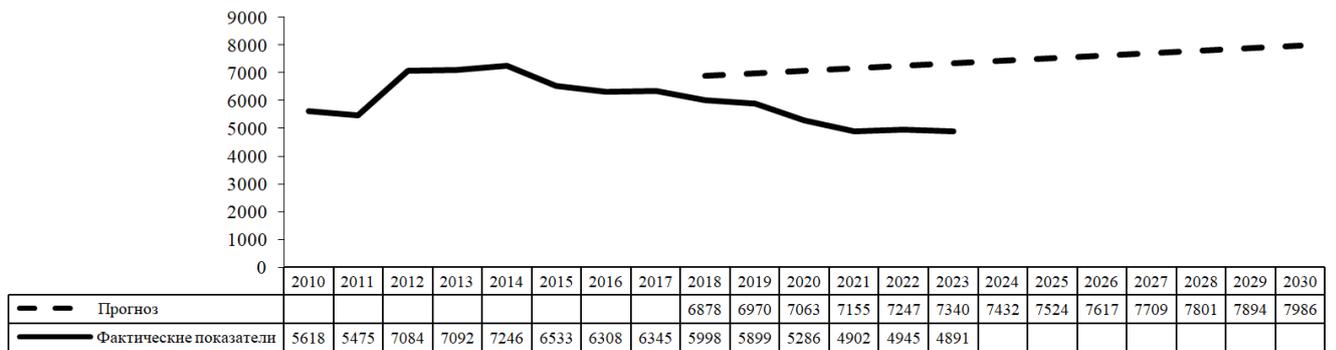


Рисунок 14 – Прогноз по эмбриональным и плодовым репродуктивным потерям до 2030 года по ПК (а) и РФ (б) в сопоставлении с данными до 2023 года (абсолютные цифры)

Согласно прогнозу по показателю ПР ожидали продолжение тренда на снижение (Рисунок 15), что подтверждается фактическими показателями, но темп убыли фактических показателей до настоящего времени остается более выраженным и доказывает эффективность проводимых мер профилактики.

Однако резерв для совершенствования остается, показатели по РФ демонстрируют волнообразное течение.

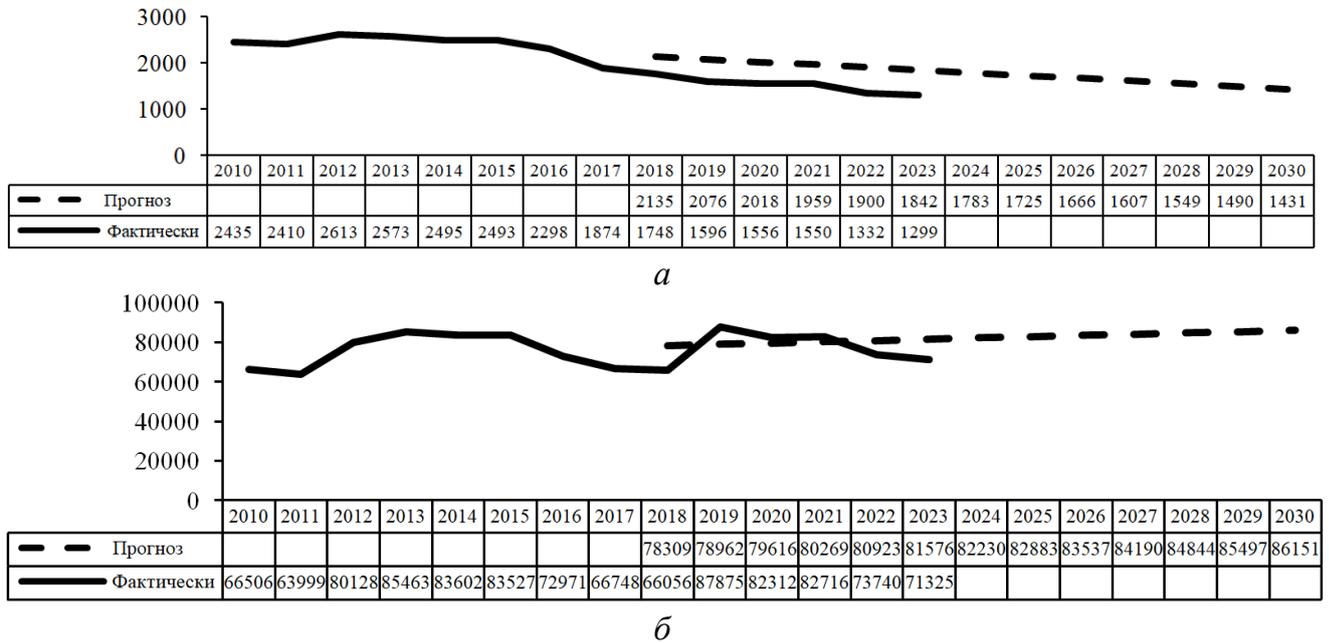
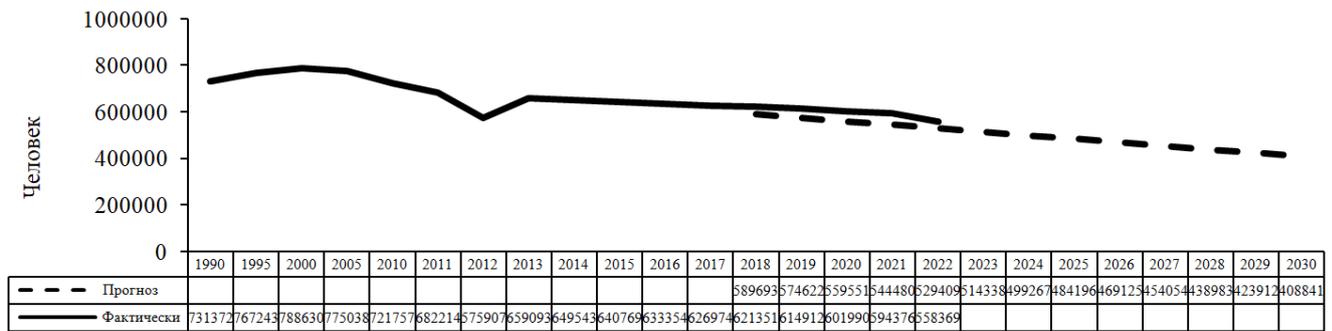


Рисунок 15 – Прогноз по преждевременным родам по ПК (*a*), РФ (*б*) до 2030 года в сопоставлении с данными до 2023 года (абсолютные цифры)

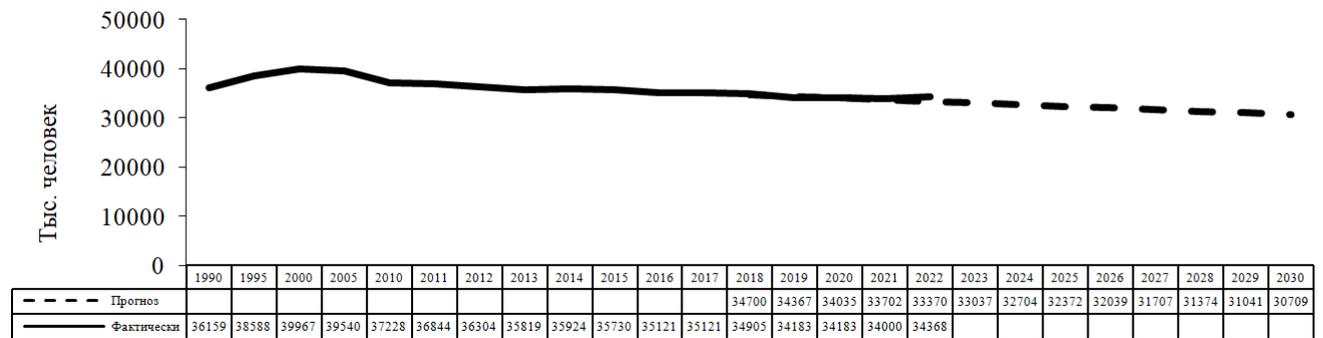
Обсуждая проблему ЭПРП и ПР, важно провести и анализ численности женского населения фертильного возраста, как репродуктивного потенциала. По ПК и РФ тренды на снижение и по прогностическим, и по фактическим показателям совпали (Рисунок 16).

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены особенности динамики и структуры ЭПРП и ПР с позиции влияния на демографическую ситуацию. За анализируемый период определен рост показателя ЭПРП, базисный прирост по ПК в расчете на 1000 законченных беременностей составил по ПК 33,8 %, по РФ 15,9 %.

Лидирующую роль в структуре ЭПРП занимает НБ. Расчет показателей на 1000 законченных беременностей базисный прирост по ПК составил 45,7 %, по г. Перми – 39,2 %, по РФ – 22,6 %, что отражает состояние репродуктивного здоровья женщин и является предпосылкой для снижения репродуктивного потенциала.



а



б

Рисунок 16 – Прогноз численности женского населения фертильного возраста по ПК (а), и РФ (б) до 2030 года при сопоставлении с показателями до 2023 года (абсолютные цифры)

Несмотря на то, что по ВБ определен тренд на снижение: по ПК на 5,5 %, по РФ – на 13,9 %, вопросы профилактики, а особенно реабилитации женщин после ВБ остается открытым, так как эта группа представляет собой группу риска по ЭПРП в дальнейшем, а в актуальных клинических рекомендациях эти аспекты не отражены.

По мертворождению наблюдали прирост показателя: по ПК – 4,3 %, по РФ – 12,2 %. Учитывая эти данные, также представляется актуальным разработка мероприятий по профилактике и реабилитации женщин после потери беременности.

В структуре ПР интерес представляют, прежде всего, сверххранние ПР. За анализируемый период удалось снизить процентную долю ПР в структуре родов (базисный темп убыли по ПК составил 37,3 %, по РФ – 70,2 %), что является результатом оптимизации диспансерного наблюдения беременных в ПК. При этом если до 2018 года региональные показатели превышали общероссийские, то в 2019–2022 годы они сравнялись. Данная ситуация

демонстрирует, что, несмотря на достигнутые успехи, проблема ПР остается актуальной и требует разработки дополнительных мер по их профилактике.

Мы полагаем целесообразным обсуждение ЭПРП с точки зрения нереализованного репродуктивного потенциала. В этой связи провели прогнозирование рождаемости с учетом потерянных беременностей в результате ЭПРП. По показателю рождаемости прогнозируется увеличение как отдельно, так и в сумме в ЭПРП. Однако базовый темп прироста с учетом ЭПРП выше: по ПК базовый темп прироста рождаемости до 2030 года составил 19 %, с учетом ЭПРП – 22,1 %, по РФ – 25,1 % и 27,5 %. Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал значимость изучения ЭПРП для демографического развития страны.

ГЛАВА 4. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ, ПЛОДОВЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

4.1. Оценка факторов риска невынашивания беременности и преждевременных родов

Выделение факторов риска акушерских осложнений может служить основанием для совершенствования методов индивидуального прогнозирования и профилактики осложненного течения гестации. Проанализированы клинико-анамнестические характеристики, которые могли бы послужить факторами риска ЭПРП и ПР. Всего рассмотрено 10075 случаев законченных беременностей, из них: 375/3,7 % пациенток с НБ (в эту когорту вошли случаи самопроизвольного выкидыша и неразвивающаяся беременность (НрБ)), 19/0,2 % – с мертворождениями, 564/5,6 % пациенток ПР. Сравнение проводили с когортой женщин с ФБ (9117/90,5 %). Категория рассматривались отдельно ($n = 19$). Дополнительно проанализированы факторы риска ВБ (221 случай).

Средний возраст респондентов составил 28,3 года (min – 18 лет, max – 47 лет). Большая часть беременных исследуемой популяции относилась к возрастной категории 18–30 лет (6777/67,3 %). При попарном сравнении когорт, достоверные различия выявлены только в паре ПР–ФБ ($p < 0,001$), что говорит о том, что даже без детализации возраст пациенток с ПР старше тех, у кого произошли физиологические роды.

В качестве факторов риска ЭПРП и ПР рассматривали возрастные категории: 30–34 года (2289/22,7 %), 35–39 лет (900/8,9 %), 40 лет и старше (91/0,9 %). Достоверно значимое увеличение риска ПР получили в категории 30–34 года (Таблица 9), далее в возрастных категориях риск увеличивался, максимальный верифицирован для возраста 40 лет и старше (OR = 2,291; 95% ДИ: 1,344–3,905). Схожие данные получены и в отношении когорты НБ: также определен достоверно значимый риск по возрасту 30–34 года (OR = 1,256; 95 % ДИ: 1,009–1,564), у пациенток более старшего возраста риск увеличивался: 35–39 лет

(OR = 1,676; 95 % ДИ: 1,272–2,208) и 40 лет и старше (OR = 2,540; 95 % ДИ: 1,355–4,762) (см. Таблицу 9).

Таблица 9 – Расчет относительного риска НБ и ПР по демографическим факторам

Фактор риска		НБ (n = 375)	ПР (n = 564)
Возраст 30–34 года	абс./ %	107/28,5	161/28,5
	ОР/95 % ДИ	1,256/1,009–1,564*	1,29/1,081–1,539*
Возраст 35–39 лет	абс./ %	56/14,9	75/13,3
	ОР/95 % ДИ	1,676/1,272–2,208*	1,496/1,185–1,889*
Возраст ≥40 лет	абс./ %	9/2,4	12/2,1
	ОР/95 % ДИ	2,54/1,355–4,762*	2,291/1,344–3,905*
Зарегистрированный брак	абс./ %	271/72,3	405/71,8
	ОР/95 % ДИ	0,989/0,792–1,234	1,306/0,867–1,239
Гражданский брак	абс./ %	87/23,2	124/22
	ОР/95 % ДИ	1,158/0,916–1,464	1,107/0,913–1,343
Вне брака	абс./ %	37/9,9	75/13,3
	ОР/95 % ДИ	0,735/0,526–1,027	1,054/0,833–1,334

Таблица 10 – Расчет относительного риска НБ и ПР по поведенческим факторам риска

Фактор риска		НБ (n = 375)	ПР (n = 564)
Потребление кофе (фактор А)	абс./ %	128/34,1	157/27,8
	ОР/95% ДИ	1,187/0,963–1,462	0,91/0,761–1,088
Потребление кофе ≥ 5 чашек в день (фактор В)	абс./ %	7/1,9	11/1,7
	ОР/95% ДИ	2,238/1,095–4,573*	2,387/1,377–4,157*
Курение (фактор С)	абс./ %	56/14,9	68/12,1
	ОР/95% ДИ	1,9/1,443–2,5*	1,516/1,189–1,933*
А+С	абс./ %	22/5,9	31/5,5
	ОР/95% ДИ	2,276/1,507–3,437*	2,167/1,543–3,045*
В+С	абс./ %	6/1,6	7/1,2
	ОР/95% ДИ	3,748/1,778–7,903*	2,955/1,498–6,829*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$).

Влияния семейного положения на риск НБ и ПР не определено (Таблица 9). Учитывая высокую распространенность курения среди женского населения, изучали значение этого фактора риска. На момент опроса, т.е. во время первого триместра беременности, курили 803/7,9 % пациенток, 981/9,7 % женщин отметили, что бросили курить либо когда узнали о настоящей беременности, либо незадолго до этого (учитывался интервал до года до наступления настоящей беременности). При изучении возрастной структуры курящих определено превалирование

возрастной группы до 30 лет (610/75,9 %) и уменьшение числа курящих с возрастом. На возрастную категорию 30–34 года пришлось 171/21,3 %, 36–40 лет – 22/2,8 %. При сопоставлении когорт по критерию Тьюки в категории курение оказалось, что женщины из когорт ПР и НБ курили достоверно чаще по сравнению с когортой ФБ. При этом курение во время беременности ассоциировалось с достоверно значимым повышением риска ПР в полтора раза ($OR = 1,516$; 95 % ДИ: 1,189–1,933) и почти в два раза возрастал риск НБ ($OR = 1,9$; 95 % ДИ: 1,443–2,5).

Интерес представляют изучение поведенческих характеристик: нередко курящие люди совмещают курение и потребление кофе. В связи с этим оценку потребления кофе и курения проводили по следующим факторам: потребление кофе (фактор *A*), потребление более 5 чашек кофе в день (фактор *B*), курение (фактор *C*), сочетание потребления кофе и курения (факторы *A+C*), сочетание потребления более 5 чашек кофе в день и курения (факторы *B+C*). Большинство респондентов (7354/72,9 %) отметили употребление хотя бы одной чашки кофе в день; 80/0,8% указали, что выпивают 5 чашек в день и более; 687/6,82 % отмечали совместное влияние факторов кофе+курение; 41/0,41 % – употребление 5 чашек кофе в день и более + курение. При анализе потребления кофе отметили, что у пациенток, употребляющих более 5 чашек кофе в день, увеличивался риск ПР в два раза ($OR = 2,387$; 95 % ДИ: 1,377–4,157) и НБ ($OR = 2,238$; 95 % ДИ: 1,095–4,573). Сочетание потребления кофе с курением (фактор *A+C*) увеличивало риск ПР ($OR = 2,167$; 95 % ДИ: 1,543–3,045) и НБ ($OR = 2,276$; 95 % ДИ: 1,507–3,437) – в два раза. При употреблении более 5 чашек кофе в сутки в сочетании с курением увеличивается риск ПР почти в 3 раза ($OR = 2,955$; 95 % ДИ: 1,498–6,829), а НБ – почти в 4 раза ($OR = 3,748$; 95 % ДИ: 1,778–7,903). Представленные данные демонстрируют необходимость включения вопросов по оценке фактического питания (в частности, по потреблению кофе) в опросный лист при консультировании пациенток на этапе ПП и ранних сроках гестации (Таблицы 10, 11).

Учитывая один регион проживания, уровень влияния природных факторов сопоставим для всех пациенток. Анализ структуры профессиональной занятости представлен в Таблице 12.

Таблица 11 – Апостериорный анализ (критерий Тьюки) поведенческих факторов риска по НБ, ПР в сравнении с ФБ

Фактор риска	Исход беременности			p
	НБ (n = 375)	ПР (n = 564)	ФБ (n = 8896)	
Потребление кофе (фактор A), абс./ %	128/34,1	157/27,8	6721/75,58	$p_{\text{НБ}-\text{ПР}} < 0,001^*$ $p_{\text{ПР}-\text{ФБ}} < 0,001^*$ $p_{\text{НБ}-\text{ФБ}} < 0,001^*$
Потребление 5 чашек кофе в день (фактор B), абс./ %	7/1,9	11/1,9	63/0,71	$p_{\text{ПР}-\text{ФБ}} < 0,05^{**}$ $p_{\text{НБ}-\text{ФБ}} < 0,05^{**}$
Курение (фактор C), абс./ %	56/14,9	68/12,1	731/8,22	$p_{\text{ПР}-\text{ФБ}} < 0,001^*$ $p_{\text{НБ}-\text{ФБ}} < 0,001^*$
Сочетание факторов A+C, абс./ %	22/5,9	31/5,5	167/1,88	$p_{\text{ПР}-\text{ФБ}} < 0,001^*$ $p_{\text{НБ}-\text{ФБ}} < 0,001^*$
Сочетание факторов B+C, абс./ %	6/1,6	7/1,2	27/0,3	$p_{\text{ПР}-\text{ФБ}} < 0,001^*$ $p_{\text{НБ}-\text{ФБ}} < 0,001^*$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$);

** – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 12 – Расчет относительного риска НБ и ПР по факторам, относящимся к окружающей среде

Фактор		НБ (n = 375)	ПР (n = 564)
Нефтехимическая промышленность	абс./ %	28/7,5	70/12,4
	ОР/95 % ДИ	0,746/0,511–1,090	1,340/1,053–1,703*
Металлургический комплекс	абс./ %	13/3,5	15/2,7
	ОР/95 % ДИ	2,416/1,426–4,094*	1,876/1,155–3,046*
Пищевая промышленность	абс./ %	34/9,1	48/8,5
	ОР/95 % ДИ	1,097/0,777–1,548	1,045/0,785–1,393
Производство и распределение электроэнергии и воды	абс./ %	16/4,3	17/3
	ОР/95 % ДИ	1,286/0,789–2,095	0,915/0,572–1,463
Торговля	абс./ %	51/13,6	73/12,9
	ОР/95 % ДИ	1,142/0,855–1,524	1,103/0,869–1,399
Транспорт и связь	абс./ %	12/3,2 %	10/1,8
	ОР/95 % ДИ	0,986/0,561–1,732	0,549/0,297–1,016
Образование	абс./ %	12/3,3	13/2,3
	ОР/95 % ДИ	1,513/0,866–2,643	1,102/0,647–1,875
Здравоохранение	абс./ %	18/4,8	15/2,7
	ОР/95 % ДИ	1,161/0,731–1,844	0,642/0,388–1,062
Финансовая сфера	абс./ %	41/10,9	61/10,8
	ОР/95 % ДИ	0,794/0,577–1,092	0,802/0,619–1,040
Государственное управление	абс./ %	7/1,9	9/1,6
	ОР/95 % ДИ	1,701/0,826–3,503	1,479/0,788–2,777
Сфера услуг	абс./ %	53/14,1	101/17,9
	ОР/95 % ДИ	0,832/0,625–1,107	1,129/0,916–1,390
Домохозяйки	абс./ %	90/24	132/23,4
	ОР/95 % ДИ	0,822/0,651–1,037	0,815/0,674–1,015

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Лидируют сфера услуг, торговля, финансово-экономические специальности, промышленное производство, затем следуют сферы образования и здравоохранения. Треть респондентов (2901/28,8 %) составили домохозяйки, т.е. не имеющие официального трудоустройства женщины. Отметим, что в структуре промышленных предприятий лидирует занятость в нефтехимической промышленности, что увеличивает риск ПР (ОР = 1,34; 95 % ДИ: 1,053–1,703). Также оказалось, что трудоустройство на предприятиях металлургического комплекса увеличивает риск ПР (ОР = 1,876; 95 % ДИ: 1,155–3,046) и НБ (ОР = 2,416; 95 % ДИ: 1,426–4,094). Таким образом, профессиональная деятельность, связанная с нефтехимической и металлургической промышленностью, повышает риск НБ и ПР.

Далее проанализированы анамнестические факторы риска. Бесплодие в анамнезе отмечено у 715/7,1 % пациенток, однако в большинстве случаев в документации не указывался его генез (557/78 %), что затрудняет анализ данных. Согласно *post-hoc*-анализу, для обеих когорт (НБ и ПР) определены достоверные различия с ФБ.

Три беременности в анамнезе наблюдались почти у каждой десятой женщины (992/9,8 %), четыре и более – почти в два раза меньше (590/5,9 %). При этом более четырех родов в анамнезе было только у 7/0,06 % пациенток. У каждой пятой пациентки в анамнезе был один аборт (2041/20,3 %), а два и более – у 1554/15,4 % пациенток. Отметим, что у 11/0,1 % женщин предыдущие беременности прерваны по медицинским показаниям, среди которых, в большинстве случаев, были пороки развития плода и ХА (8/72,2 %), выявленные во время комплексного скрининга I триместра, в 2/0,02 % случаях – по социальным показаниям (физиологическая незрелость) и в 1/0,01 % случае у серонегативной пациентки в малом сроке был контакт с больным краснухой (Таблица 13).

Самопроизвольные выкидыши в анамнезе (до 12 недель) увеличивали риск ПР (ОР = 1,371; 95 % ДИ: 1,127–1,668) и НБ (ОШ = 1,344; 95 % ДИ: 1,053–1,714). Сопоставимые данные получены и при изучении влияния позднего выкидыша: риск ПР увеличивался почти в три раза (ОР = 2,760; 95 % ДИ: 2,209–3,448), а НБ –

в полтора раза (ОР = 1,636; 95 % ДИ: 1,128–2,371) (Таблица 13). Также определено, что выкидыши в анамнезе достоверно чаще встречались в когортах НБ и ПР по сравнению с ФБ (Таблица 14). В работе приняли участие 190/1,9 % женщин, в анамнезе у которых были одни ПР и 40/0,4 % – с повторными ПР. Расчеты показали, что ПР в анамнезе увеличивают риск последующих ПР (ОР = 2,780; 95 % ДИ: 1,918–3,823), при этом риск ПР увеличивался у пациенток с повторными ПР (ОР = 3,909; 95 % ДИ: 2,187–6,986) (Таблица 13).

Таблица 13 – Анамнестические факторы риска НБ и ПР

Фактор		НБ (n = 375)	ПР (n = 564)
Бесплодие	абс./ %	28/7,5	31/5,5
	ОР/ 95 % ДИ	0,991/0,679–1,445	0,729/0,512–1,039
Аборты в анамнезе	абс./ %	136/36,3	229/40,6
	ОР/ 95 % ДИ	0,889/0,723–1,093	1,104/0,938–1,299
НрБ в анамнезе	абс./ %	67/17,9	102/18,1
	ОР/95 % ДИ	0,797/0,611–1,027	0,824/0,669–1,016
Выкидыш до 12 недель в анамнезе	абс./ %	78/20,8	117/20,7
	ОР/95 % ДИ	1,344/1,053–1,714*	1,371/1,127–1,668*
Выкидыш в 12–22 недели в анамнезе	абс./ %	29/7,7	78/13,8
	ОР/95 % ДИ	1,636/1,128–2,371*	2,760/2,209–3,448*
ПР в анамнезе (одни)	абс./ %	11/2,9	29/5,1
	ОР/95 % ДИ	1,524/0,851–2,729	2,780/1,918–3,823*
ПР в анамнезе (более одних)	абс./ %	1/0,3	9/1,6
	ОР/95 % ДИ	0,650/0,09–4,515	3,909/2,187–6,986*
Высокий паритет	абс./ %	1/0,3	–
	ОР/95 % ДИ	3,623/0,58–22,301	–
Интервал после последней беременности более 10 лет	абс./ %	4/1,1	9/1,6
	ОР/95 % ДИ	0,38/0,14–1,010	0,583/0,30–1,113
ВБ в анамнезе	абс./ %	5/1,3	7/1,2
	ОР/95 % ДИ	0,539/0,22–1,291	0,512/0,24–1,0
ПЭ/ эклампсия в анамнезе	абс./ %	4/1,1	6/1,1
	ОР/95 % ДИ	0,491/0,18–1,302	0,5/0,22–1,103
Последовые/ послеродовые кровотечения в анамнезе	абс./ %	21/5,6	28/4,9
	ОР/95 % ДИ	1,304/0,84–2,003	1,172/0,81–1,692
Младенческая смертность в анамнезе	абс./ %	2/0,5	–
	ОР/95 % ДИ	0,631/0,16–2,488	–
Врожденные пороки развития плода в анамнезе	абс./ %	–	9/1,6
	ОР/95 % ДИ	–	0,660/0,34–1,260
СПЯ	абс./ %	37/9,9	27/4,8
	ОР/95 % ДИ	1,611/1,159–2,239*	0,756/0,518–1,102
НМЦ, дисменорея	абс./ %	113/30,1	177/31,4
	ОР/95 % ДИ	0,811/0,653–1,007	0,886/0,746–1,054

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 14 – Апостериорный анализ (критерий Тьюки) анамнестических факторов риска НБ и ПР

Фактор риска	Исход беременности			p
	НБ (n = 375)	ПР (n = 564)	ФБ (n = 8896)	
Бесплодие в анамнезе, абс./ %	28/7,5	31/5,5	656/7,4	$p_{\text{НБ} - \text{ПР}} = 0,006^{**}$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$
Аборты в анамнезе, абс., %	136/36,3	229/40,6	2233/ 25,1	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} < 0,001^*$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$
НрБ в анамнезе, абс./ %	67/17,9	102/18,1	1822/20,5	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} < 0,001^*$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$
Выкидыш до 12 недель в анамнезе, абс./ %	78/20,8	117/20,7	1289/14,5	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} = 0,015^{**}$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$
Выкидыши в 12–22 недели в анамнезе, абс./ %	29/7,7	78/13,8	407/4,6	$p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$ $p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} = 0,033^{**}$
ПР в анамнезе (одни), абс./ %	11/2,9	29/5,1	149/1,7	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} < 0,001^*$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$
ПР в анамнезе (более одних), абс./ %	1/0,3	9/1,6	30/0,3	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} = 0,08$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$
ВБ в анамнезе, абс./ %	5/1,3	7/1,2	215/2,4	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} < 0,001^*$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$
Данная беременность первая, абс./ %	162/43,2	236/41,8	3884/43,7	$p_{\text{НБ} - \text{ПР}} < 0,001^*$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$
Высокий паритет, абс./ %	1/0,3	–	6/0,07	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} = 0,094$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$
Интервал после последней беременности >10 лет, абс./ %	4/1,1	9/1,6	235/2,6	$p_{\text{НБ} - \text{ПР}} < 0,001^*$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$
Эклампсия в анамнезе, абс./ %	4/1,1	6/1,1	175/1,9	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} < 0,001^*$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$
Последовые/ послеродовые кровотечения в анамнезе, абс./ %	21/5,6	28/4,9	364/3,9	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} = 0,2$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} = 0,005^{**}$
Маточные кровотечения в I триместре, абс./ %	119/31,7	141/2	794/8,9	$p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$ $p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} < 0,001^*$
Младенческая смертность в анамнезе, абс./ %	2/0,5	–	78/0,9	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} = 0,069$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} = 0,13$
Врожденные пороки развития плода в анамнезе, абс./ %	–	9/1,6	223/2,5	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} = 0,09$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} = 0,25$
СПЯ (n = 604), абс./ %	27/4,8	37/9,9	525/5,9	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} = 0,018^{**}$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} = 0,21$
Нарушения менструального цикла в анамнезе (n = 3295), абс./ %	177/31,4	113/30,1	2919/32,8	$p_{\text{НБ} - \text{ФБ}} < 0,001^*$ $p_{\text{ПР} - \text{ФБ}} < 0,001^*$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$);

** – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание, что при СПЯ увеличивается риск НБ (OR = 1,611; 95 % ДИ: 1,159–2,239). При этом СПЯ достоверно чаще диагностировался в когортах ПР и НБ.

Далее проанализировали факторы риска, относящиеся к настоящей беременности. При применении методов ВРТ риск НБ увеличивается в два раза (ОР = 2,377; 95 % ДИ: 1,454–3,886) (Таблица 15).

Таблица 15 – Факторы риска НБ и ПР, относящиеся к настоящей беременности

Фактор риска		НБ (n = 375)	ПР (n = 564)
Первая беременность	абс./ %	162/43,2	236/41,8
	ОР/95 % ДИ	0,925/0,75–1,131	0,907/0,77–1,067
ВРТ	абс./ %	15/4	14/2,5
	ОР/95 % ДИ	2,377/1,45–3,886*	1,483/0,89–2,461
Маточные кровотечения в I триместре	абс./ %	119/31,7	141/25
	ОР/95 % ДИ	3,554/2,88–4,376*	2,606/2,17–3,119*
Вульвовагинальный кандидоз	абс./ %	87/23,2 %	108/19,1
	ОР/95 % ДИ	1,100/0,870–1,391	0,884/0,721–1,084
Бактериальный вагиноз	абс./ %	118/31,5	225/39,9
	ОР/95 % ДИ	1,398/1,130–1,729*	2,074/1,764–2,439*
Неспецифический вульвовагинит	абс./ %	106/28,3	148/26,2
	ОР/95 % ДИ	0,902/0,724–1,124	0,838/0,698–1,005
Заболевания почек	абс./ %	5/1,3	8/1,4
	ОР/95 % ДИ	1,590/0,676–3,737	1,727/0,89–3,349
Ожирение	абс./ %	59/15,7	91/16,1
	ОР/95 % ДИ	1,443/1,133–1,812*	1,443/1,163–1,790*
Избыточная масса тела	абс./ %	86/22,9	113/20
	ОР/95 % ДИ	1,369/1,044–1,795*	1,236/1,013–1,508*
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	абс./ %	38/10,1	48/8,5
	ОР/95 % ДИ	0,757/0,550–1,040	1,179/0,886–1,569
ЖДА	абс./ %	64/17,1	118/20,9
	ОР/95 % ДИ	1,308/1,006–1,701*	1,721/1,417–2,090*
Пороки сердца	абс./ %	2/0,5	–
	ОР/95 % ДИ	0,453/0,114–1,796	–
АГ	абс./ %	14/3,7	22/3,9
	ОР/95 % ДИ	0,651/0,384–1,102	0,695/0,458–1,055
СД 2-го типа	абс./ %	–	–
ГСД	абс./ %	11/2,9	36/6,4
	ОР/95 % ДИ	0,603/0,333–1,090	1,389/1,004–1,921*
ВИЧ	абс./ %	4/1,1	12/2,1
	ОР/95 % ДИ	0,380/0,143–1,010	0,782/0,447–1,366
АФС	абс./ %	3/0,8	2/0,4
	ОР/95 % ДИ	1,906/0,639–5,684	0,858/0,222–3,319
Наследственная тромбофилия	абс./ %	2/0,5	3/0,5
	ОР/95 % ДИ	0,453/0,114–1,796	0,461/0,151–1,412
Ревматоидный артрит	абс./ %	2/0,5	8/1,4
	ОР/95 % ДИ	0,539/0,225–1,291	0,586/0,295–1,163
Системная красная волчанка	абс./ %	2/0,5	–
	ОР/95 % ДИ	1,267/0,327–4,909	–
Острые респираторные инфекции	абс./ %	117/31,2	193/34,2
	ОР/95 % ДИ	0,874/0,706–1,083	1,033/0,873–1,223

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Фактор «Маточные кровотечения I триместра» рассмотрен с позиции клинической реализации плацентарной дисфункции, он продемонстрировал свою значимость, относительный риск составил (ОР = 3,554; 95 % ДИ: 2,88–4,376) и (ОР = 2,606; 95 % ДИ: 2,17–3,119) соответственно для НБ и ПР.

Из заболеваний, ассоциированных с нарушением микробиома влагалища, значимость продемонстрирована по влиянию БВ: риск НБ увеличивается почти в полтора раза (ОР = 1,398; 95 % ДИ: 1,130–1,729), а ПР – в два (ОР = 2,074; 95 % ДИ: 1,764–2,439) (Таблица 15).

При анализе данных о наличии ЭГЗ оценивали, прежде всего те заболевания, которые могут увеличить риск развития гестационных осложнений и/или привести к НБ или ПР (Таблица 15). Ожирение верифицировано у каждой десятой пациентки (1139/11 %), при этом увеличивает почти в полтора раза риск ПР (ОР = 1,443; 95 % ДИ: 1,163–1,790) и НБ (ОР = 1,369; 95 % ДИ: 1,044–1,795). Достоверно чаще ожирение отмечалось у пациенток когорты ПР ($p < 0,001$) (Таблица 16). Отметим, что 1632/16,2% пациенток имели так называемое избыточную массу тела. В результате анализа также определено достоверное влияние этого фактора на риск ПР (ОР = 1,236; 95 % ДИ: 1,013–1,508) и НБ (ОР = 1,443; 95 % ДИ: 1,133–1,812). Не получено достоверных данных о влиянии СД 2 типа на риск НБ и ПР (Таблица 15). Отметим, что у 619/6,1 % пациенток выявлена гипергликемия $\geq 5,1$ ммоль/л. При этом определено, что ГСД достоверно соотносится с увеличением риска ПР (ОР = 1,389; 95 % ДИ: 1,004–1,921).

ЖДА выявлена более чем у половины респонденток (6247/62 %), которые распределились следующим образом: легкая степень – у трети (3336/35,3 %), средняя степень – у 2005/19,9 %, тяжелая – у 685/6,8 %. Определено влияние ЖДА на риск как ПР (ОР = 1,721; 95 % ДИ: 1,417–2,090), так и на НБ (ОР = 1,308; 95 % ДИ: 1,006–1,701). Апостериорный анализ показал, что ЖДА встречалась достоверно чаще у пациенток с неблагоприятными исходами по сравнению с ФБ ($p < 0,001$ и $p = 0,029$ соответственно в когортах НБ и ПР) (Таблица 16).

Таблица 16 – Апостериорный анализ (критерий Тьюки) факторов риска, относящихся к настоящей беременности

Фактор риска	Исход беременности			p
	НБ (n = 375)	ПР (n = 564)	ФБ (n = 8896)	
Заболевания почек, абс./ %	5/1,3	8/1,4	64/0,7	$p_{НБ - ФБ} = 0,08$ $p_{ПР - ФБ} = 0,01^*$
Ожирение, абс./ %	59/15,7	91/16,1	133/1,5	$p_{НБ - ФБ} = 0,21$ $p_{ПР - ФБ} < 0,001^*$
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, абс./ %	38/10,1	48/8,5	585/6,6	$p_{НБ - ФБ} = 0,003^{**}$ $p_{ПР - ФБ} = 0,021^{**}$
ЖДА, абс./ %	64/17,1	118/20,9	1049/11,8	$p_{НБ - ФБ} < 0,001^*$ $p_{ПР - ФБ} = 0,029^{**}$
Пороки сердца, абс./ %	2/0,5	–	–	$p_{НБ - ФБ} = 0,029^{**}$ $p_{ПР - ФБ} = 0,01^*$
АГ, абс./ %	14/3,7	22/3,9	460/5,2	$p_{НБ - ФБ} = 0,06$ $p_{ПР - ФБ} = 0,045^{**}$
СД 2-го типа, абс./ %	–	–	–	–
ГСД, абс./ %	11/2,9	36/6,4	380/4,3	$p_{НБ - ФБ} = 0,052$
ВИЧ абс./ %	4/1,1	12/2,1	240/2,7	$p_{НБ - ФБ} = 0,091$ $p_{ПР - ФБ} < 0,001^*$
АФС, абс./ %	3/0,8	2/0,4	33/0,4	$p_{НБ - ФБ} = 0,009^{**}$ $p_{ПР - ФБ} < 0,001^*$
Наследственная тромбофилия, абс./ %	2/0,5	3/0,5	103/1,2	$p_{НБ - ФБ} = 0,237$ $p_{ПР - ФБ} = 0,42$
Ревматоидный артрит, абс./ %	2/0,5	–	8/1,4	$p_{НБ - ФБ} = 0,005^{**}$
Системная красная волчанка, абс./ %	2/0,5	–	34/0,4	0,359
Острые респираторные инфекции, абс./ %	117/31,2	193/34,2	2813/31,6	$p_{ПР - ФБ} = 0,8$ $p_{ПР - ФБ} = 0,54$
Вульвовагинальный кандидоз, абс./ %	108/19,1	87/23,2	1784/20,1	$p_{НБ - ПР} = 0,18$ $p_{НБ - ФБ} = 0,11$
Бактериальный вагиноз, абс./ %	225/39,9	118/31,5	1945/21,9	$p_{НБ - ФБ} < 0,001^*$ $p_{ПР - ФБ} < 0,001^*$
Неспецифический вульвовагинит, абс./ %	148/26,2	106/28,3	2553/28,7	$p_{НБ - ФБ} < 0,001^*$ $p_{ПР - ФБ} < 0,001^*$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$);

** – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

У 534/5,3 % пациенток, включенных в исследование, до беременности установлен диагноз АГ. Достоверно значимого повышения риска НБ и ПР не определено.

С учетом ОР и 95 % ДИ выделили достоверно значимые клинико-анамнестические факторы риска для ПР и НБ (лесовидные диаграммы, Рисунки 17, 18).

Forest plot факторов риска с 95% ДИ

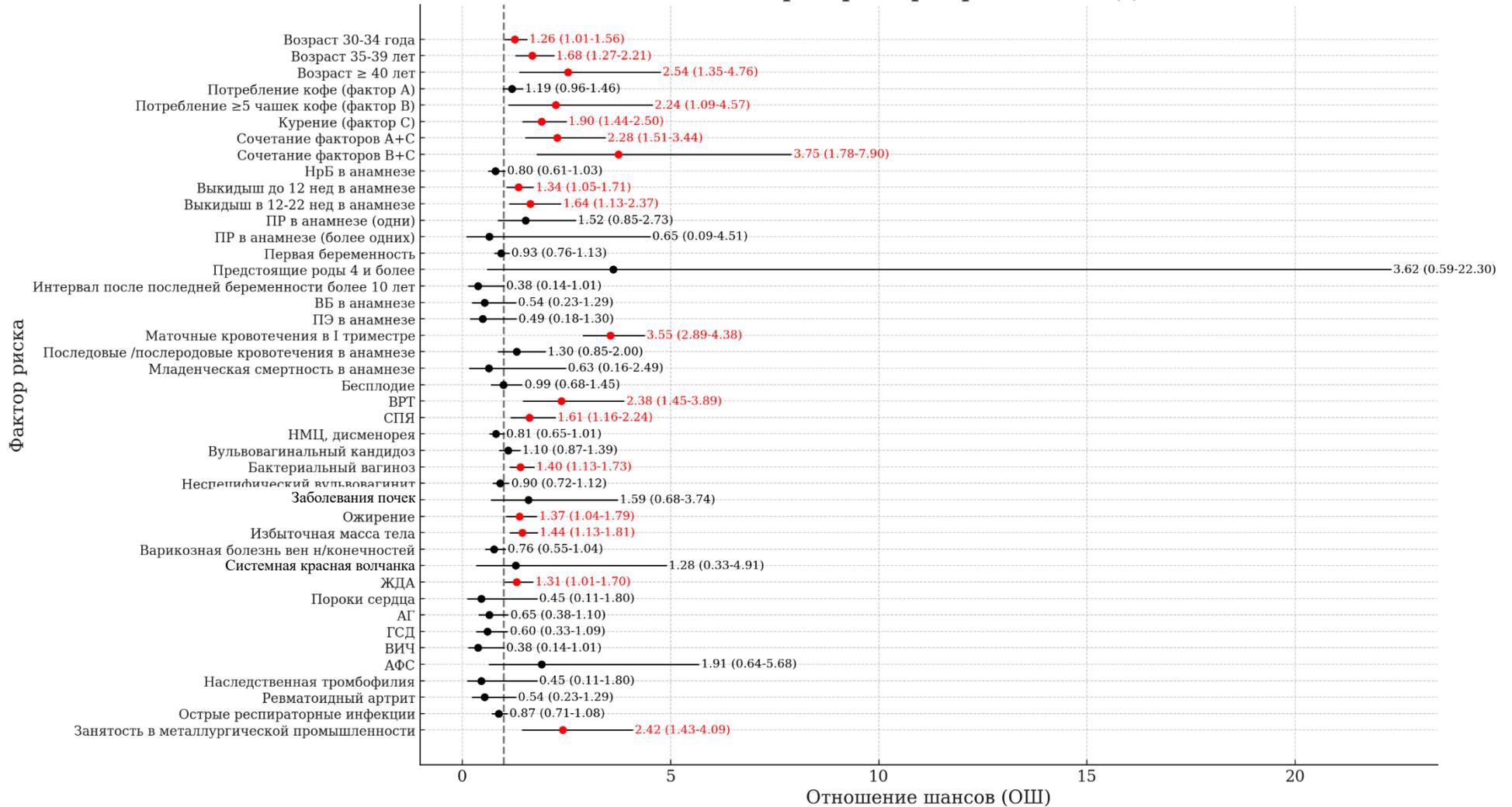


Рисунок 17 – Значение различных факторов риска в реализации невынашивания беременности

Forest plot факторов риска с 95% ДИ

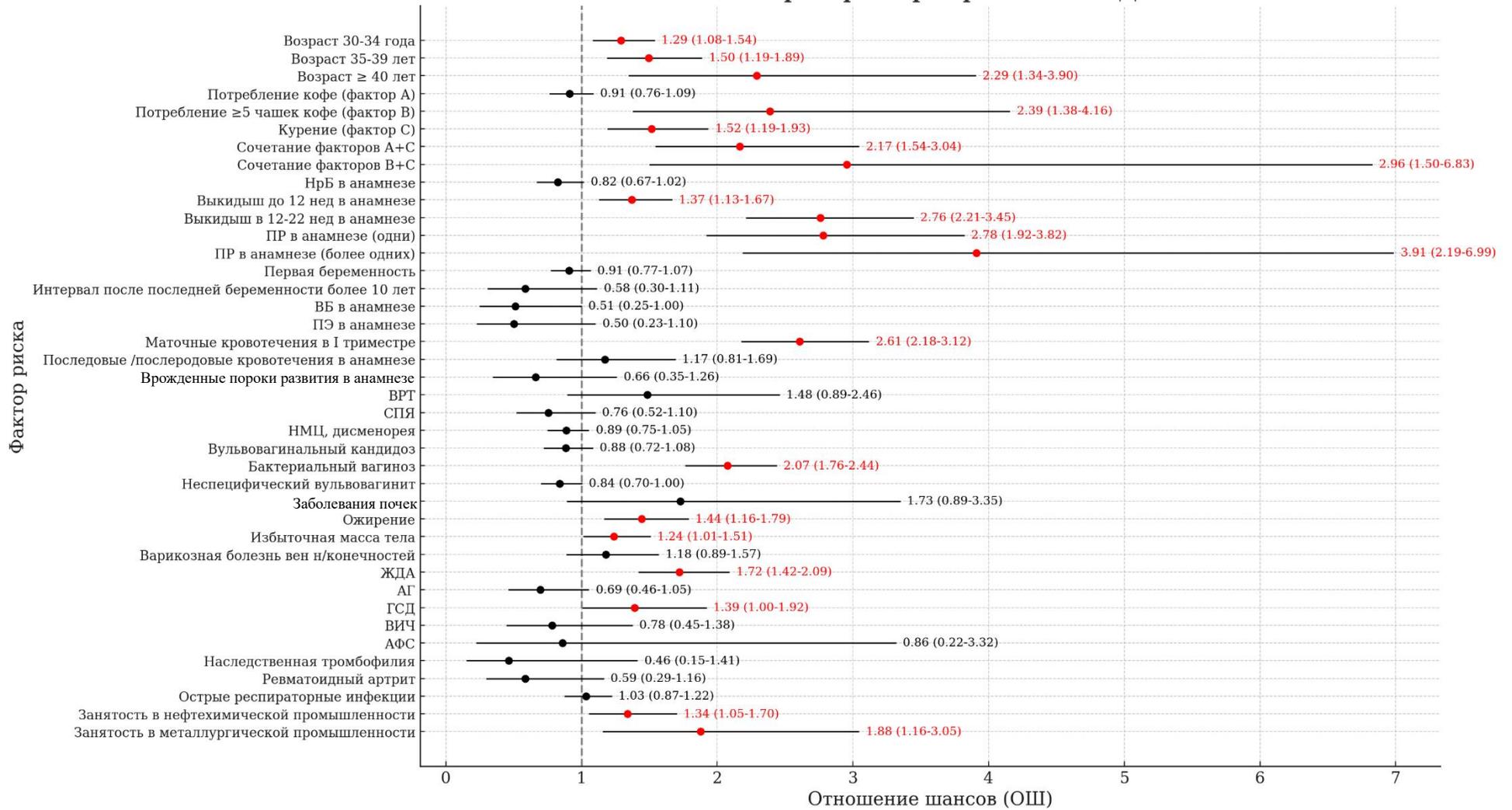


Рисунок 18 – Значение различных факторов риска в реализации преждевременных родов

Дополнительными факторами риска НБ явились: маточные кровотечения в первом триместре (ОР = 3,554, 95 % ДИ: 2,88–4,376), СПЯ (ОР=1,611, 95 % ДИ: 1,159–2,239), избыточная масса тела (ОР = 1,369, 95 % ДИ: 1,044–1,795), возраст старше 30 лет (ОР = 1,256, 95 % ДИ: 1,009–1,564); ПР: потребление кофе ≥ 5 чашек в день (ОР = 2,387, 95 % ДИ: 1,377–4,157), курение (ОР = 1,516, 95 % ДИ: 1,189–1,933), выкидыши в анамнезе до 12 недель (ОР = 1,371, 95 % ДИ: 1,127–1,668) и в 12–22 недели (ОР = 2,76, 95 % ДИ: 1,2,209–3,448), занятость на предприятиях металлургического комплекса (ОР = 1,876, 95% ДИ: 1,155–3,046), ЖДА (ОР = 1,721, 95 % ДИ: 1,417–2,090), возраст старше 30 лет (ОР = 1,29, 95 % ДИ: 1,081–1,539), ожирение (ОР = 1,443, 95 % ДИ: 1,163–2,790), ГСД (ОР = 1,389, 95 % ДИ: 1,004–1,921), занятость в нефтехимической промышленности (ОР = 1,340, 95 % ДИ: 1,053–1,703), избыточная масса тела (ОР = 1,236, 95 % ДИ: 1,013–1,508).

4.2. Оценка клинико-анамнестических факторов риска мертворождения

Когорта мертворождения ($n = 19$) рассмотрена отдельно в сравнении с ФБ. Оценивались те же факторы риска, которые анализировали в когортах НБ и ПР (Таблица 17).

Медиана возраста составила 28 лет. Достоверным фактором риска оказалась возрастная категория 40 лет и старше (ОР = 12,932; 95 % ДИ: 3,032–55,163).

В структуре факторов риска, относящихся к настоящей беременности, достоверную значимость продемонстрировал фактор «Маточные кровотечения в I триместре» (ОР: 3,379; 95 % ДИ: 1,287–8,871), что показывает сходство с НБ и ПР, подчеркивая значение плацентарных нарушений. Обращает на себя внимание фактор «Занятость на предприятиях нефтехимической промышленности» (ОР = 1,618; 95 % ДИ: 0,472–5,54). Несмотря на то, что по ДИ не определен статистически значимый риск, показатель ОР говорит о возможном значении этого фактора, который, возможно был бы определен при большем объеме выборки.

Из группы ЭГЗ значимость продемонстрировали ЖДА (ОР: 2,87; 95 % ДИ: 1,069–7,372) и ГСД (ОР: 3,594; 95 % ДИ: 1,051–12,29). Различия с когортой ФБ определены и в отношении ВИЧ (ОР: 6,351; 95 % ДИ: 1,862–21,662),

причем все эти пациентки (3/15,7 %) не имели постоянной работы и курили, что говорит о медико-социальном аспекте заболевания.

Таким образом, выявлены общие с НБ и ПР факторы риска, такие как маточные кровотечения первого триместра, ЖДА и ГСД. Ранжирование проанализированных факторов с учетом ОР представлено на графике лесовидной диаграммы (Рисунок 19).

Таблица 17 – Оценка относительного риска мертворождения

Фактор риска	абс.	%	ОР	95 % ДИ
<i>Демографические факторы риска</i>				
Возраст 30–34 года	4	21,1	0,798	0,256–2,401
Возраст 35–39 лет	2	10,5	1,077	0,249–4,652
Возраст 40 лет и старше	2	10,5	12,932	3,032–55,163*
Зарегистрированный брак	14	73,7	0,918	0,331–2,545
Гражданский брак	1	5,3	0,357	0,048–2,673
<i>Поведенческие факторы риска</i>				
Потребление кофе (фактор А)	7	36,8	1,26	0,497–3,197
Потребление кофе более 5 чашек в день (фактор В)	–	–	–	–
Курение (фактор С)	3	15,8	1,946	0,568–6,664
А+С	2	10,5	4,131	0,959–17,784
В+С	–	–	–	–
<i>Факторы, относящиеся к окружающей среде</i>				
Занятость в нефтегазовой промышленности	3	15,8	1,618	0,472–5,541
Занятость в пищевой промышленности	2	10,5	1,241	0,287–5,362
Занятость в торговле	2	10,5	1,852	0,616–5,570
Занятость в сфере транспорта и связи	1	5,3	1,592	0,213–11,890
Занятость в сфере здравоохранения	1	5,3	1,229	0,165–9,186
Финансовая деятельность	1	5,3	0,344	0,046–2,573
Занятость в сфере услуг	5	26,3	1,724	0,622–4,779
<i>Анамнестические факторы риска</i>				
Аборты в анамнезе	8	42,1	1,064	0,428–2,642
НрБ в анамнезе	3	15,8	0,65	0,19–2,229
Выкидыш до 12 недель в анамнезе	5	26,3	1,745	0,63–4,838
ПР в анамнезе	1	5,3	2,616	0,351–19,495
Нарушения менструального цикла	3	15,8	0,332	0,097–1,140
<i>Факторы, относящиеся к настоящей беременности</i>				
Маточные кровотечения в I триместре	6	31,6	3,379	1,287–8,871*
Вульвовагинальный кандидоз	3	15,8	0,650	0,190–2,229
Бактериальный вагиноз	2	10,5	0,340	0,079–1,472
Неспецифический вульвовагинит	7	36,8	1,263	0,498–3,205
Заболевания почек	1	5,2	6,289	0,85–46,545
Ожирение	3	15,7	1,316	0,384–4,511
Избыточная масса тела	3	15,7	0,862	0,251–2,955
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	2	10,5	0,898	0,208–3,883
ЖДА	6	31,6	2,807	1,069–7,372*
АГ	1	5,2	0,895	0,120–6,691
ГСД	3	15,7	3,594	1,051–12,29*
ВИЧ	3	15,7	6,351	1,862–21,662*
Острые респираторные инфекции	4	21,1	0,485	0,161–1,460

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Forest plot факторов риска с 95% ДИ

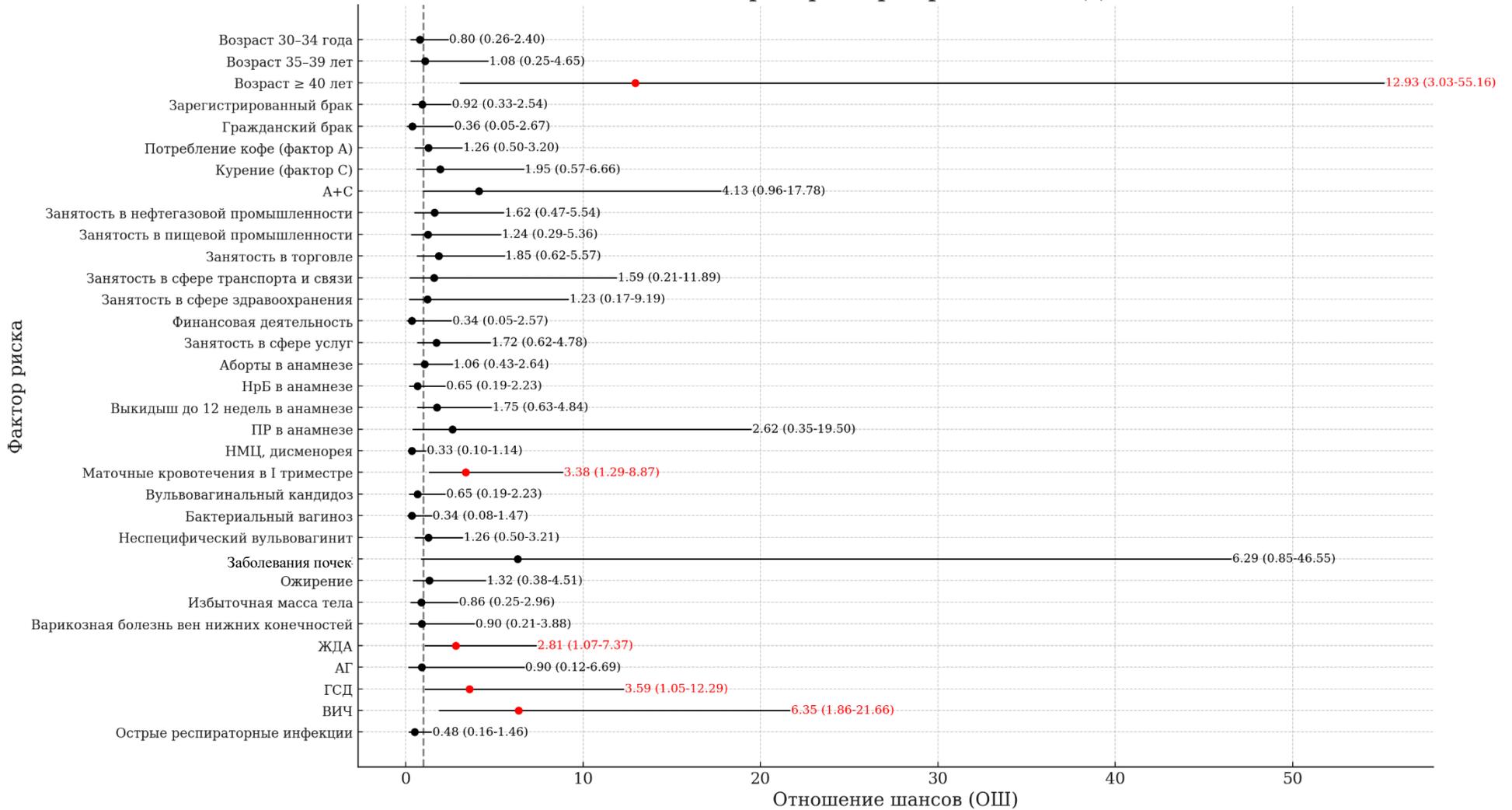


Рисунок 19 – Значение различных факторов риска в реализации мертворождения

4.3. Оценка факторов риска внематочной беременности

Ввиду того, что ВБ верифицируется, как правило, в начале первого триместра, оценка фактора риска этого вида ЭППП проводилась путем анализа карт стационарного больного гинекологического отделения. Сравнение проводилось с когортой ФБ ($n = 172$). Проведена оценка клиничко-анамнестических факторов риска (Таблица 18, Рисунок 20). Средний возраст пациенток составил 29,4 года (min 21 год, max 37 лет). Достоверную значимость продемонстрировали категории 35–39 лет (OR = 1,552; 95 % ДИ: 1,073–2,244), а также 40 лет и старше (OR = 3,668; 95 % ДИ: 1,778–7,566). По семейному положению достоверно значимых различий не получено.

В результате проведенного исследования достоверную значимость в оценке риска ВБ показали следующие сопоставимые с клиническими рекомендациями факторы риска: возраст 35 лет и старше (OR = 1,552; 95 % ДИ: 1,073–2,244), при этом риск значительно увеличивался в возрасте 40 лет и старше (OR = 3,668; 95 % ДИ: 1,778–7,566), а также курение (OR = 1,496; 95 % ДИ: 1,019–2,197). Из дополнительных – «занятость на предприятиях нефтехимической промышленности» (OR = 1,493), который оказался сопоставимым с другими когортами и требует дальнейшего изучения патогенетических механизмов. Несмотря на то, что 19/8,6 % пациенток имели бесплодие, этот фактор не показал достоверной значимости, тогда как ВРТ повышало риск ВБ (OR = 1,774; 95 % ДИ: 1,092–2,884).

4.4. Обучение нейронных сетей для верификации группы высокого риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов

Для возможности инкорпорирования полученных результатов в клиническую практику путем верификации группы риска ЭППП (НБ, мертворождения) и ПР на основе клиничко-анамнестических признаков с помощью системы ИНС разработана программа для онлайн-калькулятора. ВБ не включена ввиду того, что для обучения нейронных сетей требуется большой объем вводных данных.

Таблица 18 – Расчет относительного риска ВБ

Фактор риска	абс.	%	ОР	95 % ДИ
<i>Демографические факторы риска</i>				
Возраст 30-34 года	52	23,6	1,076	0,792-1,464
Возраст 35-39 лет	32	14,5	1,552	1,073-2,244*
Возраст 40 лет и старше	7	3,17	3,668	1,778-7,566*
Зарегистрированный брак	60	27,2	1,273	0,950-1,706
Гражданский брак	28	12,7	1,475	0,998-2,179
Вне брака	4	1,8	2,022	0,769-5,320
<i>Поведенческие факторы риска</i>				
Потребление кофе	138	62,4	0,361	0,276-0,471
Курение	29	13,1	1,496	1,019-2,197*
Потребление кофе + курение	14	6,3	2,242	1,323-3,799*
Потребление ≥ 5 чашек кофе	4	1,8	1,982	0,755-5,205
Потребление ≥ 5 чашек кофе+курение	5	2,3	4,565	1,975-10,552*
<i>Факторы риска, относящиеся к окружающей среде</i>				
Занятость в нефтехимической промышленности	33	14,9	1,493	1,038-2,148*
Занятость в металлургической промышленности	5	2,3	1,691	0,708-4,040
Занятость в пищевой промышленности	17	7,7	0,734	0,45-1,199
Занятость в торговле	24	10,9	0,969	0,637-1,474
Занятость в сфере транспорта и связи	9	4,1	1,179	0,611-2,275
Занятость в сфере здравоохранения	13	5,9	0,175	0,1-0,306
Финансовая деятельность	13	5,9	0,381	0,218-0,666
Занятость в сфере услуг	42	19	1,306	0,937-1,820
Домохозяйки	75	33,9	1,309	0,995-1,724
<i>Анамнестические факторы риска</i>				
Внутриматочная спираль	11	4,9	1,001	0,550-1,823
Применение комбинированных оральных контрацептивов	27	12,2	1,345	0,904-2,000
Бесплодие	19	8,6	1,231	0,774-1,959
ВРТ	17	7,7	1,774	1,092-2,884*
НрБ в анамнезе	43	19,5	0,949	0,682-1,319
ВБ в анамнезе	5	2,3	0,921	0,383-2,215
Выкидыш до 12 недель в анамнезе	37	52,9	1,104	0,779-1,565
Эндометриоз	2	0,9	2,866	0,744-11,035
Рубец на матке после кесарева сечения	7	3,2	1,166	0,554-2,451
Первая беременность	3	1,4	0,019	0,006-0,058
СПЯ	12	5,4	0,159	0,040-1,154
НМЦ, дисменорея	27	12,2	0,778	0,525-1,154
<i>Факторы риска, относящиеся к настоящей беременности</i>				
Вульвовагинальный кандидоз	31	14	0,640	0,439-0,933
Бактериальный вагиноз	15	6,8	0,240	0,142-0,404
Неспецифический вульвовагинит	21	9,5	0,262	0,167-0,409
Заболевания почек	3	1,4	1,719	0,562-5,259
Ожирение	25	11,3	1,001	0,663-1,510
Избыточная масса тела	28	12,7	0,734	0,496-1,088
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	14	6,3	0,576	0,337-0,987
ЖДА	32	14,5	1,153	0,796-1,669
АГ	9	4,1	0,759	0,392-1,470
ВИЧ	1	0,5	0,170	0,024-1,209
Острые респираторные инфекции	101	45,7	1,157	0,891-1,504

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Forest plot факторов риска с 95% ДИ

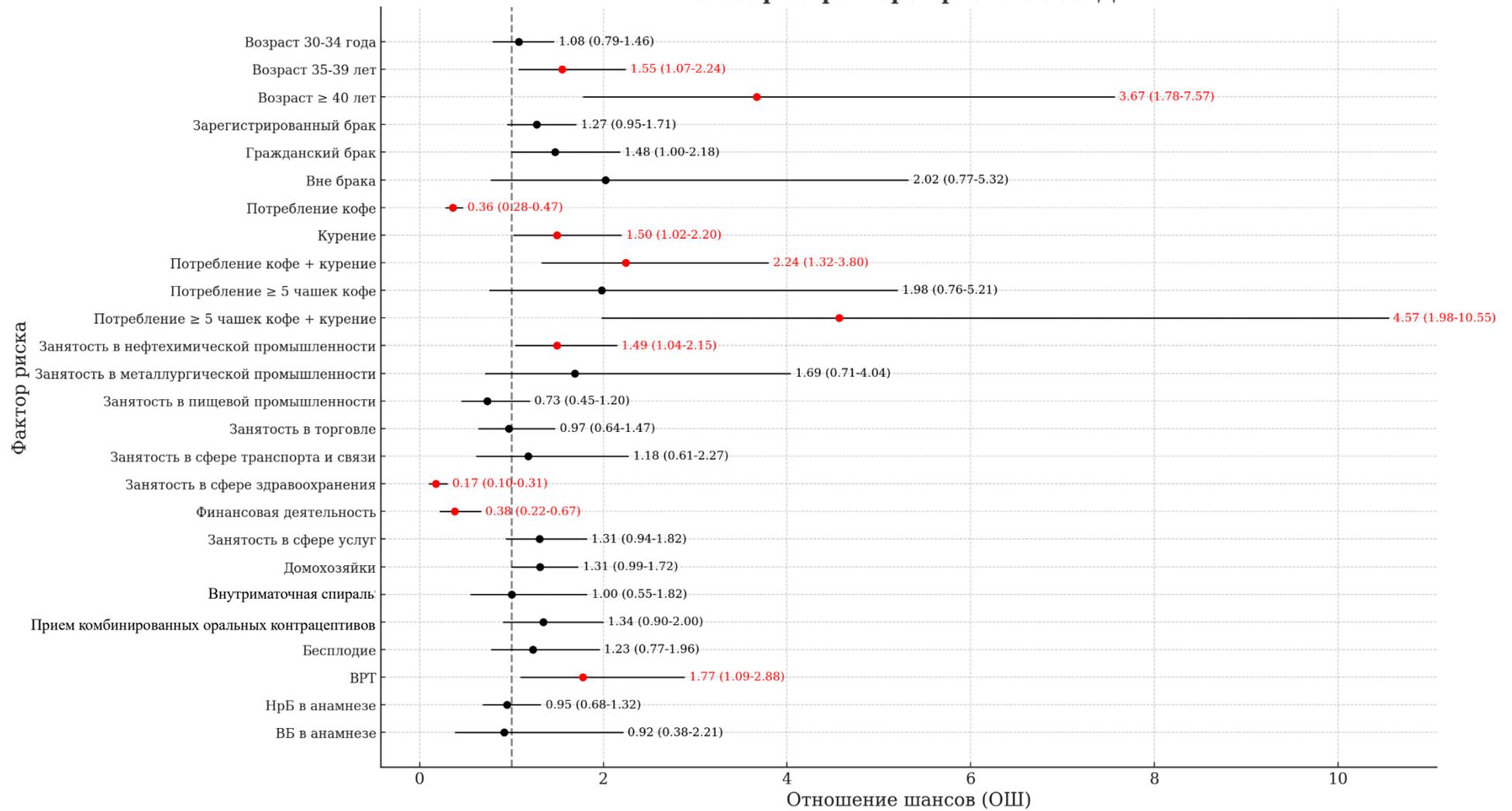


Рисунок 20 – Влияние факторов на риск внематочной беременности

Анализ проведен в два этапа. На первом этапе осуществлено исследование факторов риска однослойной сетью прямого распространения для оценки влияния фактора на исход беременности. В данной модели входы напрямую соединены с выходами с помощью системы весов. Значение входа x_i умножается на некоторый весовой коэффициент w_i , после чего передается в качестве аргумента функции активации $f(x)$, что дает некоторое результирующее значение в зависимости от используемой функции. Общий вид такой нейронной сети показан на Рисунке 21.



Рисунок 21 – Общая схема и структура однослойной искусственной нейронной сети прямого распространения

Исходные данные представлены документом формата Microsoft Excel 2007 (.xlsx), содержащим 10075 анонимизированных записей о пациентках. При осмотре собрана информация по факторам риска ЭПП (НБ, ВБ, мертворождение) и ПР. В структуру факторов риска включали данные акушерского анамнеза, сопутствующие заболевания (соматические и

гинекологические), возраст, поведенческие факторы (курение, потребление кофе). Это отражено в документе, который имеет следующий формат:

– переменные: «30–34 года», «35–39 лет», «40 лет и старше», «Потребление ≥ 5 чашек кофе+курение», «Аборты», «ЖДА», «АФС», «АГ», «Бактериальный вагиноз», «Варикозное расширение вен», «ВИЧ», «ВБ в анамнезе», «Вульвовагинальный кандидоз», «Высокий паритет», «НрБ беременность в анамнезе», «Избыточный вес», «Потребление кофе+курение», «Курение», «Маточные кровотечения в I триместре», «НМЦ», «Неспецифический вульвовагинит», «Ожирение», «Острые респираторные вирусные инфекции», «Перерыв после последних родов 10 лет и более», «Потребление ≥ 5 чашек кофе», «Потребление кофе», «ПР в анамнезе», «Самопроизвольное прерывание беременности в сроке до 12 недель», «Самопроизвольное прерывание в сроке 12–22 недели», «СД (в том числе ГСД)», «СПЯ», «Системная красная волчанка», «Наследственные тромбофилии», «Заболевания почек», «ВРТ» со значениями «0» или «1». «1» означает, что признак выражен, «0» – нет;

– переменные «Возраст» и «ИМТ» с числовыми значениями в диапазонах (18, 42) и (17, 48) соответственно.

Для применения методов машинного обучения исходные данные предварительно обработаны:

– переменная «Возраст» шкалирована по формуле $Возраст_{ш} = \frac{Возраст - 19}{28}$

для приведения к диапазону (0, 1);

– переменная «ИМТ» шкалирована по формуле $Индекс_{ш} = \frac{Индекс - 2}{46}$ для

приведения к диапазону (0, 1);

– переменную «Исход» со значениями «ФБ», «ПР», «НБ», и «Мертворождение». Значения колонки соответствуют исходам беременности: 1 – «ФБ», 2 – «ПР», 3 – «НБ», 4 – «Мертворождение».

Соответственно изучаемым данным ФР в программу вводятся данные о пациентке в формате «0» – признак отсутствует, «1» – признак присутствует,

после чего программа преобразует результаты, выдавая заключение о высоком/низком риске ЭПРП или ПР.

Структура ИНС, непосредственно использованной при решении задачи, показана на Рисунке 21.

В результате установлено, что следующие факторы влияют на вероятность ЭПРП (НБ, мертворождение) или ПР в порядке убывания значимости: первый столбец – наименование фактора, второй – безразмерный коэффициент значимости (Таблица 19).

Таблица 19 – Коэффициенты значимости факторов риска при ЭПРП и ПР

Фактор риска	Значимость
Возраст	0,3945
Потребление >5 чашек кофе+курение	0,2991
Потребление кофе+курение	0,2246
Потребление >5 чашек кофе	0,264
Преждевременные роды в анамнезе	0,2121
Курение	0,2050
Вульвовагинальный кандидоз	0,1911
Неспецифический вульвовагинит	0,1735
ЖДА	0,1696
Выкидыш в сроке 12–22 недели	0,1577
Потребление кофе	0,1454
АГ	0,1282
Заболевания почек	0,1279
Аборты в анамнезе	0,1224
Высокий паритет	0,1208
Бактериальный вагиноз	0,1203
Выкидыш до 12 недель	0,1118
Ожирение	0,1101
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	0,1009
Системная красная волчанка	0,0919
АФС	0,0877
Маточные кровотечения в I триместре	0,0559
Избыточный вес	0,0399
СПЯ	0,0398
Острые респираторные инфекции	0,0222
Нарушения менструального цикла	–0,0056
СД (в том числе ГСД)	–0,0115
Наследственные тромбофилии	–0,0728
ВБ в анамнезе	–0,0730
ВИЧ	–0,1159
Перерыв после последних родов 10 лет и более	–0,1237
НрБ беременность в анамнезе	–0,1492
ВРТ	–0,3122

На втором этапе проведено исследование факторов риска многослойной сетью обратного распространения [19]. Общая схема моделей такого рода приведена на Рисунке 22.

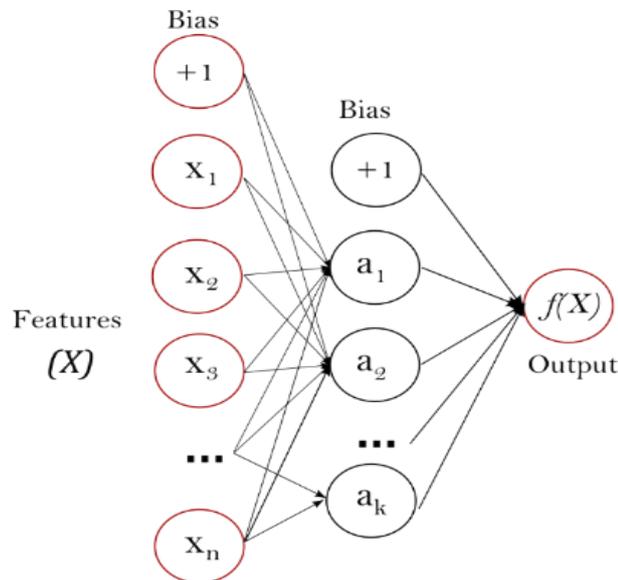


Рисунок 22 – Общая схема искусственной нейронной сети обратного распространения с одним скрытым слоем

Для задачи сеть настроена со следующими параметрами:

- число входных нейронов (n) – 45 (по числу факторов);
- число выходных нейронов (o) – 5 (по числу исходов);
- число нейронов скрытого слоя (k) – 200 (определено по количеству элементов в обучающей выборке и числу факторов).

В качестве функции активации выходного слоя использовалась $f(x) = \max(0, x)$. График функции активации приведен на Рисунке 23.

При обучении сети в выходной слой подается или число $[0, 4]$ для метода 1, или соответствующий нейрон выходного слоя выставляется в 1. Например, для исхода «ФБ» выходной вектор метода 2 будет $[1, 0, 0, 0, 0]$, а для исхода «Мертворождение» в выходной нейрон метода 1 будет записано 4, а выходной вектор метода 2 будет $[0, 0, 0, 0, 1]$. Фрагмент результата представлен на Рисунке 24.

Столбцы «ФБ», «ПР», «НБ» и «Мертворождение» – результат работы модели обратного распространения, умноженной на 100 и округленной до целых, что можно трактовать как «вероятность исхода при данных факторах». Сумма выходов ИНС не обязательно равна 1, поэтому и сумма «вероятностей» не равна 100 %. Совпадение

предсказанного исхода с фактическим для ПР составляет 77 %, для НБ – 80 %, для мертворождения – 63 %. Далее на основе ИНС разработана компьютерная программа (онлайн-калькулятор <http://80.78.242.69>), которая после введения клинико-анамнестических данных верифицирует риск как высокий или низкий для НБ и ПР.

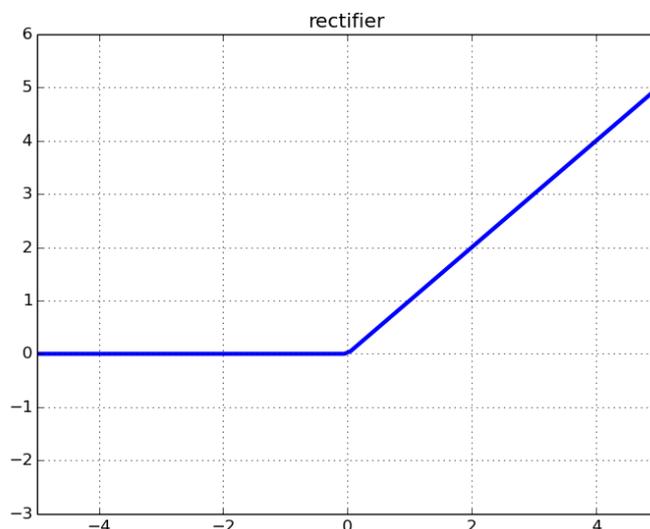


Рисунок 23 – График функции активации нейронов ReLU

out.xls - LibreOffice Calc												
файл Правка Вид Вставка Формат Стили Лист Данные Сервис Окно Справка												
AZ724												
	AO	AP	AQ	AR	AS	AT	AU	AV	AW	AX	AY	AZ
1	Модель											
2	Трихомонадная инфекция	Хламидийная инфекция	Вульвовагинальный кандидоз	Бактериальный вагиноз	Неспецифический вульвовагинит	Исход	ФБ	ПР	НБ	ПЭ	Мертворождение	
731	0	0	0	0	0	ФБ	94	0	6	0	0	
732	0	0	0	0	0	ФБ	100	0	1	0	0	
733	0	0	0	1	0	ФБ	100	0	0	0	0	
734	0	0	0	0	1	ФБ	99	1	1	0	0	
735	0	0	0	0	1	ФБ	100	0	0	0	0	
736	0	0	0	0	1	ФБ	100	0	0	0	0	
737	0	0	0	0	0	ФБ	100	0	0	0	0	
738	0	0	0	0	0	ФБ	100	0	0	0	0	
739	0	1	0	0	0	ФБ	100	0	0	0	0	
740	0	0	0	0	0	ФБ	100	0	0	0	0	
741	0	0	0	0	0	ФБ	100	0	0	0	1	
742	0	0	0	1	0	ФБ	100	0	0	0	0	
743	0	0	0	1	1	ФБ	100	0	0	0	0	
744	0	0	0	1	0	ФБ	100	0	0	0	0	
745	0	0	0	1	1	ФБ	100	0	0	0	0	
746	0	0	0	0	0	ФБ	99	1	0	0	0	
747	1	0	1	0	0	ФБ	100	0	0	0	0	

Рисунок 24 – Фрагмент результатов моделирования

Полученные результаты позволят совершенствовать систему прогнозирования ЭПРП на этапе первичного обращения беременной к врачу акушеру-гинекологу путем включения дополнительных факторов риска, что следует учитывать при составлении индивидуальных программ реабилитации и ПП. Также по результатам проведенного анализа клинико-анамнестических факторов риска ЭПРП и ПР проведено ранжирование достоверно значимых факторов (Таблица 20).

Таблица 20 – Ранжирование факторов риска ЭПРП и ПР

Ранговое значение	НБ	Мертворождение	ВБ	ПР
1	Сочетание потребления ≥ 5 чашек кофе + курение: OR = 3,748; 95 % ДИ: 1,778–7,903	Возраст ≥ 40 лет: OR = 12,932; 95 % ДИ: 3,032–55,163	Сочетание потребления ≥ 5 чашек кофе + курение: OR = 3,368; 95 % ДИ: 1,124–10,090	ПР в анамнезе (более одних): OR = 3,909; 95 % ДИ: 2,187–6,986
2	Маточные кровотечения в I триместре: OR = 3,554; 95 % ДИ: 2,886–4,376	ВИЧ: OR = 6,351; 95 % ДИ: 1,862–21,662	Сочетание кофе+курение: OR = 2,426; 95 % ДИ: 1,405–4,190	Сочетание потребления ≥ 5 чашек кофе+курение: OR = 2,955; 95 % ДИ: 1,498–6,829
3	Сочетание кофе+курение: OR = 2,276; 95 % ДИ: 1,507–3,437	ГСД: OR = 3,594; 95 % ДИ: 1,051–12,29	ВРТ: OR = 1,774; 95 % ДИ: 1,092–2,884	ПР в анамнезе (одни): OR = 2,780; 95 % ДИ: 1,918–3,823
4	Возраст ≥ 40 лет: OR = 2,54; 95 % ДИ: 1,355–4,762	Маточные кровотечения в I триместре: OR = 3,379; 95 % ДИ: 1,128–8,871	Курение: OR = 1,54; 95 % ДИ: 1,029–2,303	Выкидыш в 12–22 нед. в анамнезе: OR = 2,760; 95 % ДИ: 2,209–3,448
5	ВРТ: OR = 2,377; 95 % ДИ: 1,454–3,886	ЖДА: OR = 2,807; 95 % ДИ: 1,069–7,372	Возраст ≥ 35 лет: (OR = 1,552; 95 % ДИ: 1,073–2,244)	Маточные кровотечения в I триместре: OR = 2,606; 95 % ДИ: 2,177–3,119
6	Потребление кофе ≥ 5 чашек в день: OR = 2,238; 95 % ДИ: 1,095–4,573	–	–	Потребление кофе ≥ 5 чашек в день: OR = 2,387; 95 % ДИ: 1,377–4,157
7	Курение: OR = 1,9; 95 % ДИ: 1,443–2,5	–	–	Возраст ≥ 40 лет: OR = 2,291; 95 % ДИ: 1,344–3,905
8	Выкидыш в 12–22 недели в анамнезе: OR = 1,636; 95 % ДИ: 1,128–2,371	–	–	Сочетание кофе+курение: OR = 2,167; 95 % ДИ: 1,543–3,045
9	Возраст 35–39 лет: OR = 1,676; 95 % ДИ: 1,272–2,208	–	–	Бактериальный вагиноз: OR = 2,074; 95 % ДИ: 1,764–2,439
10	СПЯ: OR = 1,611; 95 % ДИ: 1,159–2,239	–	–	ЖДА: OR = 1,721; 95 % ДИ: 1,417–2,09
11	Избыточная масса тела: OR = 1,443; 95 % ДИ: 1,133–1,812	–	–	Курение: OR = 1,516; 95 % ДИ: 1,189–1,933
12	Бактериальный вагиноз: OR = 1,398; 95 % ДИ: 1,130–1,729	–	–	Возраст 36–40 лет OR = 1,496; 95 % ДИ: 1,185–1,889
13	Ожирение: OR = 1,369; 95 % ДИ: 1,044–1,795	–	–	Ожирение: OR = 1,443; 95 % ДИ: 1,163–1,790
14	Выкидыш до 12 недель в анамнезе: OR = 1,344; 95 % ДИ: 1,053–1,714	–	–	ГСД: OR = 1,389; 95 % ДИ: 1,004–1,921
15	ЖДА: OR = 1,308; 95 % ДИ: 1,006–1,701	–	–	Выкидыш до 12 недель в анамнезе: OR = 1,371; 95 % ДИ: 1,127–1,668
16	–	–	–	Возраст 31–35 лет: OR = 1,290; 95 % ДИ: 1,081–1,539
17	–	–	–	Избыточная масса тела: OR = 1,236; 95 % ДИ: 1,013–1,508

Примечание:* – цветная заливка – фактор риска встречается в ≥ 3 когортах.

Наименьшее количество достоверно значимых факторов риска определено в когортах ВБ и мертворождения, что указывает на отличие этих РП и требует дополнительного изучения для поиска прогностических критериев и повышения качества профилактических мероприятий.

4.5. Оценка факторов риска ЭПП и ПР у небеременных

Не вызывает сомнений, что наиболее эффективны меры по нивелированию управляемых факторов риска, реализуемые на этапе ПП. В этой связи дополнительно изучена когорта небеременных женщин для понимания вопроса о распространенности факторов риска, в том числе управляемых. Рассмотрены амбулаторные карты 382 женщин г. Перми с отсутствием беременностей в анамнезе, обратившихся в ЖК. Изучали факторы риска в сравнении уже проанализированной когортой беременных ($n = 10075$). Наиболее часто (более, чем у 30% респондентов) встречались следующие: потребление кофе (158/87,7 %), курение (65/36,1 %), сочетание курения и потребления кофе (65/36,1 %), ЖДА (68/37,8 %), избыточная масса тела (71/39,4 %), ожирение (65/36,1 %), вульвовагинальный кандидоз (67/37,2 %). Обращают на себя внимание различия по частоте встречаемости управляемых ФР, таких как курение и употребление кофе, в том числе в избыточном количестве более 5 чашек в день (Таблица 21), что говорит о необходимости проведения информирования населения репродуктивного возраста о вреде так называемых вредных привычек не только при наступлении беременности, но и до ее наступления. По сфере занятости преобладали женщины, занятые на производстве нефтехимической промышленности (44/24,4 %), часть из них обучались в учебных заведениях соответствующего профиля.

Далее проведен анализ по соответствию выявленных факторов изучаемым факторам риска ЭПП и ПР. У 280/73,3 % определены факторы риска. Из них один фактор определен у 128/45,7 % женщин, два – у 96/34,2 %, более двух – у 56/20,1 % женщин. Факторы риска НБ выявлены у 139/36,4 % пациенток, среди них: возраст старше 35 лет, курение, избыточное потребление кофеина, бактериальный вагиноз, ожирение, ЖДА, СПЯ, СД, занятость в нефтехимической и металлургической промышленности.

Таблица 21 – Распространенность факторов риска ЭПРП и ПР среди небеременных по сравнению с беременными

Фактор риска	Небеременные <i>n</i> =382		Беременные <i>n</i> = 10075	
	абс.	%	абс.	%
<i>Демографические факторы риска</i>				
Возраст 30–34 года	164	42,9	2289	22,7
Возраст 35–39 лет	34	8,9	900	5,6
Возраст 40 лет и старше	2	0,5	91	0,9
<i>Поведенческие факторы риска</i>				
Потребление кофе	335	87,7	7354	72,9
Потребление ≥ 5 чашек кофе	82	21,5	80	0,8
Курение	137	36,1	803	7,9
Потребление кофе +курение	137	36,1	253	2,5
Потребление ≥ 5 чашек кофе+курение	65	17	41	0,4
<i>Факторы риска, относящиеся к окружающей среде</i>				
Занятость на предприятиях нефтехимической промышленности	63	16,5	926	9,2
Занятость на предприятиях металлургической промышленности	26	6,8	139	1,4
Занятость на предприятиях пищевой промышленности	27	7,1	791	7,8
Занятость в торговле	37	9,7	1150	11,4
Занятость в сфере транспорта и связи	16	4,2	308	3,1
Занятость в сфере здравоохранения	32	8,4	395	3,9
Занятость с сфере финансовой деятельности	59	15,4	1271	12,6
Домохозяйки	79	20,7	2901	28,8
Занятость в сфере услуг	43	11,2	1568	15,6
<i>Клинические факторы риска</i>				
СПЯ	68	17,8	60,4	5,9
Гипотиреоз	45	11,8	-	-
Нарушения менструального цикла	106	27,7	3295	32,7
Вульвовагинальный кандидоз	142	37,2	2045	20,3
Бактериальный вагиноз	102	26,7	2347	23,3
Неспецифический вульвовагинит	53	13,9	2886	28,6
Заболевания почек	41	10,7	80	0,8
Ожирение	68	17,8	1139	11,3
Избыточная масса тела	51	13,4	1632	16,2
ЖДА	144	37,7	1290	12,8
АГ	25	6,5	534	5,3
СД	12	3,1	40	0,4
Заболевания соединительной ткани	6	1,6	274	2,7
ВИЧ	0	0	6	0,06

Факторы риска ВБ выявлены у 102/26,7 % женщин, в том числе: возраст старше 35 лет и курение. Факторы риска ПР верифицированы почти у половины респондентов (158/41,4 %), а именно возраст и курение. Учитывая отсутствие

отечественных клинических рекомендаций по мертворождению, за основу взяли данные по достоверно значимым факторами риска. Они верифицированы 61/15,9 % пациенток: ЖДА и ВИЧ. В структуре эндокринной патологии обращают на себя внимание заболевания щитовидной железы, в частности, гипотериоз. У каждой десятой из небеременных женщин выявлено это заболевание (45/11,8 %). Сравнить с частотой в когорте беременных не представилось возможным ввиду отсутствия на момент проведения исследования нормативных документов, регламентирующий скрининг беременных на патологию щитовидной железы.

Таким образом, представленные данные демонстрируют превалирующее число управляемых факторов риска, которые при отсутствии своевременной коррекции определяют риск ЭПРП и ПР. Полученные результаты позволяют рекомендовать включить консультирование женщин фертильного возраста по необходимости нивелирования факторов риска ЭПРП и ПР в программу репродуктивной диспансеризации.

ГЛАВА 5. ПРОГРАММА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ОСНОВЕ МОДИФИКАЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ И КОРРЕКЦИИ НУТРИЕНТНЫХ ДЕФИЦИТОВ

5.1. Клинико-anamнестическая характеристика беременных

Эффективность индивидуальной программы ведения беременности оценивали на основании сравнительного анализа двух групп: I составили 417 женщин, применявших дополнительно к стандартному протоколу ведения беременности индивидуальную программу с рекомендациями по модификации образа жизни и коррекции нутриентных дефицитов (наблюдение начиналось с 8 недель – 9 недель 6 дней гестации); II – 394 пациентки, наблюдавшиеся по беременности в ЖК г. Перми только согласно клиническим рекомендациям. Пациентки обеих были сопоставимы по возрасту, паритету, соматическому статусу и ЭГЗ (Таблица 23). Женщины обеих групп получали необходимую патогенетическую терапию при определении показаний согласно действующим клиническим рекомендациям. На этапе первого обращения проанализированы данные по приему витаминов и микронутриентов. Отметим, что ПП в течение не менее трех месяцев с дотацией ВМК прошли только 5/1,2 % пациенток I группы. По II группе информация о ПП представлена только по 2/0,5 % женщинам.

Пациенткам I группы с начала наблюдения предложена индивидуальная программа дотации ВМК и отдельных нутриентов, поэтому у них оценивали прием добавок только на момент начала диспансерного наблюдения. По результатам первичного консультирования пациентки I группы ранжированы по категориям риска, им даны рекомендации по дозе фолиевой кислоты на период первого триместра с переходом на профилактическую дозу 400 мкг/сут, начиная со второго триместра и до родов. При определении группы высокого или умеренного риска по фолатзависимым аномалиям развития, дополнительно к ВМК назначали биологически активные добавки, содержащие 4000 мкг (общая доза фолиевой кислоты 4400 мкг/сут) или 600 мкг (общая доза фолиевой кислоты 1000 мкг/сут).

По II группе проведен анализ получаемых пациентками добавок с момента постановки на диспансерный учет и в течение всей беременности. На момент постановки на диспансерный учет в I группе ВМК принимали 144/43,4 % человек, монопрепараты фолиевой кислоты – 58/13,9% человек, монопрепараты калия йодида – 63/15,1 % пациенток. Во II группе в течение беременности ВМК принимали 314/79,7 % женщин, монопрепараты фолиевой кислоты – 42/10,6 %, препараты калия йодида – 47/6,8 %, монопрепараты витамина D₃ – 103/58,2 %, монопрепараты ПНЖК – 5/3,6 %. Далее проведен детальный анализ этих назначений.

С целью оценки адекватности дотации фолиевой кислоты согласно стратификации риска фолатзависимых аномалий развития плода, пациентки разделены на три категории (низкий, умеренный, высокий риск) [71]. 15/3,8 % пациенток II группы относилась к категории высокого риска (из них рождение в семье ребенка с дефектом нервной трубки – 1/6,7 %, ожирение II и III степени – 14/93,3 % человек). Умеренный риск имели 151/38,3 % человека, из них заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции (1/0,3 %), избыточная масса тела – 84/21,3 %, ожирение I степени – 54/35,4 %. При этом фолиевую кислоту в необходимой дозе 4000–5000 мкг/сут из пациенток высокого риска получала только 1/7,7 %. А из категории умеренного риска, которым требуется назначение 1000 мкг/сут – 12/7,8 %. Отметим, что 28/12,3 % женщин низкого риска получали 1000 мкг/сут и 7/3,1 % – 5000 мкг/сут фолиевой кислоты безосновательно. Таким образом, только 213/54,1 % пациенток II группы получали корректную дозу фолиевой кислоты соответственно стратификации риска фолатзависимых аномалий развития плода. По результатам первичного приема только половина пациенток II группы (204/51,8 %) принимали препараты калия йодида в корректной дозе 150 мкг.

Учитывая региональные особенности ПК в аспекте его отношения к эндемичным по витамину D₃ регионам [50; 78], оценивали корректность его назначения пациентка II группы. 177/44,9 % женщин принимали ВМК, содержащие витамин D₃. Из них 74/41,8 % – в составе ВМК в дозировках

200-500 МЕ/сут и 103/58,2 % – в виде монопрепаратов. Из монопрепаратов 48/46,6 % – в дозировке 1000 МЕ, 32/31,1 % – 2000 МЕ и 23/22,3 % человека в дозировке 5000 МЕ. При этом лабораторное обследование в первом триместре или в течение трех месяцев до ее наступления прошли только 27/15,3 % из всех женщин, принимавших витамин D₃. По итогам данного обследования средний уровень витамина D₃ в сыворотке крови составил $32,3 \pm 0,8$ нг/мл. Дефицит определен у 12/38,7 %, недостаточность – у 7/25,9 %, нормальный уровень – у 7/35,4 %. Все пациентки с дефицитом получали по 5000 МЕ/сут, несмотря на то, что в проекте клинических рекомендаций «Дефицит витамина D у взрослых» [21] отмечается возможность назначения в I триместре не более 4000 МЕ/сут. Пациентки с недостаточностью распределились следующим образом: 2/37,5 % получали 2000 МЕ/сут, 1/12,5 % – 1000 МЕ/сут, 4/50 % – принимали ВМК с содержанием 200-400 МЕ/сут. Из пациенток с нормальным уровнем витамина D₃ в сыворотке крови только 6/54,5 % получали профилактические дозы витамина D₃ (400-500 МЕ/сут).

Препараты, содержащие ПНЖК, принимали 137/34,8 % женщин II группы, из них в составе ВМК – 132/96,4 %, в виде монопрепаратов – 5/3,6 %. Рекомендованную профилактическую дозу для беременных дозу ДГК 200 мг [39] получали 128/93,4 %, оставшиеся 10/6,6 % – ДГК в дозировке 400 мг/сут. Отметим, что, согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2020) [45], всем курящим женщинам показано назначение ПНЖК, однако не уточняется конкретная доза. В «Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [39] обозначена необходимость приема во время всего периода беременности 200 мг ДГК. Во II группе определено 90/22,8 % курящих женщин, из них только 17/18,9 % получали ПНЖК (во всех случаях в составе ВМК).

Причины развития возможного дефицита микронутриентов во II группе распределились следующим образом: заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции (1/0,3 %), избыточная масса тела (84/21,3 %), ожирение (68/17,5 %), заболевания почек – 7/1,8 % (Таблица 22).

Таблица 22 – Клинико-анамнестическая характеристика беременных на момент начала наблюдения

Показатель	Группа I (n = 417)	Группа II (n = 394)	χ^2 / t	p
	M±m	M±m	t	p
Возраст, лет	26,5±1,2	25,4±0,9	t = 0,73	0,46
	абс. / %	абс. / %	χ^2	p
Курение	56/13,4	46/11,7	0,567	0,452
Потребление кофе	152/36,5	149/37,8	0,162	0,688
Потребление кофе более 5 чашек в сутки	6/1,4	4/1	0,299	0,585
Занятость на предприятиях нефтехимической промышленности	13/3,1	15/3,8	0,289	0,591
Занятость на предприятиях металлургической отрасли	10/2,4	12/3,1	0,322	0,571
Паритет				
	абс. / %	абс. / %	χ^2	p
Аборты в анамнезе	139/33,3	148/37,6	1,585	0,208
НрБ в анамнезе	57/13,7	61/15,5	0,536	0,465
Выкидыш до 12 недель в анамнезе	80/19,2	84/21,3	0,572	0,450
Выкидыш в 12–22 недели в анамнезе	24/5,8	31/7,9	1,430	0,232
ПР в анамнезе	10/2,4	9/2,3	0,011	0,915
Высокий паритет	-	1/0,3	1,06	0,304
Интервал после последней беременности более 10 лет	2/0,5	1/0,3	0,280	0,597
ВБ в анамнезе	4/0,9	3/1,3	0,093	0,761
Соматический статус				
	M±m	M±m	t	p
ИМТ	23,5±1,2	22,9±1,5	1,972	0,31
	абс. / %	абс. / %	χ^2	p
Дефицит массы тела	22/5,3	13/3,3	1,916	0,167
Избыточная масса тела	96/23	84/21,3	0,340	0,540
Ожирение	66/15,8	68/17,5	0,661	0,417
Экстрагенитальные заболевания				
	абс. / %	абс. / %	t	p
ЖДА	157/37,6	161/40,9	2,547	0,111
Пороки сердца	2/0,5	–	1,894	0,169
АГ	12/0,3	9/2,3	0,283	0,595
ГСД	17/4,1	19/4,8	1,912	0,167
Заболевания почек	9/2,2	7/1,8	0,153	0,697
Заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции	3/0,7	1/0,3	0,895	0,345
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	55/13,2	49/12,4	0,103	0,749
ВИЧ	11/2,6	9/2,3	0,105	0,746

Среди пациенток II группы определено 137 человек /34,8 % с факторами риска дефицитных состояний. Среди пациенток I группы верифицировано 164/39,3 % человек с факторами риска, которые распределились следующим образом: избыточная масса тела – 96/23 %, ожирение – 66/15,8 %, хронические

болезни почек – 9/2,2 %, заболевания ЖКТ, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции – 3/0,7 %.

5.2. Анализ фактического питания и обеспеченность макро- и микронутриентами пациенток I группы

Оценку энергетической ценности питания и приема макронутриентов проводили в I группе на момент постановки на диспансерный учет по беременности дифференцированно в зависимости от уровня ФА ввиду того, что референсные интервалы нормального потребления различаются для разных групп ФА (Таблица 23). В группу I (1) включали пациенток с низким уровнем ФА 259/62,1 %. В группу I (2) – средним (111/26,6 %). В группу I (3) – женщин с высоким уровнем ФА (47/11,3 %).

В группе I (1) медиана энергетической ценности питания составила 1896,9 ккал/сут, что укладывается в референсный интервал (1800–1900 ккал/сут), однако нормальные показатели определены только у четверти пациенток (71/27,4 %). Дефицит верифицирован у 60/23,2 % пациенток, а у половины (128/49,4 %) – профицит. По макронутриентному составу обращает на себя внимание, высокая частота дефицитного по белку питания (114/44 %). Нормальное потребление определено у 132/50,9 % пациенток, профицит – у 13/5,1 %. По уровню потребления углеводов напротив – превалирует профицит (174/67,2 %). Количество человек с нормальным потреблением и дефицитом составило 43/16,6 % и 42/16,2 %. Количество профицита по жирам также составило большую часть (186/71,9 %). Нормальное потребление жиров определено у 42/16,2 %, дефицит – у 31/11,9 %. По уровню потребления пищевых волокон норма верифицирована у пятой части обследуемых женщин (57/22 %), дефицит – у 187/72,2 %, а профицит у 15/5,8 %.

В группе I (2) наблюдали схожую картину. Медиана энергетической ценности уложилась в рекомендуемый референсный интервал (2152,6 ккал/сут при норме 2100–2200 ккал/сут). Количество женщин с дефицитным питанием, нормальным по калорийности и профицитным разделилось практически на равные части и составило соответственно 34/30,6 %, 41/36,9 % и 36/32,5 %. По потреблению белков дефицит определен у 43/38,7 %.

Таблица 23 – Энергетическая ценность и макронутриентный состав фактического питания беременных в I триместре (группа I, n = 417)

			Норма	Me	Q ₁	Q ₃	M±m	Дефицит, абс.	Дефицит, %	Норма, абс.	Норма, %	Профицит, абс	Профицит, %
I (1) группа (n=259)	Энергия	ккал	1800-1900	1896,9	1809,6	1973,5	1906,2±9,08	60	23,2	71	27,4	128	49,4
	Белки	ккал	252-268	171,2	135,2	213,2	177,7±3,74	114	44	132	50,9	13	5,1
		г	63-67	42,8	33,8	53,3	44,4±0,94	114	44	132	50,9	13	5,1
	Углеводы	ккал	1008-1064	1106,8	1035,6	1179,2	1114,9±7,14	42	16,2	43	16,6	174	67,2
		г	252-266	276,7	258,9	294,8	278,7±1,78	42	16,2	43	16,6	174	67,2
	Пищевые волокна	ккал	40-50	19,6	14,2	23,8	21,4±1,5	187	72,2	57	22	15	5,8
		г	20-25	9,8	7,1	11,9	10,1±0,7	187	72,2	57	22	15	5,8
	Жиры	ккал	540-567	606,6	562,5	660,6	613,7±4,04	31	11,9	42	16,2	186	71,9
г		60-63	67,4	62,5	73,4	68,2±0,94	31	11,9	42	16,2	186	71,9	
I (2) группа (n=111)	Энергия	ккал	2100-2200	2152,6	2095,57	2211,1	2148,2±10,33	34	30,6	41	36,9	36	32,5
	Белки	ккал	272-288	256	234,4	267	242,4±4,07	43	38,7	64	57,7	4	3,6
		г	68-72	64	58,6	66,75	60,6±1,02	43	38,7	64	57,7	4	3,6
	Углеводы	ккал	1196-1256	1224,8	1162,6	1219,4	1219±8,35	22	19,8	21	18,9	68	61,3
		г	299-314	306,2	290,7	318,5	304,9±2,09	22	19,8	21	18,9	68	61,3
	Пищевые волокна	ккал	40-50	24,4	21,6	29	27,4±3,7	78	70	26	23,4	7	6,6
		г	20-25	12,2	10,8	14,5	13,7±2,9	78	70	26	23,4	7	6,6
	Жиры	ккал	630-657	692,1	661,5	713,3	686,2±5,06	18	16,2	2	1,8	91	82
г		70-73	76,9	73,5	79,3	76,2±0,56	18	16,2	2	1,8	91	82	
I (3) группа (n=47)	Энергия	ккал	2500-2600	2426,2	2269,7	2541,5	2383,7±26,34	17	36,2	9	19,1	21	44,7
	Белки	ккал	312-324	299,6	278,9	307,6	284,1±5,71	21	44,7	26	55,3	0	0
		г	78-81	74,9	69,7	76,9	71,1±1,43	21	44,7	26	55,3	0	0
	Углеводы	ккал	1436-1496	1391,4	1196,2	1453,3	1333,1±23,8	13	27,7	8	17	26	55,3
		г	359-374	347,9	299,1	363,3	333,3±5,96	13	27,7	8	17	26	55,3
	Пищевые волокна	ккал	40-50	28,6	25,8	30,8	30,1±3,9	31	66	15	31,9	1	2,1
		г	20-25	14,3	12,9	15,4	15,6±3,5	31	66	15	31,9	1	2,1
	Жиры	ккал	747-783	782,1	740	805,7	771,7±11,8	15	31,9	7	14,9	25	53,2
г		83-87	86,9	82,2	89,5	85,2±11,3	15	31,9	7	14,9	25	53,2	

Нормальное потребление – у 64/57,7 %, профицит – у 4/3,6 % человек. По углеводам дефицит выявлен у 22/19,8 %, нормальное потребление – у 21/18,9 %, профицит – у 68/61,3 %. По количеству потребляемых жиров у 92/82 % определен профицит, у 18/16,2 % – дефицит, у 2/1,8 % – норма. Уровень пищевых волокон как нормальный верифицирован у четверти пациенток (26/23,4 %), дефицит – у 78/70 %, профицит – у 7/6,6 % человек.

В группе I (3) медиана энергетической ценности оказалась ниже рекомендуемой (2426,2 ккал/сут при норме 2500-2600 ккал/сут). Нормальный уровень калорийности верифицирован у 9/14,9 % пациенток, дефицит – у 35/74,5 %, профицит – у 3/6,4 %. По потреблению белков так же, как и в других группах, определено достаточно большое количество дефицитного потребления (21/44,7 %), норма выявлена у 9/19,1 % человек, профицита не оказалось. По углеводам у 13/27,7 % обнаружен дефицит, у 8/17 % – нормальный уровень, у 26/55,3 % – профицит. Употребляет нормальное количество жиров 7/14,9% человек, дефицит определен у 15/31,9 %, профицит – у 25/53,2 %. Пищевых волокон треть пациенток употребляла нормальное количество (15/31,9 %), у 31/66 % определен дефицит и у 1/2,1 % профицит.

Дополнительно оценивали потребление ПНЖК. Отметим употребление рыбы не реже 1–2 раз в неделю (норма, представленная в опроснике FIGO) только 48 человек (11,5 %), соответственно у большинства у 369/88,5 % определен дефицит. Распределение по группам составило 27/10,5 %, 12/10,8 % и 9/19,1% соответственно в группах I (1), I (2) и I (3), т.е. у женщин с более высокой ФА потребление ПНЖК выше, но достоверных различий не получено (при сравнении с группой I (1) $\chi^2 = 2,843$, $p = 0,092$; при сравнении с группой I (2) $\chi^2 = 1,0992$, $p = 0,0159$). Таким образом, низкий уровень ФА ассоциировался с наибольшим количеством женщин с дефицитом потребления белка (237/92,3% человек), жиров (31/12,1 % человек), но с профицитом потребления углеводов (174/67,7 % человек), что демонстрирует низкое качество макронутриентного состава и усугубляет недостаток ФА.

Далее провели анализ обеспеченности витаминами и микронутриентами (Таблица 24). Дефицит более, чем у 50 % пациентов верифицирован в отношении витаминов А (392/94 %), В₁ (402/96,4 %), В₂ (392/93,2 %), В₃ (259/65,9 %), В₆ (358/85,9 %), В₁₂ (264/63,3 %), D₃ (325/77,9 %), Е (379/90,9 %), а также микронутриентов: Fe (353/84,7 %), Са (399/95,7 %), К (380/91,1 %), Mg (404/96,9 %), Zn (400/95,9 %), Se (373/89,4 %).

Отметим, что профицит потребления витаминов и микронутриентов не превышал 5% и верифицирован в отношении витаминов В₁ (2/0,5 %), В₂ (7/1,8 %), В₃ (16/3,8 %), В₆ (9/2,2 %), В₁₂ (11/2,6 %), Fe (8/1,9 %), калия (9/2,2 %) и натрия (21/5 %). Особое внимание следует обращать на содержание важных для репродуктивного здоровья и благополучного течения беременности элементов, таких как Mg, Se, Fe, Са, Zn, витамин D₃, ввиду того, что медианы потребления их с продуктами питания верифицированы ниже рекомендуемого уровня: Mg (Me = 231,1 мг/сут при норме потребления 420 мг/сут), Se (Me = 24,7 мкг/сут при норме потребления 55 мкг/сут), Fe (Me = 12,4 мг/сут при норме потребления 18 мг/сут), Са (Me = 496 мг/сут при норме потребления 1000 мг/сут), Zn (Me = 5,85 мг/сут при норме потребления 12 мг/сут), витамин D₃ (Me = 2,7 мкг/сут при норме потребления 15 мкг/сут).

Далее проведен анализ частоты акушерских осложнений при низкой ФА в сравнении со средней и высокой (Таблица 25). Достоверные различия получены только по ГСД при сравнении низкой и средней степени ФА ($\chi^2 = 4,45$, $p = 0,036$). Полагаем, что значение этого фактора шире ввиду того, что метаболические нарушения, характерные для ГСД, прослеживаются и при других плацентоассоциированных акушерских осложнениях.

Таким образом, анализ фактического питания беременных показал связь с акушерскими осложнениями. Несмотря на то, что медиана энергетической ценности укладывается в рекомендуемые референсные интервалы, наблюдается значительный дисбаланс макронутриентного состава.

Таблица 24 – Микронутриентный состав фактического питания беременных в I триместре (группа I, n = 417)

	Нормальный показатель	Медиана	Q ₁	Q ₃	M±m	Дефицит, абс.	Дефицит, %	Норма, абс.	Норма, %	Профицит, абс	Профицит, %
Витамин А (мкг)	800	160	136	378	272,9 ± 10,3	392	94	25	6	0	–
Витамин В ₁ (мг)	1,5	0,72	0,53	0,89	0,74 ± 0,02	402	96,4	13	3,1	2	0,5
Витамин В ₂ (мг)	1,8	0,87	0,65	1,24	0,98 ± 0,02	392	93,9	18	4,3	7	1,8
Витамин В ₃ (мг)	20	16,8	13	21,3	18,12 ± 0,37	259	65,9	142	34,1	16	3,8
Витамин В ₆ (мг)	2	1,19	0,98	1,55	1,25 ± 0,02	358	85,9	59	14,1	9	2,2
Витамин В ₁₂ (мкг)	3	1,95	1,5	2,25	1,87 ± 0,03	264	63,3	142	34,1	11	2,6
С (мг)	110	87,8	27	66,5	52,9 ± 1,74	202	48,4	207	49,7	8	1,9
Витамин D ₃ (мкг)	15	2,7	0,92	2,56	2,15 ± 0,1	325	77,9	92	22,1	0	–
Витамин Е (мг)	15	6,44	4,91	9,59	7,75 ± 0,22	379	90,9	38	9,1	0	–
Са (мг)	1000	496	367,8	691,1	538,9 ± 10,63	399	95,7	18	4,3	0	–
Fe (мг)	18	12,4	9,85	14,3	12,4±0,97	353	84,7	56	13,4	8	1,9
Калий (мг)	2500	1661,1	1224,4	2087,3	1728,3 ± 24,49	380	91,1	28	6,7	9	2,2
Mg (мг)	420	231,1	170,1	284,1	237,7 ± 4,22	404	96,9	13	3,1	0	–
Натрий (мг)	1300	1717,2	1422,7	2126,6	1751,5 ± 24,49	69	16,5	327	78,5	21	5
Фосфор (мг)	700	816,9	677,8	1106,6	882 ± 13,89	125	30,0	280	67,1	12	2,9
Zn (мг)	12	5,85	4,09	7,9	6,3 ± 0,14	400	95,9	17	4,1	0	–
Se (мкг)	55	24,7	17,2	36,2	29,1 ± 0,84	373	89,4	44	10,6	0	–

Таблица 25 – Анализ частоты акушерских осложнений при низкой ФА во время беременности в сравнении со средним и высоким уровнем

Акушерские осложнения	Очень низкий и низкий уровень ФА (n = 259)	Средний уровень ФА (n = 111)			Высокий уровень ФА (n = 47)		
	абс./ %	абс./ %	χ^2	p	абс./ %	χ^2	p
Невынашивание беременности (n=14)	9/ 3,5	3/ 2,7	0,148	0,701	2/ 4,3	0,07	0,8
Истмико-цервикальная недостаточность (n=7)	4/ 1,6	2/ 1,8	0,032	0,858	1/ 2,1	0,084	0,772
Предлежание плаценты (n=5)	4/1,6	0	1,733	0,189	1/ 2,1	0,084	0,772
Маловодие (n=18)	12/ 4,7	5/ 4,5	0,003	0,945	1/ 2,1	0,614	0,434
Многоводие (n=21)	13/ 5,1	6/ 5,4	0,024	0,878	2/ 4,3	0,050	0,824
ГСД (n=22)	19/ 7,4	2/ 1,8	4,445	0,036*	1/ 2,1	1,766	0,184
Гестационная АГ (n=10)	6/ 2,3	4/ 3,6	0,489	0,485	0	1,111	0,292
ПЭ (n=2)	2/ 0,8	0	0,862	0,352	0	0,365	0,546
Внутрипеченочный холестаз беременных (n=3)	3/ 1,2	0	1,296	0,255	0	0,550	0,459
ЗРП (n=9)	8/ 1,2	0	3,504	0,062	1	2,464	0,117
Маловесный для гестационного срока плод (n=30)	13/ 5,1	3/ 2,7	1,008	0,316	1/ 2,1	0,762	0,383
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (n=11)	8/ 3,1	3/ 2,7	0,040	0,842	0	1,491	0,223
ПР (22-36 недель) (n=19)	14/ 5,4	4/ 3,6	0,545	0,461	1/ 2,1	2,662	0,103
Сверхранние ПР (22–27 недель и 6 дней) (n=0)	0	0			0		
Поздние ПР (28–36 недель и 6 дней) (n=19*)	14/ 5,4	4/ 3,6	0,545	0,461	1/ 2,1	0,917	0,339
Запоздалые роды (41 неделя +) (n=9)	4/ 1,6	5/ 4,5	2,645	0,104	0	0,735	0,392
Индукция родов (n=9)	5/ 1,9	3/ 2,7	0,219	0,640	1/ 2,1	0,008	0,929
Кесарево сечение (n=15)	11/ 4,3	3/ 2,7	0,509	0,476	1/ 2,1	0,474	0,492
Мертворождение (n=1)	1/ 0,4	0	0,430	0,513	0	0,182	0,670

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Дефицитный по калорийности рацион наблюдали у трети пациенток каждой группы: 60/23,2 %, 34/30,69 % и 17/36,2 %, что подразумевает недостаточное поступление макро- и микронутриентов. Подтверждает эту гипотезу анализ качественного состава питания. Также обращает на себя внимание выраженный дефицит потребления белка, который верифицирован у

237/92,2 % женщин группы I (1), у группы I (2) – 94/84,7 % и у группы I (3) – 38/80,9 %.

В результате проведенного исследования показано, что больше половины пациенток каждой группы потребляет избыточное количество углеводов, профицит зафиксирован у 174/67,7 %, 68/61,3 % и 26/55,3 % человек соответственно в изучаемых группах.

Анализ потребления микронутриентов определил выраженный дефицит потребления (> 50 % пациенток) таких элементов, как Mg (404/96,9 %), Zn (400/95,9 %), Ca (399/95,7 %), витамина B₆ (385/85,9 %), Se (373/89,4 %), Fe (353/84,7 %) и витамина D₃ (325/77,9 %). Отметим, что недостаточность трех микронутриентов определена у 137/32,9 %, полигиповитаминоз – у 217/52,1 % пациенток, что демонстрирует широкое распространение субоптимального потребления витаминов, микро- и макроэлементов в популяции беременных.

5.3. Оценка эффективности индивидуальной программы ведения беременности

По результатам оценки фактического питания и ФА в I группе ($n = 415$) проведено консультирование пациенток, в ходе которого предложена индивидуальная программа ведения беременности (Таблица 26). Особенности беременности, родов, исходы для новорожденных, а также длительность лактации пациенток I группы сравнивали с женщинами II группы, беременность которых велась только на основании клинических рекомендаций «Нормальная беременность», 2020 [45] ($n = 394$).

Учитывая, что у всех пациенток определен сочетанный дефицит элементов (≥ 3), им назначали многокомпонентный ВМК, содержащий профилактические дозы витаминов и минералов (406/ 97,4 %). Пациенткам, имеющим профицитное по уровню витамина B₁₂ питание (11/2,6 %), назначен ВМК без данного компонента. Также все пациентки консультированы по подбору отдельных компонентов пищевых добавок в зависимости от выявленных дефицитов.

Таблица 26 – Индивидуальная программа ведения беременности

Исследование	Комментарии	Количество назначений, абс/ %
1. Первичный прием (врач акушер-гинеколог)		
Оценка демографических, поведенческих, клинико-анамнестических факторов и факторов, относящихся к окружающей среде	Расчет риска ЭППП и ПР с помощью онлайн-калькулятора, ранжирование беременных на группы низкого/высокого риска	417/100
Оценка факторов риска акушерских осложнений согласно действующим клиническим рекомендациям	При определении риска акушерских осложнений дальнейшее ведение осуществляется согласно соответствующим клиническим рекомендациям с назначением патогенетической терапии	417/100
2. Оценка фактического питания и физической активности		
Дневник питания	Заполняется в течении 7 дней. Определение количества макро- и микронутриентов, поступающих с питанием с помощью программы «My body»	417/100
Оценка физической активности	Проводится анкетирование по рутинной физической активности с помощью опросника IPAQ	417/100
1. Биохимическое исследование крови		
ОАК, Б/х крови (общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратамино-трансфераза (АСТ), общий билирубин, ферритин)	При первой явке, в 30 недель	417/100
2. Консультации специалистов		
Консультация акушера-гинеколога, терапевта, эндокринолога	Первая явка. Информирование об управляемых факторах риска, рекомендации по устранению управляемых факторов риска, модификации образа жизни, коррекции питания, физической активности. Индивидуальный подбор нутриентов в зависимости от выявленных дефицитов потребления. Рекомендации по наблюдению в соответствии с клиническими рекомендациями в зависимости от выявленных факторов риска	417/100
Консультация акушера-гинеколога, терапевта, эндокринолога	- 16-18 недель; - 24-26 недель; - 32-34 недели. Оценка эффективности и коррекция программы	417/100
3. Дотация витаминов и микронутриентов по результатам фактического питания		
Все беременные	Многокомпонентный ВМК 1 таблетка и 1 капсула 1 раз в день в течении всей беременности	404/97,3
	ВМК без витамина В ₁₂ 1 капсула в день в течении всей беременности	11/2,6
Все беременные	Рекомендации по питанию	417/100
Высокий риск фолатзависимых аномалий развития плода	Биологически активная добавка, содержащая фолиевую кислоту 4000 мкг/сут до 12 недель (дополнительно к ВМК)	15/3,6
Умеренный риск фолатзависимых аномалий развития плода	Биологически активная добавка, содержащую фолиевую кислоту 600 мкг/сут до 12 недель (дополнительно к ВМК)	54/12,9
Дефицит Са	Биологически активная добавка, содержащая Са (500 мг), прием по 1 таблетке 2 р/день ¹	399/95,7
Дефицит Zn	Биологически активная добавка, содержащая цинк (23 мг), прием по 1 капсуле через день ¹	400/95,9

Исследование	Комментарии	Количество назначений, абс/ %
Дефицит Mg	Биологически активная добавка, содержащая Mg (200 мг), прием прием по 1 капсуле 2 р/день ¹	404/96,9
Дефицит D ₃	Лекарственное средство, содержащее витамин D ₃ (1000 МЕ), прием по 1 капсуле в день ¹	325/77,9
Дефицит Fe	Консультация терапевта для дообследования с целью уточнения диагноза ЛДЖ/ ЖДА	417/100
	Лекарственное средство, содержащее Fe ²⁺ (пероральный прием)	161/38,6
	Лекарственное средство, содержащее Fe ³⁺ (пероральный прием)	50/12
	Лекарственное средство, содержащее Fe (парентеральное введение)	7/1,7
Дефицит белков	Всего	178/42,7
	Специализированный продукт для лечебного питания, содержащий белок сыворотки молока, прием по 2 мерные ложки 2-3 раза в день ¹	178/42,7
Дефицит пищевых волокон	Биологически активная добавка, содержащая пищевые волокна 500 мг, прием по 2 капсулы в день	296/70,9

Примечание: ¹ – состав представлен в главе 2. Материалы и методы.

Тем беременным, у кого выявлено недостаточное потребление белка с пищей (178/42,7 %), назначен специализированный комплекс, содержащий белок сыворотки молока, подбор дозировки осуществляли таким образом, чтобы компенсировать суточную потребность белков (2 или 3 раза в день), обращая внимание на необходимость соблюдения питьевого режима (в зависимости от уровня ФА рекомендовали 1,0–1,8 л/сут). Пациенткам с дефицитом потребления пищевых волокон (296/70,9 %) назначали биологически активную добавку, содержащую пищевые волокна 500 мг по 2 капсулы 1 раз в день во время еды.

5.3.1. Особенности течения и исходы беременности на фоне применения индивидуальной программы

Далее проведен анализ эффективности предложенной индивидуальной программы согласно предложенным критериям (глава «Материалы и методы»). Контрольные визиты проводились в 16–18 недель, 24–26 недели и 32–34 недели, во время которых по необходимости проводили коррекцию программы.

Одним из важных показателей течения беременности является прибавка массы тела. Значимо меньшая прибавка массы тела определена во II группе во всех категориях ИМТ (Таблица 27). При этом критические показатели ниже

рекомендуемого референсного интервала (12,5-18,0) определены у 3/13,6 % пациенток I группы (количество пациенток с исходным дефицитом массы тела 22) и у 7/53,8 % женщин II группы (количество пациенток с исходным дефицитом массы тела 13), что имеет достоверно значимые различия ($\chi^2 = 6,474, p = 0,11$).

Таблица 27 – Прибавка массы тела в течении беременности в обследуемых группах

ИМТ	Рекомендуемая прибавка массы тела, кг	Группа I (n=417), Прибавка, кг M±m	Группа II (n=394) Прибавка, кг M±m	t	p
Дефицит массы тела ИМТ < 18,5	12,5–18	13,2 ± 0,8	10,1 ± 1,1	2,28	0,02*
Нормальная масса тела ИМТ: 18,5–24,9	11,5–16	13,4 ± 1,1	10,2 ± 0,9	2,25	0,02*
Избыточная масса тела ИМТ: 25–29,9	7–11,5	8,5 ± 0,7	6,3 ± 0,8	2,07	0,03*
Ожирение ИМТ ≥ 30	5–9	7,1 ± 0,5	5,6 ± 0,4	2,34	0,02*

Далее проведен анализ течения и исходов беременности (Таблица 28). Из структуры ЭРП обращает на себя внимание межгрупповые различия по частоте НБ ($\chi^2 = 4,540, p = 0,034$). Несмотря на то, что количеству ПР различий не получено ($\chi^2 = 4,001, p = 0,046$), различия получены по категории сверххранних ПР ($\chi^2 = 4,754, p = 0,03$). По частоте мертворождения достоверных результатов не определено.

Также верифицировано достоверно меньшее количество случаев ПЭ ($\chi^2 = 4,001, p = 0,046$) в I группе. При этом по гестационной АГ различий не выявлено ($\chi^2 = 0,941, p = 0,332$). Отметим, что в первой группе к сроку 24-26 недели не определено ни одного случая ПЭ и гестационной АГ, манифестацию наблюдали только в третьем триместре, тогда как во II группе в 8/36% случаях (из 22 человек с гипертензивными состояниями) первые эпизоды повышения АД зафиксированы в сроке 24–26 недель.

Различия определены по ЗРП ($\chi^2 = 4,501, p = 0,034$), при этом у пациенток II группы превалировал «ранний» фенотип ЗРП, т.е. манифестация определялась чаще до 32 недель (17/54,8 %), тогда как в I группе – у 6/33,3 %, что подразумевает большие риски младенческой заболеваемости и смертности.

Таблица 28 – Частота акушерских осложнений и исходы беременности в сравниваемых группах

Показатель	Группа I (n=417)	Группа II (n=394)	χ^2 / t	<i>p</i>
Осложнения беременности				
	абс. / %	абс./ %	χ^2	<i>p</i>
Невынашивание беременности	14/3,4	26/6,6	4,540	0,034*
Истмико-цервикальная недостаточность	7/1,7	6/1,5	0,049	0,826
Предлежание плаценты	5/1,2	6/1,5	0,159	0,691
Маловодие	18/4,3	20/5,1	0,262	0,609
Многоводие	21/5	17/4,3	0,236	0,628
ГСД	22/5,3	35/8,8	4,035	0,045*
Гестационная АГ	10/2,4	14/3,6	0,941	0,332
ПЭ	2/0,5	8/23	4,001	0,046*
Внутрипеченочный холестаз беременных	3/0,7	12/3	6,039	0,014*
ЗРП	18/5,8	31/7,9	4,501	0,034*
Маловесный для гестационного срока плод	30/7,2	27/6,6	0,036	0,850
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	11/2,6	13/3,3	0,309	0,579
Роды				
	M±m	M±m	<i>t</i>	<i>p</i>
Срок гестации, нед	38,5±3,4	37,4±2,9	0,25	0,80562 7
	абс. / %	абс./ %	χ^2	<i>p</i>
Срочные роды (37–41 неделя)	389/93,3	358/90,9	1,636	0,201
Преждевременные роды (22-36 недель)	19/4,6	29/7,4	2,861	0,091
Сверхранние ПР (22–27 недель и 6 дней)	-	4/1,1	4,754	0,03*
Поздние ПР (28–36 недель и 6 дней)	19/4,6	25/6,3	1,263	0,262
Запоздалые роды (41 неделя +)	9/2,1	7/1,7	0,153	0,697
Индукция родов	37/8,9	39/9,9	0,251	0,617
Неэффективная индукция	15/3,6	21/5,3	1,434	0,232
Кесарево сечение	79/18,9	86/21,8	1,039	0,309
– экстренное	26/6,2	40/10,2	4,158	0,042*
– плановое	53/12,7	46/11,7	0,202	0,653
Оперативное влагалищное родоразрешение	28/6,7	29/7,4	0,129	0,720
Мертворождение	1/0,2	4/1	1,988	0,159
Осложнения родов				
	абс. / %	абс./ %	χ^2	<i>p</i>
Преждевременное излитие околоплодных вод	73/17,5	78/19,8	0,702	0,403
Роды, осложнившиеся выходом мекония в околоплодную жидкость	25/5,9	22/5,7	0,063	0,803
Слабость родовой деятельности	133/31,9	141/35,8	1,372	0,242
Клиническое несоответствие таза матери размерам плода	13/3,1	8/2	0,845	0,358
Дистресс плода	17/4,1	21/5,3	0,712	0,399

Примечание: * – различия достоверно значимы ($p < 0,05$)

Межгрупповые различия также определены по частоте внутриспеченочного холестаза ($\chi^2 = 6,039, p = 0,014$). К 30-й неделе отметили прирост показателей АЛТ у пациенток I группы на 26,7 %, на 50 % - во II. По АСТ на 16,7 % и на 27,3 % соответственно (Таблица 28).

Различия получены по частоте ГСД ($\chi^2 = 4,035, p = 0,045$), что соотносится с лабораторными данными (Таблица 28). К 30-й недели беременности (т.е. после второй фазы обследования на ГСД), определены достоверно значимые межгрупповые различия ($\chi^2 = 2,10, p = 0,03$). При этом по уровню гликемии в I группе наблюдали снижение показателя (с $4,5 \pm 0,21$ ммоль/л в первом триместре до $3,9 \pm 0,17$ ммоль/л), во II группе определен прирост (с $4,4 \pm 0,48$ ммоль/л в первом триместре до $4,7 \pm 0,34$ ммоль/л к 30 неделям).

Интересные данные получены по количеству оперативных вмешательств в родах. Несмотря на то, что число случаев абдоминального родоразрешения достоверно не различалось, кесарево сечение в экстренном порядке достоверно реже проводилось в I группе ($\chi^2 = 4,158, p = 0,042$). При этом среди показаний превалировало «дистресс плода», что нередко ассоциируется с декомпенсированной плацентарной дисфункцией.

По данным лабораторного обследования обращает на себя внимание прежде всего динамика уровня гемоглобина (Таблица 29). Несмотря на то, что в первом триместре уровень гемоглобина был выше во II группе ($118 \pm 4,56$ г/л), к 30 неделе гестации без нутриентной поддержки наблюдали снижение показателя ($101 \pm 5,83$ г/л). К окончанию беременности по уровню гемоглобина определены достоверно значимые межгрупповые различия ($t = 0,53, p < 0,05$). Отметим, что исходно на момент первичного консультирования на основании общего анализа крови (уровень гемоглобина и эритроцитов) в I группе выявлено 66/15,8 % человек с анемией, во II – 72/18,3 %. Учитывая полученные данные по фактическому питанию (дефицит Fe у 353/18,3 % женщин), все пациентки I группы консультированы терапевтом и дообследованы с целью выявления ЛДЖ, по поводу чего им определяли уровень ферритина в сыворотке крови ($19,8 \pm 1,1$ нг/мл). ЛДЖ выявлен в 152/36,5% случаях. Пациенткам с ЖДА и ЛДЖ рекомендована терапия препаратами

Fe, которые подбирались индивидуально в зависимости от диагноза, степени анемии, лекарственного анамнеза. Назначались пероральные препараты Fe^{2+} (161/73,9 %), Fe^{3+} (50/24 %). Еще 7/2,1 % пациенткам проводилась инфузия парентеральными препаратами ввиду плохой переносимости или неэффективности предшествующей терапии пероральными препаратами.

Таблица 29 – Лабораторные показатели беременных в сравниваемых группах

Показатель	Группа I (n=417) M±m	Группа II (n=394) M±m	t	p
Общий анализ крови				
Гемоглобин (1 явка), г/л	115 ± 3,42	118 ± 4,56	0,53	0,594933
Гемоглобин (30 нед), г/л	123 ± 7,15	101 ± 5,83	1,96	0,049945*
Эритроциты (1 явка), $\times 10^{12}$ /л	3,47 ± 0,68	3,52 ± 0,83	0,05	0,962844
Эритроциты (30 нед), $\times 10^{12}$ /л	3,74 ± 0,72	3,32 ± 0,55	0,49	0,625512
Тромбоциты (1 явка), $\times 10^9$ /л	210 ± 3,21	213 ± 4,52	0,47	0,638614
Тромбоциты (30 недель), $\times 10^9$ /л	198 ± 5,67	182 ± 4,37	2,24	0,025685
Лейкоциты (1 явка), $\times 10^9$ /л	7,2 ± 0,8	8,1 ± 1,2	0,62	0,532779
Лейкоциты (30 нед), $\times 10^9$ /л	7,4 ± 0,7	6,2 ± 0,9	1,05	0,292899
Биохимический анализ крови				
Глюкоза (1 явка), ммоль/л	4,5 ± 0,21	4,4 ± 0,48	0,19	0,848678
Глюкоза (30 недель), ммоль/л	3,9 ± 0,17	4,7 ± 0,34	2,10	0,03564*
Общий белок (1 явка), г/л	62,4 ± 4,15	68,3 ± 5,58	0,85	0,396452
Общий белок (30 недель), г/л	65,1 ± 3,8	62,3 ± 3,49	0,54	0,587492
Креатинин (1 явка), мкмоль/л	38,7 ± 3,22	42,3 ± 4,18	0,68	0,495258
Креатинин (30 недель), мкмоль/л	35,3 ± 2,18	39,7 ± 3,92	0,98	0,326906
Мочевина (1 явка), ммоль/л	5,3 ± 0,72	5,9 ± 0,33	0,76	0,448939
Мочевина (30 недель), ммоль/л	3,9 ± 0,51	4,1 ± 0,25	0,35	0,724836
Общий билирубин (1 явка), мкмоль/л	14 ± 0,8	15 ± 0,7	0,94	0,501170
Общий билирубин (30 недель), мкмоль/л	14 ± 1,1	16 ± 0,9	1,41	0,159754
АЛТ (1 явка), ед/л	15 ± 1,2	18 ± 1,8	1,39	0,1659
АЛТ (30 недель), ед/л	19 ± 2,5	27 ± 1,9	2,55	0,011027*
АСТ (1 явка), ед/л	18 ± 1,3	22 ± 1,8	1,80	0,071995
АСТ (30 недель), ед/л	21 ± 2,1	28 ± 1,9	2,47	0,013649*

Примечание: * – различия достоверно значимы ($p < 0,05$)

По уровню общего белка по результатам биохимического анализа крови за период наблюдения у пациенток I группы наблюдали прирост на 4,3 %, а во II группе – снижение на 8,8 % (Таблица 29). Интересно, что большая часть пациенток с дефицитом, избыточной массой тела или ожирением имели гипопроотеинемия: в I группе – 19/86,4 %, 85/88,5 % и 53/80,3 % соответственно; во II группе – 11/84,6 %, 71/84,5 % и 62/91,2 %. При этом у пациенток I группы с

исходным дефицитом массы тела и избыточной массой/ожирением наблюдался менее значительный прирост общего белка: 2,8 % и 1,2 % соответственно. А у женщин II группы с исходным дефицитом массы тела и избыточной массой/ожирением определен более значительный темп снижения общего белка: 10,1 % и 9,2 % соответственно.

5.3.2. Исходы для новорожденных и особенности течения послеродового периода

По состоянию новорожденных достоверные различия получены при сравнении их по шкале Апгар после 5-й минуты, более высокий балл верифицировали у детей, рожденных у женщин I группы ($t = 2,34$, $p = 0,019781$) (Таблица 30). Перинатальная энцефалопатия ($\chi^2 = 7,581$, $p = 0,006$), ЖДА ($\chi^2 = 6,809$, $p = 0,01$) и неонатальная гипербилирубинемия ($\chi^2 = 4,344$, $p = 0,038$) также достоверно реже определялись у детей, рожденных у женщин из I группы, что говорит о потенциале предложенной программы в аспекте снижения младенческой заболеваемости.

Также сравнивали длительность периода лактации, как одного из важнейших оставляющих сохранения здоровья детей. Длительность лактации ограничилась 3 месяцами достоверно чаще у женщин II группы ($\chi^2 = 69,063$, $p < 0,001$). Причинами выступили, как психологические проблемы (послеродовая депрессия, повышенная тревожность, недостаток сна), так и необходимость наблюдения детей в реанимационном отделении ввиду осложнений беременности и родов. Длительность лактации свыше 6 месяцев наоборот, более часто наблюдалась у женщин из I группы. Так, межгрупповые различия определены по интервалам 6,1–9 месяцев ($\chi^2 = 18,044$, $p < 0,001$); 9,1–12 месяцев ($\chi^2 = 3,924$, $p < 0,05$) и в отношении длительности более 1 года ($\chi^2 = 7,601$, $p < 0,05$).

Таким образом, представленные данные о широком распространении нутриентных дефицитов в популяции беременных демонстрируют необходимость назначения ВМК и дополнительного подбора отдельных нутриентов с учетом особенностей фактического питания. С этой целью

предложена и апробирована индивидуальная программа ведения беременности на основе базового спектра позиций, изложенных в клинических рекомендациях «Нормальная беременность» (2020), а также включением дополнительных рекомендаций по модификации образа жизни, ФА, дотации нутриентов и особенностям диеты (I группа $n = 417$), которых сравнивали беременными, наблюдавшимися согласно базовому спектру (II группа, $n = 394$). Оказалось, что достоверно реже у женщин I группы беременность осложнялась ГСД ($\chi^2 = 4,035$, $p = 0,045$), ПЭ ($\chi^2 = 4,001$, $p = 0,046$), ЗРП ($\chi^2 = 4,501$, $p = 0,034$).

Таблица 30 – Состояние новорожденных и длительность лактации у женщин, применявших программу

Показатель	Группа I (n=417)	Группа II (n=394)	χ^2 / t	p
Новорожденные:				
	M±m	M±m	t	p
Апгар, 1 минута, балл	7,25 (0,45)	6,78 (0,28)	0.89	0.375455
Апгар, 5 минута, балл	8,13 (0,34)	7,28 (0,13)	2.34	0.019781*
Вес (исключено менее 37 недель), г	3625 (385)	3472 (428)	0.27	0.790483
Рост (исключено менее 37 недель), см	51,3 (2,25)	49,2 (3,14)	0,54	0.586845
Перинатальные осложнения				
	абс. / %	абс./ %	χ^2	p
Перинатальная энцефалопатия	183 /43,9	211/53,5	7,581	0,006*
Кефалогематома	15/3,6	13/3,3	0,054	0,817
ЖДА	57/13,7	83/21,1	6,809	0,01*
Неонатальная гипербилирубинемия	55/13,2	73/18,5	4,344	0,038*
Лактация, длительность				
	M±m	M±m	t	p
Длительность, мес.	8,7 (0,5)	7,24 (0,4)	2,28	0,022859*
	абс. / %	абс./ %	χ^2	p
Отсутствие	5	6	0,159	0,691
0 – 3 месяцев	54	151	69,063	<0,001
3,1 – 6 месяцев	75	58	1,575	0,210
6,1 – 9 месяцев	195	126	18,044	<0,001*
9,1 – 12 месяцев	75	51	3,924	0,048*
12 месяцев и дольше	13	2	7,601	0,006*

Примечание: * – различия достоверно значимы ($p < 0.05$).

По результатам лабораторного обследования обращает на себя внимание появившаяся к 30 неделе беременности у пациенток II группы ЖДА (по уровню

гемоглобина $t = 1,96$, $p < 0,05$), снижение общего белка $t = 3,2$, $p < 0,05$), повышение уровня гликемии ($t = 2,1$, $p = 0,036$). Отметим, что межгрупповые различия по гликемии подтверждаются увеличением частоты ГСД во II группе.

Также обращает на себя внимание динамика протеинемии. В группе I наблюдали прирост показателя на 4,3 %, во II – наоборот, снижение на 8,7 %, что сопровождалось увеличением риска плацентозооцированных осложнений беременности, таких как НБ ($\chi^2 = 4,540$, $p = 0,034$), ПЭ ($\chi^2 = 4,001$, $p = 0,046$), ЗРП ($\chi^2 = 4,501$, $p = 0,034$) и сверххранние ПР ($\chi^2 = 4,754$, $p = 0,03$). Напомним, что при проведении оценки фактического питания оказалось, что большинство женщин рутинно употребляет с продуктами питания недостаточное количество этого макронутриента (369/88,5 %), поэтому полагаем необходимым включить в рекомендации по лечебному питанию беременных фрагмент по данному макронутриенту.

Еще один важный аспект проведенного исследования касается анемического синдрома. Определено широкое распространение железодефицита в популяции беременных, анемия диагностирована у 66/15,8 % пациенток I группы и у 72/18,3 % из II. По результатам дообследования женщин I группы выявлено 152/36,5 % пациентки с ЛДЖ по данным уровня ферритина, который составил $21,8 \pm 2,4$ г/л. Отметим, что межгрупповые различия определяли только по уровню гемоглобина ввиду того, что клинические рекомендации «Нормальная беременность» (2020) не предполагали обязательного обследования на уровень ферритина [45]. Согласно полученным данным, к 30 неделям гестации у женщин II группы наблюдали снижение уровня гемоглобина на 14,4 %, тогда как в I – прирост на 6,9 %, достоверные различия получены по итогу 30 недели ($t = 1,96$, $p = 0,049945$).

По исходам для новорожденных также получены лучшие клинические результаты в I группе. Определено достоверно значимо более низкий уровень формирования перинатальной энцефалопатии ($\chi^2 = 7,581$, $p = 0,006$), анемии новорожденных ($\chi^2 = 6,809$, $p = 0,01$) и неонатальной гипербилирубинемии ($\chi^2 = 4,344$, $p = 0,038$). По длительности лактации рекомендуемый ВОЗ

период 12 месяцев и дольше сохранило большее число пациенток I группы ($t = 7,601, p = 0,006$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости изучения индивидуального уровня потребляемых нутриентов, что является основой персонифицированного подхода к ведению беременности. Индивидуальная программа ведения беременности, учитывая ее интегративный подход, укладывается в концепцию «5П-Медицины», которая опирается на персонифицированный и партисапативный подход к профилактике, т.е. повышает осознанность у пациента в отношении собственного здоровья [69].

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА НА ЭКСПРЕССИЮ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ, ПЛОДОВЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Проведен анализ взаимосвязи уровня микро- макроэлементов и витаминов (элементного статуса) (Zn, Se, Fe, 25(OH)D, Mg, Ca) и факторов плацентарного ангиогенеза по результатам лабораторных данных. Рассмотрены случаи законченных беременностей, среди которых: I группа – 33 пациентки с НБ, II – 39 с мертворождением, III – 37 человек с ВБ, IV – 40 женщин, беременность которых завершилась ПР. Контрольной (V) группой выступили 35 случаев ФБ, завершившихся срочными родами. Для исключения воздействия инфекционного фактора в генезе ЭПРП изучили уровень ферритина. Несмотря на то, что между группами определены достоверные различия (Таблица 31), представленные данные демонстрируют, что медиана показателей укладывается в референсные интервалы рекомендуемой нормы, что исключает инфекционный фактор.

Таблица 31 – Уровень ферритина в группах ЭПРП, ПР и ФБ

Группа	Ферритин (мкг/л), (норма 10–120 мкг/л)		p
	Me	Q ₁ –Q ₂	
I – НБ (n = 33)	15,80	13,30 – 21,30	< 0,001*
II – мертворождение (n = 39)	11,40	9,25 – 14,20	p _{II-IV} < 0,001*
III – ВБ (n = 37)	14,60	11,50 – 20,50	p _{III-I} = 0,005*
IV – ПР (n = 40)	15,20	11,55 – 28,00	p _{III-II} = 0,025*
V – ФБ (n = 35)	17,80	13,85 – 23,80	p _{V-II} < 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Гипотезу об исключении инфекционного фактора в генезе подтверждает и высокая степень корреляционной связи между уровнями ферритина и Fe сыворотки крови ($\rho = 0,909$; $p < 0,001$), что продемонстрировано на Рисунке 25. Для сравнения медианных значений уровня ферритина в группах использовался тест Краскелла-Уоллиса (Таблица 32). Согласно критерию Бартлетта, дисперсии признака в группах можно считать однородными ($K = 9,1207$, $df = 4$, $p = 0,06$),

плотность распределения отражена на рисунке. Значение χ^2 статистики при проведении ANOVA = 28,7 при $p < 0,05$, что говорит о том, что среди 5 наблюдаемых групп есть те, у которых медианные значения ферритина статистически значимо различаются.

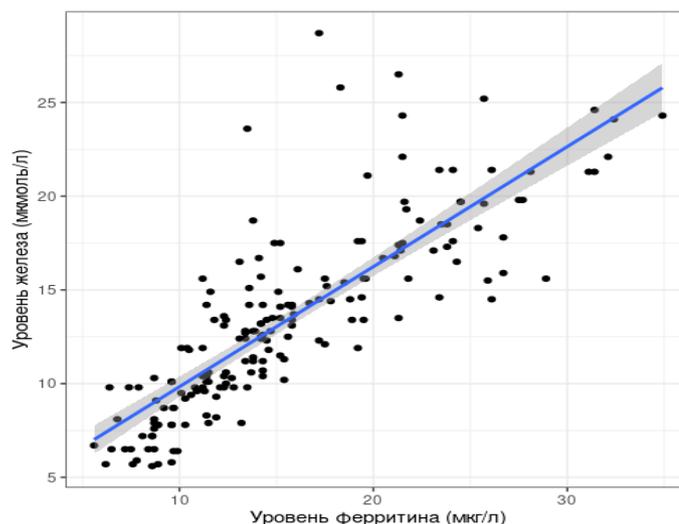


Рисунок 25 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь ферритина и Fe у пациенток в совокупности ЭПРП и ПР

Таблица 32 – Попарные различия уровня ферритина между группами

Группа	Группа			
	V – ФБ (n = 35)	IV – ПР (n = 40)	I –НБ (n = 33)	II – мертворождения (n = 39)
IV – ПР (n = 40)	< 0,05			
I – НБ (n = 33)	0,77	0,08		
II – мертворождения (n = 39)	< 0,05	0,58	< 0,05	
III – ВБ (n = 37)	0,41	0,23	0,77	< 0,05

6.1. Результаты лабораторной оценки уровня элементного статуса у пациенток с эмбриональными, плодовыми репродуктивными потерями и преждевременными родами

ЭПРП и ПР ассоциировались с более низким уровнем Zn в сыворотке крови по сравнению с соответствующими данными в группе V (ФБ). Медиана уровня этого микроэлемента в группе V (ФБ) составила 13,7 мкмоль/л, что укладывается в рекомендуемые референсные интервалы, тогда как во всех группах ЭПРП и ПР верифицирован дефицит этого микроэлемента (Таблица 33).

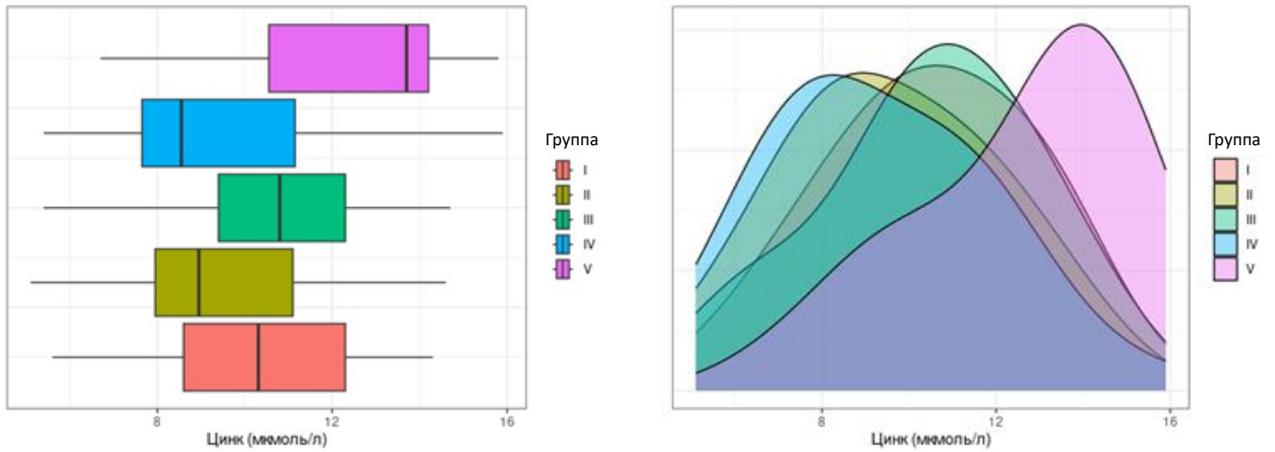
Таблица 33 – Апостериорный анализ (тест Anova) лабораторных показателей элементного статуса в группах ЭПРП, ПР и ФБ

Элемент, норма		Группа				
		I – НБ (n = 33)	II – мертворождение (n = 39)	III – ВБ (n = 37)	IV – ПР (n = 40)	V – ФБ (n = 35)
Zn (10,4–16,4 мкмоль/л)	<i>Me</i> ($Q_1 - Q_3$)	10,39 (7,9–14,18)	10,31 (8,6–12,3)	8,95 (7,95–11,1)	10,80 (9,4–12,3)	13,70 (10,55–14,2)
	<i>p</i>	< 0,001*, $p_{II-I} = 0,035^*$, $p_{II-V} = 0,018$, $p_{III-II} < 0,001^*$, $p_{V-II} = 0,016$				
Se (23,0–190,0 мкг/л)	<i>Me</i> ($Q_1 - Q_3$)	41,68 (29,17–224,25)	29,7 (24,3–41,6)	28,50 (21,8–43,65)	65,4 (25,4–98,7)	54,2 (22,75–105,6)
	<i>p</i>	< 0,001*, $p_{II-I} = 0,008^*$, $p_{III-I} = 0,018^*$, $p_{III-II} < 0,002^*$, $p_{IV-III} = 0,023^*$				
25(OH)D (30–100 нг/мл)	<i>Me</i> ($Q_1 - Q_3$)	11,23 (8,92–22,28)	12,6 (8,6–16,9)	13,7 (9,2–16,05)	17,60 (12,7–22,1)	23,5 (17,05–26,8)
	<i>p</i>	< 0,001*, $p_{II-I} < 0,001^*$, $p_{IV-II} = 0,018^*$, $p_{III-II} < 0,019^*$, $p_{IV-III} = 0,043^*$, $p_{V-II} < 0,001^*$				
Ca (2,2–2,65 нг/мл)	<i>Me</i> ($Q_1 - Q_3$)	2,35 (1,9–17,5)	2,3 (2,00–2,50)	2,2 (2,0–2,38)	2,34 (2,015–2,40)	2,021 (2,02–2,44)
	<i>p</i>	0,378				
Mg (0,77–1,33 ммоль/л)	<i>Me</i> ($Q_1 - Q_3$)	0,92 (0,56–57,75)	0,78 (0,58–0,95)	0,85 (0,73–0,98)	0,95 (0,79–1,01)	0,88 (0,71–0,97)
	<i>p</i>	0,46				
Fe (9,0–30,4 мкмоль/л)	<i>Me</i> ($Q_1 - Q_3$)	16,05 (12,73–98,75)	14,2 (11,2–17,1)	10,3 (7,8–12,65)	12,1 (9,8–16,7)	14,2 (10,6–17,2)
	<i>p</i>	< 0,001*, $p_{III-I} < 0,001^*$, $p_{IV-I} = 0,028^*$, $p_{III-II} < 0,022^*$, $p_{IV-III} = 0,043^*$, $p_{V-I} = 0,006$				

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

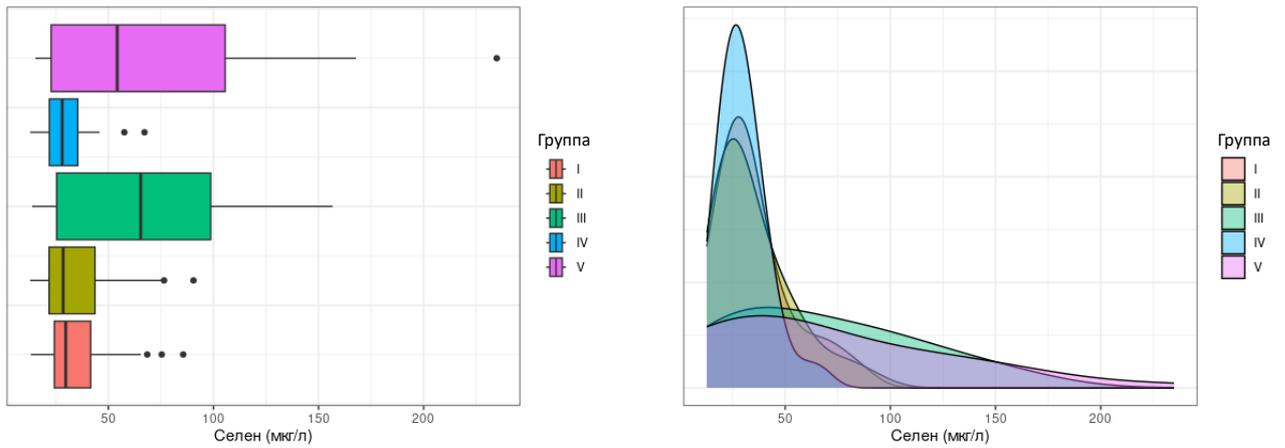
Рисунок 26 является графическим представлением рассматриваемых элементов. Под графиками представлено значение критерия Бартлетта на однородность дисперсии и значение критерия Краскелла–Уоллиса. Отметим, что если критерий Бартлетта значим ($p < 0,05$), то различия между группами достоверно значимы.

Учитывая довольно широкий коридор рекомендуемого референсного интервала нормы Se (23,0–190,0 мкг/л), во всех группах определены нормальные значения этого элемента. При этом уровень Se был достоверно ниже в группах пациенток с НБ и мертворождением по сравнению с группой с ФБ (Таблица 33). По медиане уровня 25(OH)D дефицит выявлен во всех группах, в том числе при ФБ. При этом показатель оказался значимо ниже у женщин с ПР, НБ и мертворождением.



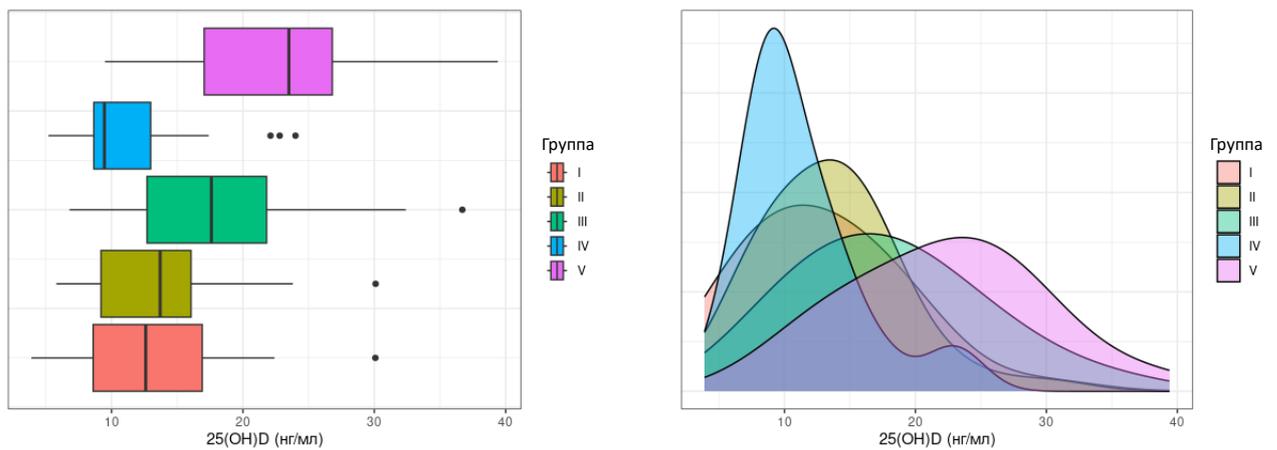
Значение статистики критерия Бартлетта для Zn: $K = 0,2$, $df = 4$, $p = 1$;
 Значение статистики критерия Краскелла–Уоллиса $32,7$, $df = 4$, $p < 0,05$

(a) – для уровня Zn



Значение статистики критерия Бартлетта для Se: $K = 114,9$, $df = 4$, $p < 0,05$;
 Значение статистики критерия Краскелла–Уоллиса $31,9$, $df = 4$, $p < 0,05$

(b) – для уровня Se

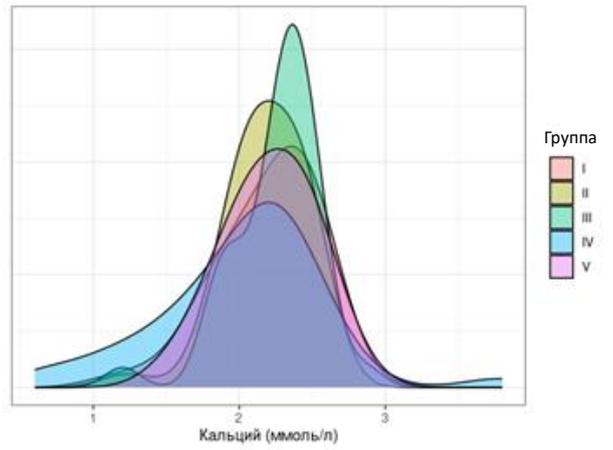
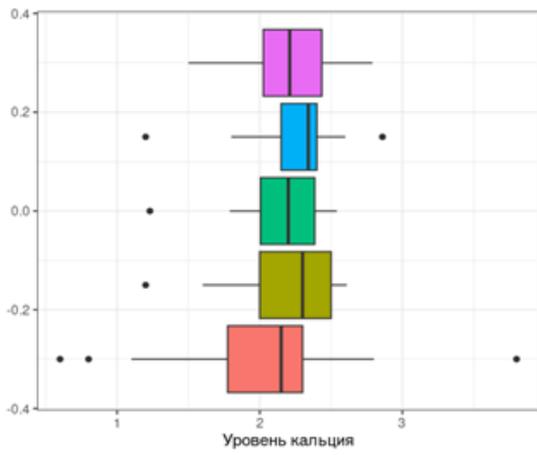


Значение статистики критерия Бартлетта для 25(OH)D: $K = 13$, $df = 4$, $p < 0,05$;
 Значение статистики критерия Краскелла–Уоллиса $53,8$, $df = 4$, $p < 0,05$

(c) – для уровня 25(OH)D

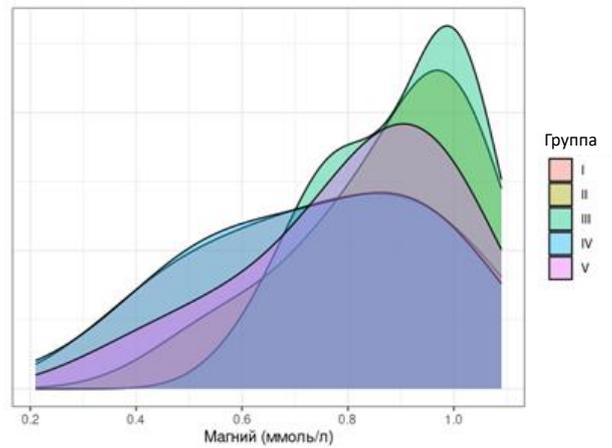
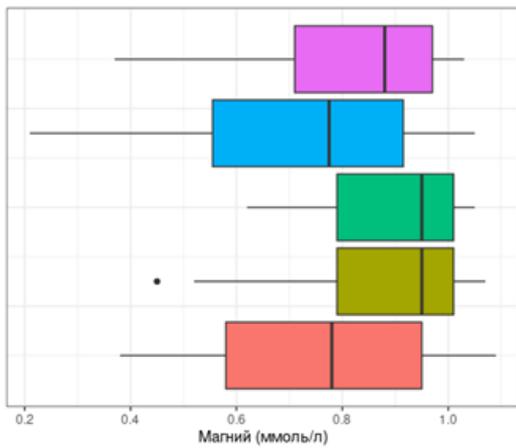
Рисунок 26 – Уровень элементов в изучаемых группах:

(a) – Zn, (b) – Se, (c) – 25(OH)D



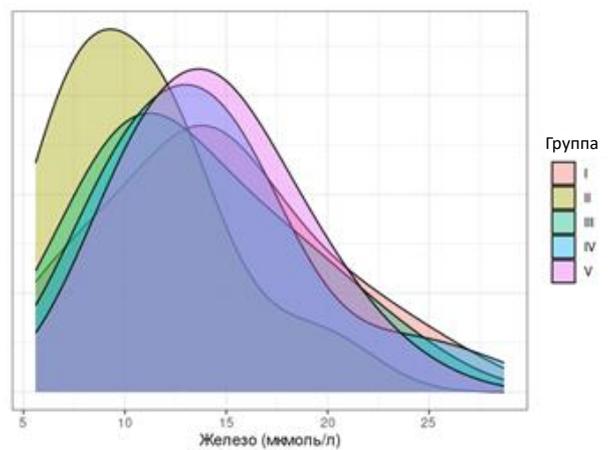
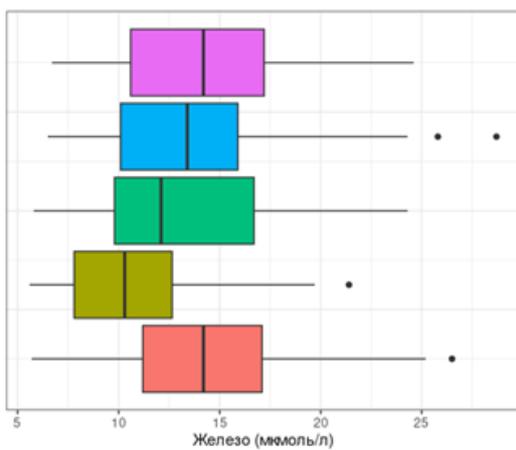
Значение статистики критерия Бартлетта для Ca: $K=32,1$, $df = 4$, $p < 0,05$;
 Значение статистики критерия Краскелла–Уоллиса $7,2$, $df = 4$, $p = 0,13$

(d) – для уровня Ca



Значение статистики критерия Бартлетта для Mg: $K=11,6$, $df = 4$, $p < 0,05$;
 Значение статистики критерия Краскелла–Уоллиса $17,3$, $df = 4$, $p < 0,05$

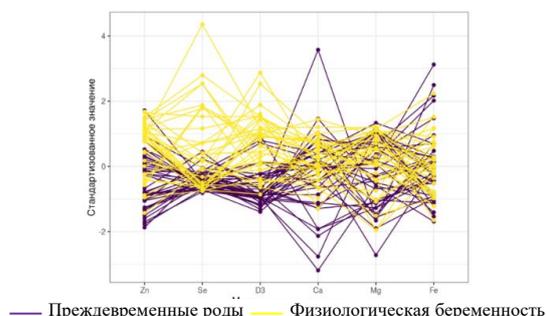
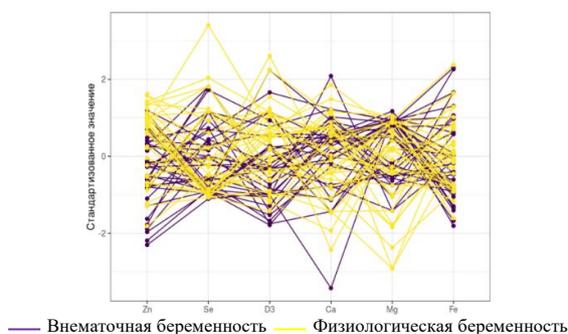
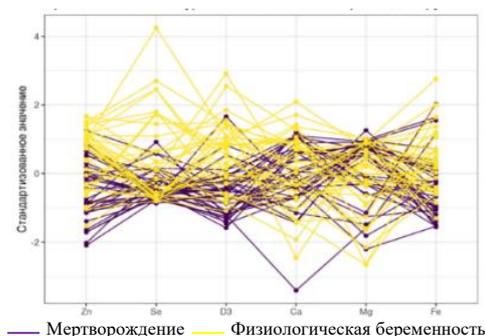
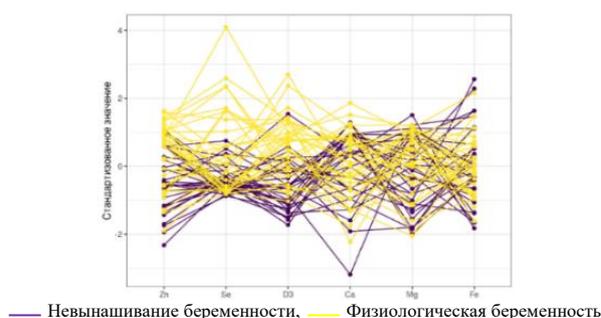
(e) – для уровня Mg



Значение статистики критерия Бартлетта для Fe: $K=5,1$, $df = 4$, $p = 0,3$;
 Значение статистики критерия Краскелла–Уоллиса $17,6$, $df = 4$, $p < 0,05$

(f) – для уровня Fe

Рисунок 26 – Окончание: (d) – Ca, (e) – Mg, (f) – Fe



Элемент	Стандартизированное значение фактора	<i>p</i>
Zn, мкмоль/л	3,70; 66,0 <i>df</i> *	< 0,01*
Se, мкг/л	3,41; 41,7 <i>df</i> *	< 0,01*
25(OH)D, нг/л	5,84; 64,9 <i>df</i> *	< 0,01*
Ca, нг/мл	0,17; 64,7 <i>df</i>	0,87
Mg, ммоль/л	1,20; 64,0 <i>df</i>	0,24
Fe, мкмоль/л	0,04; 59,3 <i>df</i>	0,96

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

a

Элемент	Стандартизированное значение фактора	<i>p</i>
Zn, мкмоль/л	5,30; 71,0 <i>df</i> *	< 0,01*
Se, мкг/л	3,47; 40,6 <i>df</i> *	< 0,01*
25(OH)D, нг/л	5,99; 60,2 <i>df</i> *	< 0,01*
Ca, нг/мл	0,37; 68,2 <i>df</i>	0,71
Mg, ммоль/л	-1,5; 67,8 <i>df</i>	0,15
Fe, мкмоль/л	3,85; 70,9 <i>df</i> *	< 0,01*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

б

Элемент	Стандартизированное значение фактора	<i>p</i>
Zn, мкмоль/л	3,72; 69,9 <i>df</i> *	< 0,01*
Se, мкг/л	0,09; 64,5 <i>df</i>	0,93
25(OH)D, нг/л	2,50; 69,8 <i>df</i> *	0,02*
Ca, нг/мл	-0,62; 69,7 <i>df</i>	0,54
Mg, ммоль/л	-2,11; 59,8 <i>df</i>	0,062
Fe, мкмоль/л	0,83; 68,9 <i>df</i>	0,41

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

в

Элемент	Стандартизированное значение фактора	<i>p</i>
Zn, мкмоль/л	5,78; 71,9 <i>df</i> *	< 0,01*
Se, мкг/л	4,06; 36,5 <i>df</i> *	< 0,01*
25(OH)D, нг/л	7,88; 55,3 <i>df</i> *	< 0,01*
Ca, нг/мл	1,81; 60,9 <i>df</i>	0,08
Mg, ммоль/л	1,56; 73,0 <i>df</i>	0,12
Fe, мкмоль/л	0,14; 72,4 <i>df</i>	0,89

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

г

Рисунок 27 – Диаграммы параллельных координат лабораторных элементного статуса для групп НБ (*a*), мертворождения (*б*), ВБ (*в*) и ПР (*г*)

Медианы сывороточных уровней Ca и Mg у пациенток из всех групп укладывались в рекомендуемые референсы, различий между группами не определено. Показатели сывороточного уровня Fe также вписывались в рекомендуемые нормативные интервалы во всех группах, однако у пациенток с мертворождением медиана статистически меньше, чем при ФБ ($p = 0,006$). Таким

образом, наиболее близкими по выявленным дефицитам оказались группы пациенток с ПР и НБ, что позволяет рассматривать потенциальную схожесть этиопатогенетических процессов в их формировании.

Выполнено сравнение стандартизированных значений сывороточного уровня изучаемых элементов отдельно по каждой группе ЭПРП, ПР в сравнении с ФБ с помощью диаграмм параллельных координат. В группе НБ достоверные различия установлены по уровню Zn, Se, 25(OH)D (Рисунок 27, а), в группе мертворождения – Zn, Se, 25(OH)D, Fe (Рисунок 27, б), в группе ВБ – Zn и 25(OH)D (Рисунок 27, в), в группе ПР – Zn, Se, 25(OH)D (Рисунок 27, г). Анализ показал, что в группах ПР и НБ стандартизированные значения Zn, Se, 25(OH)D статистически значимо ($p < 0,01$) отличаются от соответствующих значений при ФБ; при мертворождении различия с группой ФБ определены в отношении Zn, Se, 25(OH)D, Fe ($p < 0,01$); в группе ВБ достоверно значимые различия с ФБ получены по уровню Zn ($p < 0,01$), 25(OH)D ($p = 0,02$).

6.2. Влияние уровня элементов на риск ожирения

Проведен корреляционный анализ между уровнем изучаемых элементов и ИМТ на момент постановки на диспансерный учет. При изучении влияния уровня Zn на ИМТ определен значимый тип связи по шкале Чеддока ($\rho = -0,508$; $p < 0,001$). Наблюдаемая взаимосвязь ИМТ и Zn описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{ИМТ} = 0,333 \cdot X_{Zn} + 22,903$, т.е. при снижении уровня Zn на 1 мкмоль/л следует ожидать увеличение ИМТ на 0,333 кг/м² (Рисунок 28, а). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 4,0 % вариабельности факторов, оказывающих влияние на значение ИМТ.

Установлена высокая корреляционная связь между уровнем Se и ИМТ ($\rho = 0,003$; $p = -0,964$). Наблюдаемая взаимосвязь ИМТ и Se описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{ИМТ} = 0,075 \cdot X_{Se} + 22,353$, т.е. при снижении уровня Se на 1 мкг/л следует ожидать увеличение ИМТ на 0,075 кг/м² (Рисунок 28, б). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в

полученной модели учтено 5,0 % факторов, оказывающих влияние на значение ИМТ. Не установлено связи по влиянию уровня 25(OH)D ($\rho = -0,018$; $p = 0,804$), Ca ($\rho = 0,065$; $p = 0,382$), Fe ($\rho = 0,139$; $p = 0,061$), Mg ($\rho = 0,112$; $p = 0,131$) на ИМТ.

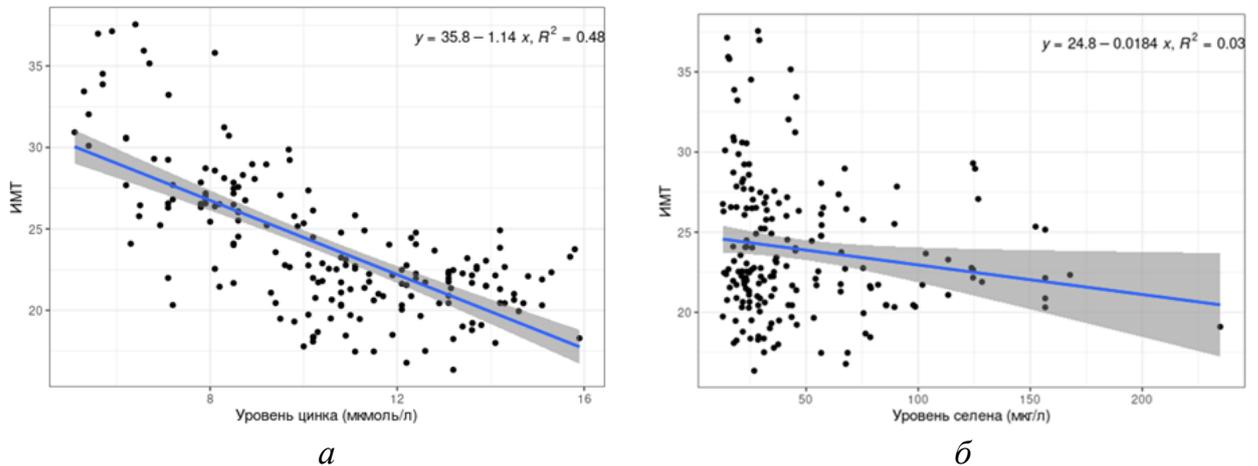


Рисунок 28 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь ИМТ и уровня Zn (а), Se (б)

Таким образом, установлена взаимосвязь между ИМТ и уровнем Zn и Se, что позволяет рассматривать дефицит этих элементов как фактор риска нарушения жирового обмена.

6.3. Результаты лабораторной оценки плацентарного ангиогенеза у пациенток с эмбриональными, плодовыми репродуктивными потерями и преждевременными родами

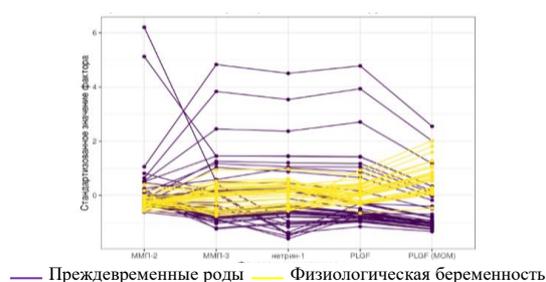
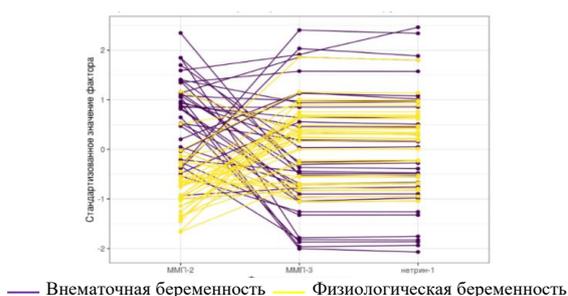
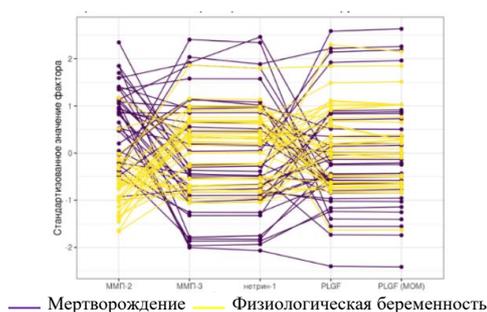
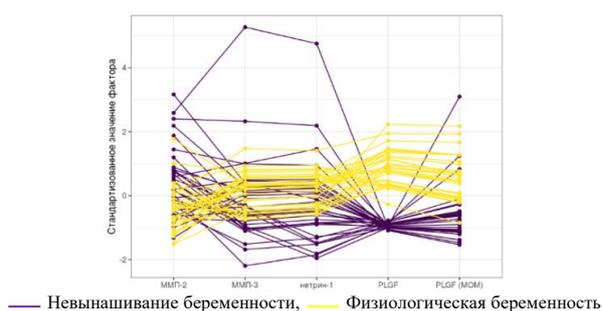
С целью оценки плацентарного ангиогенеза проведен анализ факторов, характеризующих его состояние, а именно: ММП-2, ММП-3, нетрин-1 и PLGF. По уровню ММП-2 достоверно значимые различия определены между группами ФБ и ПР, НБ и мертворождениями. Уровень ММП-3 и нетрина-1 оказались достоверно ниже в группе ВБ по сравнению с группой ФБ. Показатель PLGF верифицирован значимо меньше в группах ПР и НБ по сравнению с группой ФБ несмотря на то, что во всех группах медиана укладывалась в нормативные значения (Таблица 34).

Таблица 34 – Апостериорный анализ (тест Anova) сывороточных показателей факторов ангиогенеза в группах ЭПРП, ПР и ФБ

Фактор ангиогенеза, норма		Группа				
		I – НБ (n = 33)	II – мертворождение (n = 39)	III – ВБ (n = 37)	IV – ПР (n = 40)	V – ФБ (n = 35)
ММП-2 (нг/мл)	<i>Me (Q₁ – Q₃)</i>	17,16 (11,3–979,8)	14,05 (11,92–18,7)	17,1 (15,21–18,62)	9,16 (8,50–10,60)	11,01 (9,82–11,84)
	<i>p</i>	< 0,001*, <i>p</i> _{IV-I} < 0,001*, <i>p</i> _{I-V} < 0,001*, <i>p</i> _{IV-II} < 0,001*, <i>p</i> _{V-II} < 0,001*, <i>p</i> _{IV-III} < 0,001*, <i>p</i> _{II-III} < 0,001*				
ММП-3 (нг/мл)	<i>Me (Q₁ – Q₃)</i>	266,05 (163–884)	198,6 (121,8–645,9)	217,1 (162,6–282,9)	121,80 (99,2–136,9)	233,3 (177,9–256,55)
	<i>p</i>	< 0,001*, <i>p</i> _{IV-I} < 0,001*, <i>p</i> _{IV-II} < 0,001*, <i>p</i> _{IV-III} < 0,001*				
Нетрин-1 (пг/мл)	<i>Me (Q₁ – Q₃)</i>	295,25 (156,3–884)	198,6 (121,8–645,9)	217,1 (162,6–282,9)	121,8 (99,2–136,9)	233,40 (178–256,7)
	<i>p</i>	< 0,001*, <i>p</i> _{IV-I} < 0,001*, <i>p</i> _{IV-II} < 0,001*, <i>p</i> _{IV-III} < 0,001*				
PLGF (МоМ)	<i>Me (Q₁ – Q₃)</i>	0,46 (0,16–8)	0,71 (0,64–0,9)	-	0,41 (0,29–1,06)	0,88 (0,66–1,06)
	<i>p</i>	< 0,001*, <i>p</i> _{V-I} = 0,013*, <i>p</i> _{III-II} < 0,001*, <i>p</i> _{V-II} < 0,001*				

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Далее проведен анализ стандартизованных значений факторов ангиогенеза для групп ЭПП и ПР в сравнении с группой ФБ. Каждая ломаная линия на графиках соединяет значения факторов ангиогенеза для отдельной пациентки. Около графика представлены стандартизированные значения и соответствующие p -значения для гипотезы о равенстве средних значений факторов ангиогенеза в группах ЭПП/ ПР и ФБ. В группе НБ различия с ФБ получены в отношении ММП-2, ММП-3, PLGF (Рисунок 29, а).



Фактор ангиогенеза	Стандартизованное значение фактора	p
ММП-2	-4,1; 50,7 df^*	< 0,01*
ММП-3	3,65; 52,8 df^*	< 0,01*
Нетрин-1	4,10; 45,4 df	0,367
PLGF	18,6; 34,6 df^*	< 0,01*
PLGF (MoM)	5,67; 53,6 df^*	< 0,01*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

а

Фактор ангиогенеза	Стандартизованное значение фактора	p
ММП-2	-9,36; 62,1 df^*	< 0,01
ММП-3	1,41; 63,1 df	0,16
Нетрин-1	1,36; 62,1 df	0,18
PLGF	1,82; 69,9 df	0,07
PLGF (MoM)	1,72; 69,7 df	0,09

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

б

Фактор ангиогенеза	Стандартизованное значение фактора	p
ММП-2, нг/мл	2,29; 66,8 df^*	0,02
ММП-3, нг/мл	11,3; 51,6 df^*	< 0,01
Нетрин-1, пг/мл	11,2; 52,6 df^*	< 0,01
PLGF, пг/мл	NA	
PLGF (MoM)	NA	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

в

Фактор ангиогенеза	Стандартизованное значение фактора	p
ММП-2, нг/мл	-2,43; 54,2 df^*	0,02
ММП-3, нг/мл	1,74; 54,9 df	0,09
Нетрин-1, пг/мл	3,28; 49,3 df	0,318
PLGF, пг/мл	4,14; 52,6 df^*	< 0,01
PLGF (MoM)	12,9; 62,0 df^*	< 0,01

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

г

Рисунок 29 – Диаграммы параллельных координат факторов ангиогенеза для групп НБ (а), мертворождения (б), ВБ (в) и ПР (г)

Мертворождения отличались от ФБ только в отношении ММП-2 (Рисунок 29, б). Сравнение пары ВБ – ФБ показало отличия по ММП-2, ММП-3, нетрину-1 (Рисунок 29, в). В паре ПР – ФБ различались показатели ММП-2 и PLGF (Рисунок 29, г).

6.4. Влияние элементного статуса на экспрессию факторов ангиогенеза

Учитывая тот факт, что получены достоверно значимые результаты при изучении уровня факторов плацентарного ангиогенеза у пациенток с ЭПРП и ПР по сравнению с ФБ (см. п. 6.3), решено изучить возможную взаимосвязь между уровнем изучаемых элементов и факторами плацентарного ангиогенеза. С этой целью выполнен корреляционный анализ (Таблица 35). На Рисунке 30 представлены корреляционные связи между элементами и факторами ангиогенеза. Число в клетке отражает коэффициент корреляции.

Таблица 35 – Результаты ранговой корреляции влияния элементов на факторы ангиогенеза

Фактор ангиогенеза		Элемент					
		Zn, мкмоль/л	Se, мкг/л	25(OH)D, нг/л	Ca, нг/л	Mg, ммоль/л	Fe, мкмоль/д
ММП-2, нг/мл	ρ	0,041	0,057	-0,153	0,116	0,087	0,176
	p	0,581	0,440	0,038*	0,117	0,242	0,017*
	Теснота связи по шкале Чеддока	Нет связи	Нет связи	Слабая	Слабая	Нет связи	Слабая
ММП-3, нг/мл	ρ	0,265	0,087	-0,052	-0,006	0,038	0,132
	p	< 0,001*	0,238	0,479	0,934	0,610	0,073
	Теснота связи по шкале Чеддока	Слабая	Нет связи	Нет связи	Нет связи	Нет связи	Нет связи
Нетрин-1, нг/мл	ρ	0,28	0,118	0,004	0,027	0,112	0,149
	p	< 0,001*	0,111	0,960	0,712	0,131	0,044*
	Теснота связи по шкале Чеддока	Слабая	Слабая	Нет связи	Нет связи	Слабая	Слабая
PLGF, МоМ	ρ	0,297	0,236	0,276	0,318	0,303	0,296
	p	< 0,001*	0,004*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
	Теснота связи по шкале Чеддока	Слабая	Слабая	Слабая	Умеренная	Умеренная	Слабая

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Между уровнем Zn и ММП-3 установлена прямая, статистически значимая корреляционная связь слабой тесноты по шкале Чеддока ($\rho = 0,265$; $p < 0,001$), которая описывается уравнением парной линейной регрессии $Y_{\text{ММП-3}} = 28,026 \times X_{\text{Zn}} + 143,995$, т.е. при увеличении уровня Zn на 1 мкмоль/л следует ожидать увеличение ММП-3 на 28,026 нг/мл (Рисунок 31). Полученная модель объясняет 16,8 % наблюдаемой дисперсии ММП-3.

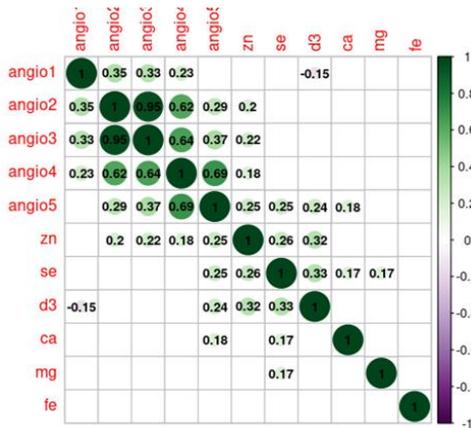


Рисунок 30 – Корреляционные связи между элементами и факторами ангиогенеза

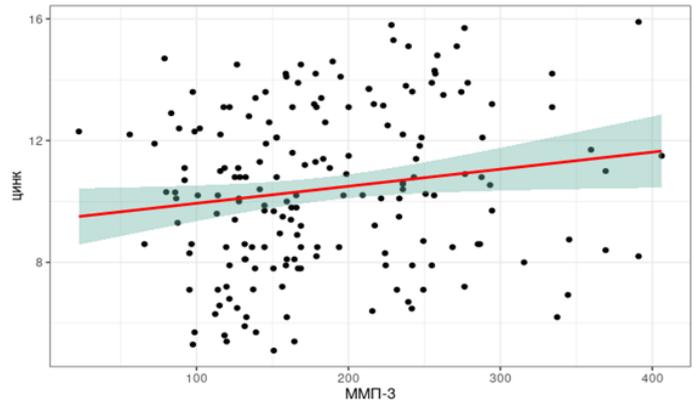


Рисунок 31 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь ММП-3 и Zn

Между Zn и нетрином-1 определена прямая, статистически значимая корреляционная связь слабой тесноты связи по шкале Чеддока ($\rho = 0,28$; $p < 0,001$), которая описывается уравнением парной линейной регрессии $Y_{\text{нетрин-1}} = 24,326 \cdot X_{\text{Zn}} + 92,568$, т.е. при снижении уровня Zn на 1 мкмоль/л следует ожидать снижение нетрина-1 на 24,326 пг/мл (Рисунок 32). Полученная модель объясняет 26,5% наблюдаемой дисперсии нетрин-1.

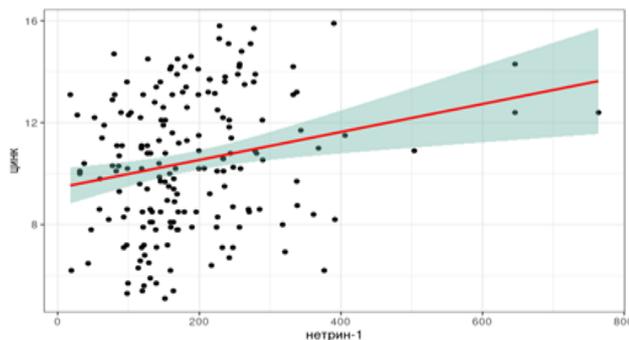


Рисунок 32 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь нетрина-1 и Zn

Между уровнем Zn и PLGF отмечается прямая, статистически значимая корреляционная связь слабой тесноты по шкале Чеддока ($\rho = 0,297$; $p < 0,001$), которая описывается уравнением парной линейной регрессии $Y_{PLGF (MOM)} = 0,491 \cdot X_{Zn} - 4,403$, т.е. при снижении Zn на 1 мкмоль/л следует ожидать снижение PLGF на 0,491 MOM (Рисунок 33). Полученная модель объясняет 44,1% наблюдаемой дисперсии.

По результатам анализа взаимосвязи уровня Se и факторов ангиогенеза достоверно значимое влияние определено только в отношении PLGF (см. Таблицу 36), определена прямая корреляционная связь ($\rho = 0,236$; $p = 0,004$) слабой тесноты по шкале Чеддока (Рисунок 34), которая описывается уравнением парной линейной регрессии $Y_{PLGF (MOM)} = 0,056 \cdot X_{Se} - 0,896$, т.е. при увеличении Se на 1 мкг/л следует ожидать увеличение PLGF на 0,056 МоМ. Полученная модель объясняет 13,8 % наблюдаемой дисперсии PLGF.

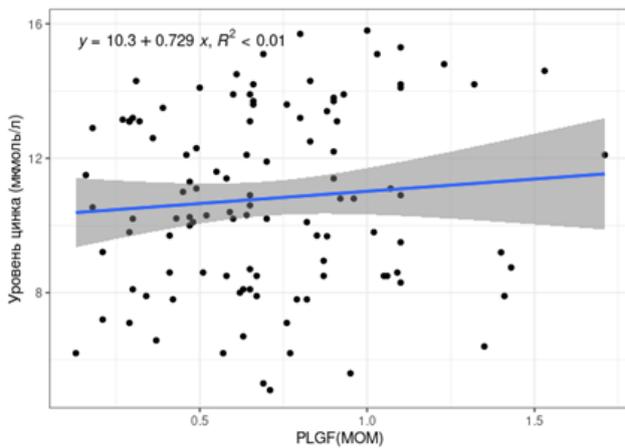


Рисунок 33 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь PLGF и Zn

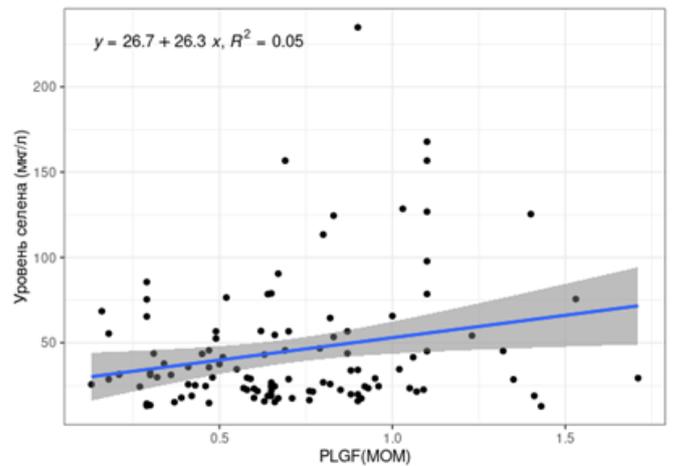


Рисунок 34 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость PLGF от уровня Se

Между 25(OH)D и ММП-2 установлена обратная статистически значимая корреляционная связь слабой тесноты по шкале Чеддока ($\rho = -0,153$, $p = 0,038$), которая описывается уравнением парной линейной регрессии $Y_{ММП-2} = 7,426 \cdot X_{25(OH)D} + 37,271$, т.е. при снижении уровня 25(OH)D на 1 нг/мл следует ожидать увеличение ММП-2 на 7,426 нг/мл (Рисунок 35). Полученная модель объясняет 13,1 % наблюдаемой дисперсии ММП-2.

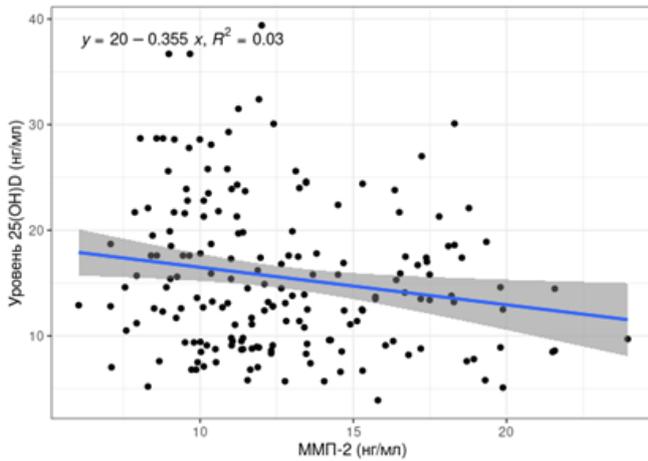


Рисунок 35 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь ММП-2 и уровня 25(OH)D

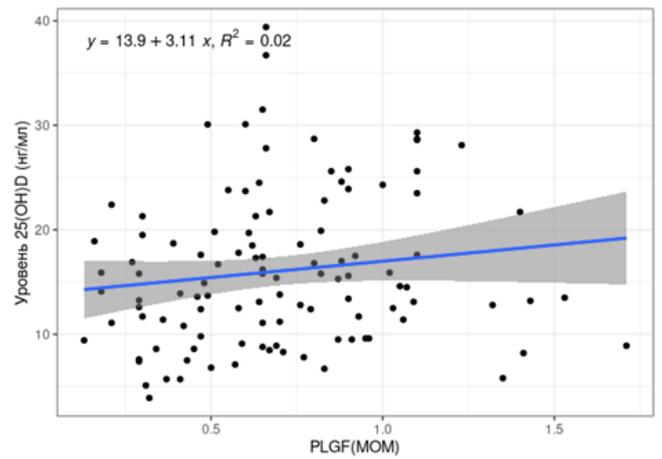


Рисунок 36 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь PLGF и уровня 25(OH)D

Между 25(OH)D и PLGF установлена прямая статистически значимая корреляционная связь слабой силы по шкале Чеддока ($\rho = 0,276$; $p < 0,001$), которая описывается уравнением парной линейной регрессии $Y_{PLGF(MOM)} = 0,224 \cdot X_{25(OH)D} - 1,353$, т.е. при снижении уровня 25(OH)D на 1 нг/мл следует ожидать снижение PLGF на 0,224 МоМ (Рисунок 36). Полученная модель объясняет 13,0% наблюдаемой дисперсии.

Между уровнем Са и PLGF установлена прямая, статистически значимая корреляционная связь умеренной тесноты по шкале Чеддока ($\rho = 0,318$; $p < 0,001$), которая описывается уравнением парной линейной регрессии $Y_{PLGF(MOM)} = 0,566 \cdot X_{Ca} + 0,518$, т.е. при увеличении уровня Са на 1 ммоль/л следует ожидать увеличение PLGF на 0,566 МоМ (Рисунок 37). Полученная модель объясняет 27,2% наблюдаемой дисперсии PLGF.

Между уровнем Mg и PLGF установлена прямая, статистически значимая связь умеренной тесноты по шкале Чеддока ($\rho = 0,303$; $p < 0,001$), которая описывается уравнением парной линейной регрессии $Y_{PLGF(MOM)} = 0,412 \cdot X_{Mg} + 0,472$, т.е. при увеличении Mg на 1 ммоль/л следует ожидать увеличение PLGF на 0,412 MOM (Рисунок 38). Полученная модель объясняет 32,6 % наблюдаемой дисперсии PLGF.

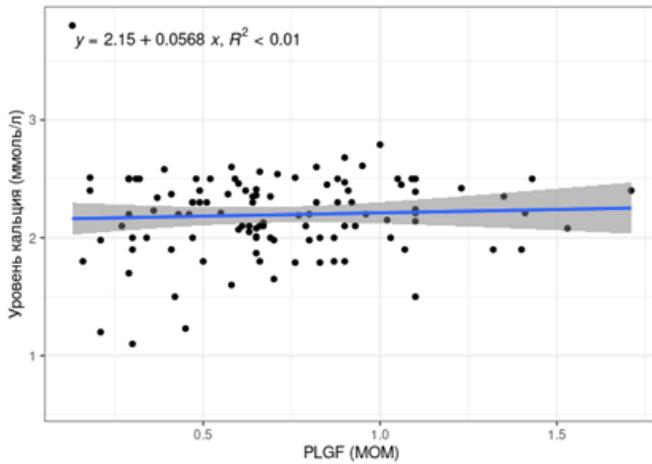


Рисунок 37 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь PLGF и уровня Ca

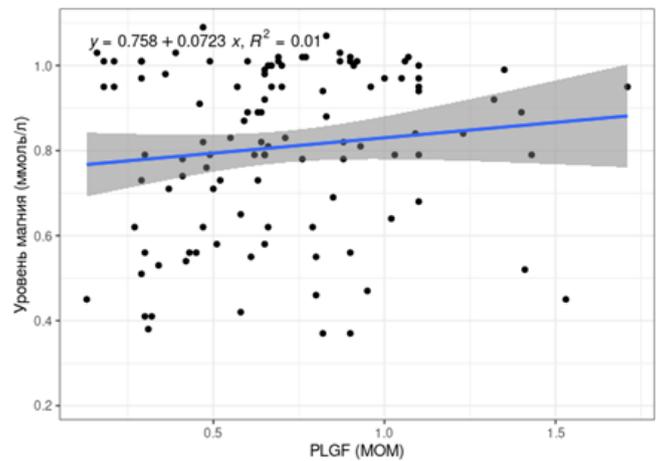


Рисунок 38 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь PLGF и уровня Mg

Fe оказалось единственным элементом, дефицит которого влиял на все изучаемые факторы ангиогенеза, кроме ММП-3 (см. Таблицу 36). Между уровнем Fe и ММП-2 установлена прямая, статистически значимая связь слабой тесноты по шкале Чеддока ($\rho = 0,176$; $p = 0,017$), которая описывается уравнением парной линейной регрессии $Y_{\text{ММП-2}} = 6,908 \cdot X_{\text{Fe}} + 34,033$, т.е. при увеличении уровня Fe на 1 мкмоль/л следует ожидать увеличение ММП-2 на 6,908 нг/мл (Рисунок 39). Полученная модель объясняет 26,8% наблюдаемой дисперсии ММП-2.

Между уровнем Fe и нетрином-1 установлена прямая корреляционная связь слабой тесноты по шкале Чеддока ($\rho = 0,149$; $p = 0,044$), которая описывается уравнением парной линейной регрессии $Y_{\text{нетрин-1}} = 9,569 \cdot X_{\text{Fe}} + 229,382$, т.е. при увеличении Fe на 1 мкмоль/л следует ожидать увеличение нетрина-1 на 9,569 пг/мл (Рисунок 40). Полученная модель объясняет 15,8% наблюдаемой дисперсии нетрина-1.

Между Fe и PLGF установлена прямая корреляционная связь слабой тесноты по шкале Чеддока ($\rho = 0,296$; $p < 0,001$), которая описывается уравнением парной линейной регрессии $Y_{\text{PLGF (MOM)}} = 0,175 \cdot X_{\text{Fe}} - 1,148$, т.е. при снижении уровня Fe на 1 мкмоль/л следует ожидать снижение PLGF на 0,175 МоМ (Рисунок 41). Полученная модель объясняет 21,6 % наблюдаемой дисперсии PLGF.

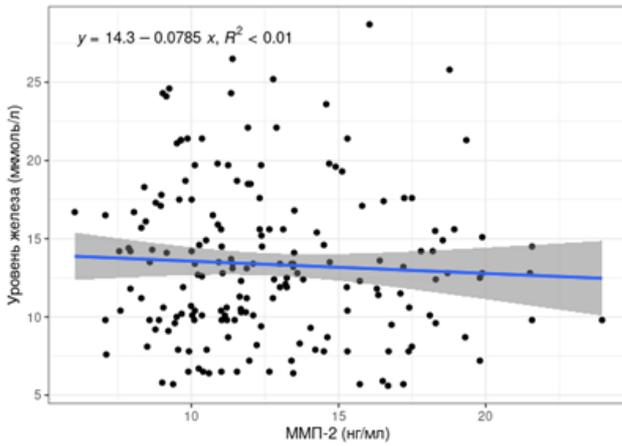


Рисунок 39 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь ММП-2 и уровня Fe

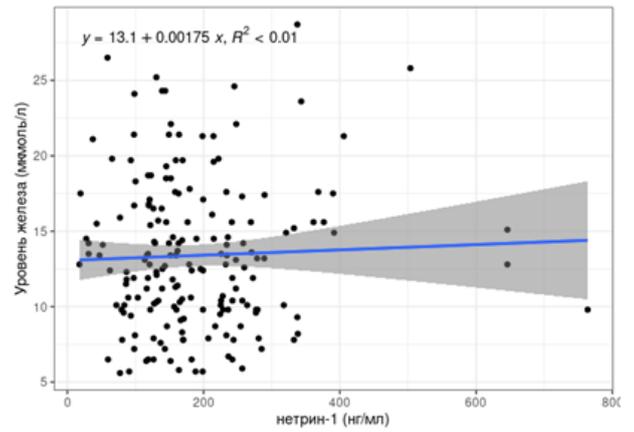


Рисунок 40 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь нетрина-1 и уровня Fe

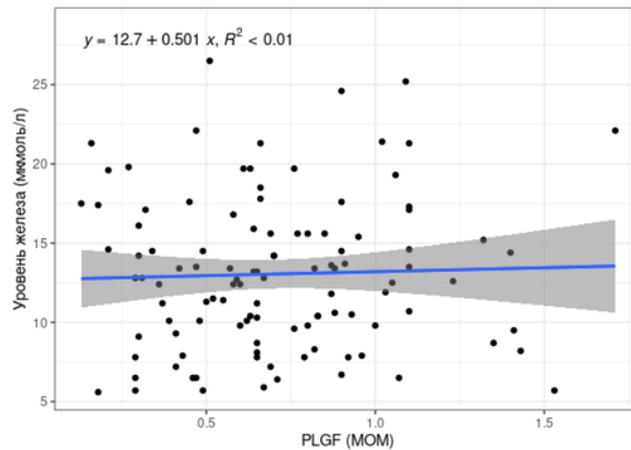


Рисунок 41 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь PLGF и уровня Fe

Таким образом, впервые установлена взаимосвязь между уровнем элементов и факторами плацентарного ангиогенеза: определено достоверное влияние 25(OH)D и Fe на уровень ММП-2; уровня Zn – на синтез ММП-3; Zn и Fe – на нетрин-1; Zn, Se, 25(OH)D, Ca, Mg и Fe – на PLGF.

6.5. Особенности элементного статуса и плацентарного ангиогенеза у пациенток с эмбриональными, плодовыми репродуктивными потерями и преждевременными родами

С учетом полученных собственных данных и сведений из литературы о вкладе элементных дефицитов (Zn, Se, 25(OH)D, Ca, Mg, Fe), клинико-anamnestических факторов и уровня факторов плацентарного ангиогенеза (ММП-2,

ММП-2, нетрин-1 и PLGF) в генез ЭПРП и ПР следующим этапом исследования проведен корреляционный анализ с целью определения пороговых значений сывороточных значений факторов ангиогенеза и элементов при реализации ЭПРП или ПР, а также выполнен расчет прогностической модели для каждой группы ЭПРП и ПР с включением достоверно значимых параметров.

Проведен ROC-анализ влияния количественных показателей сывороточного уровня факторов ангиогенеза и элементов на риск НБ, по результатам которого определена связь НБ с уровнем ММП-2, PLGF, Zn, Se и 25(OH)D (Таблица 36).

Таблица 36 – Результаты ROC-анализа количественных показателей факторов ангиогенеза и элементов на риск НБ

Показатель	Площадь под ROC-кривой	95% ДИ	<i>P</i>	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	Пороговое значение в точке cut-off
ММП-2	0,798 ± 0,055	0,69–0,905	< 0,001*	94,3	60,6	13,50
ММП-3	0,531 ± 0,070	0,393–0,669	0,663	100,0	30,3	144,7
Нетрин-1	0,564 ± 0,070	0,427–0,700	0,367	100,0	33,3	144,9
PLGF	0,910 ± 0,037	0,839–0,982	< 0,001*	97,1	87,9	0,6
Zn	0,748 ± 0,059	0,631–0,864	< 0,001*	57,1	93,9	13,5
Se	0,653 ± 0,066	0,523–0,783	0,030*	51,4	84,8	54,2
25(OH)D	0,839 ± 0,049	0,743–0,934	< 0,001*	62,9	90,9	19,9
Ca	0,510 ± 0,071	0,372–0,648	0,888	82,9	30,3	2,5
Mg	0,573 ± 0,070	0,436–0,709	0,302	68,6	51,5	0,79
Fe	0,512 ± 0,071	0,374–0,650	0,864	94,3	21,2	9,8

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$.

Рассмотрим подробнее варианты, продемонстрировавшие статистическую значимость. При оценке вероятности выявления НБ от уровня ММП-2 площадь под ROC-кривой составила $0,798 \pm 0,055$ (95 % ДИ: 0,691–0,905) (Рисунок 42), при этом пороговое значение уровня ММП-2 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, определено в 13,5 нг/мл, т.е. НБ прогнозировали при значении ММП-2 ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 94,3 и 60,6 % соответственно.

Также определена достоверная связь НБ с уровнем PLGF ($p < 0,001$). При оценке вероятности выявления случаев НБ площадь под ROC-кривой составила $0,910 \pm 0,037$ (95 % ДИ: 0,839–0,982) (Рисунок 43). Пороговое значение уровня PLGF в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса

Юдена, составило 0,6 МоМ, т.е. НБ прогнозировалось при значении уровня PLGF ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 97,1 и 87,9 % соответственно.

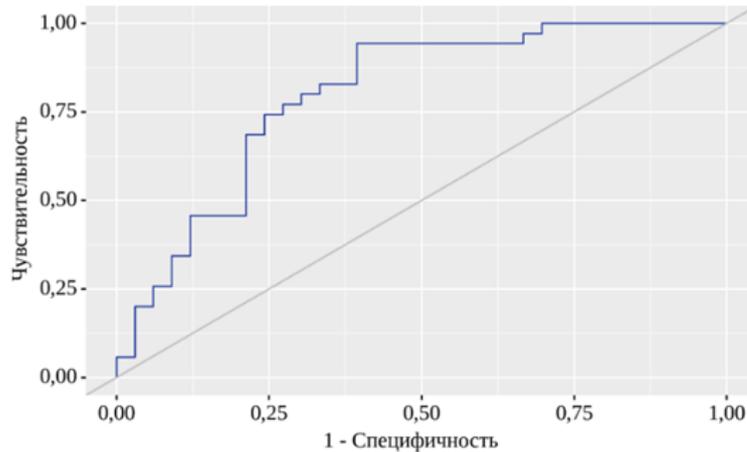


Рисунок 42 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь НБ и уровня ММП-2

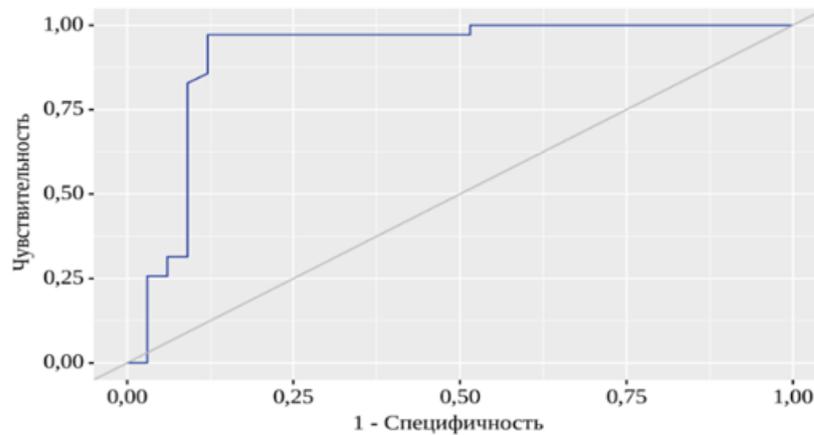


Рисунок 43 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь НБ и уровня PLGF

Далее проведен анализ по определению взаимосвязи уровня элементов и НБ. При оценке зависимости НБ от уровня Zn определено, что площадь под ROC-кривой составила $0,748 \pm 0,059$ (95 % ДИ: 0,631–0,864) (Рисунок 44). Пороговое значение уровня Zn в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, – 13,5 мкмоль/л, т.е. НБ прогнозировали при значении уровня Zn ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 57,1 и 93,9 % соответственно.

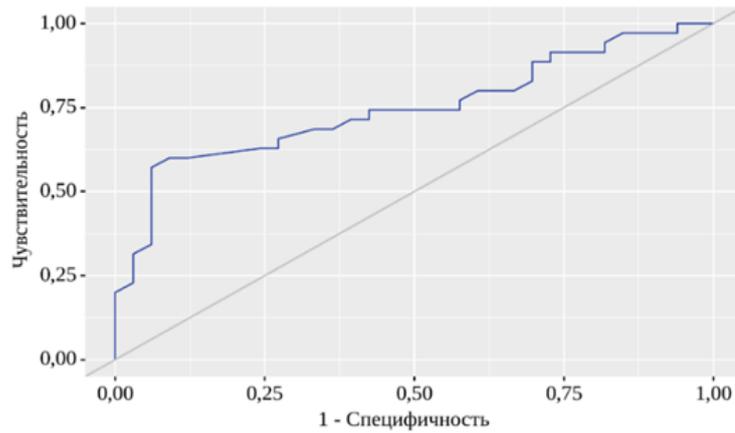


Рисунок 44 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь НБ и уровня Zn

При оценке вероятности выявления НБ в зависимости от уровня Se площадь под ROC-кривой составила $0,653 \pm 0,066$ (95 % ДИ: 0,523–0,783) (Рисунок 45). Пороговое значение уровня Se в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, – 54,2 мкг/л, т.е. НБ прогнозировали при значении ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 51,4 и 84,8 % соответственно.

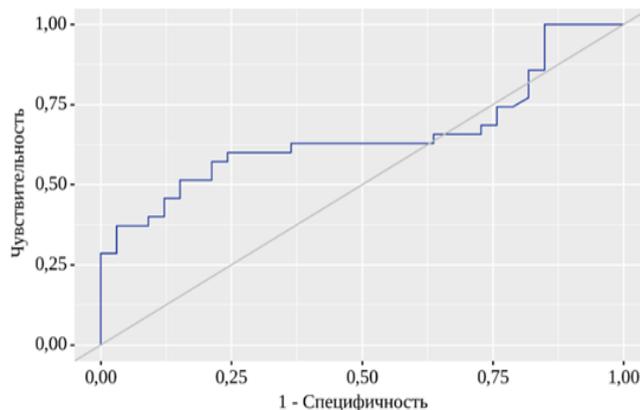


Рисунок 45 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь НБ и уровня Se

При оценке вероятности выявления НБ в зависимости от уровня 25(OH)D площадь под ROC-кривой составила $0,839 \pm 0,049$ (95 % ДИ: 0,743–0,934) (Рисунок 46). Пороговое значение уровня витамина 25(OH)D в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 19,9 нг/мл, т.е. НБ прогнозировали при значении ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 62,9 и 90,9 % соответственно.

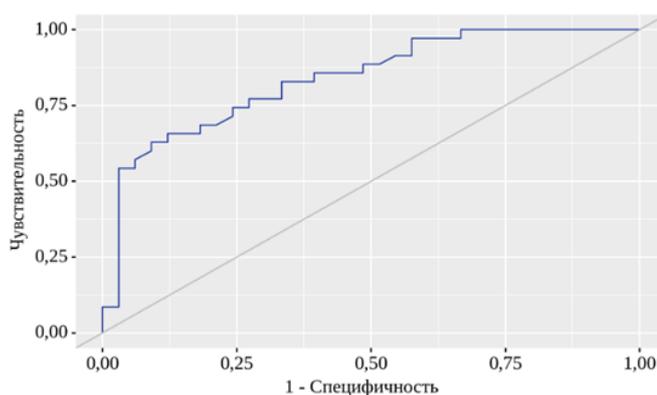


Рисунок 46– ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь НБ и уровня 25(OH)D

Таким образом, впервые верифицированы пороговые значения сывороточного уровня элементов и факторов ангиогенеза, ниже значения которых увеличиваются риски НБ (ММП-2 = 13,5 нг/мл, PLGF = 0,6 МоМ, Zn = 13,5 мкмоль/л, Se = 0,03 мкг/л и 25(OH)D = 19,9 нг/мл, $p < 0,001$).

Проведен ROC-анализ влияния количественных показателей сывороточного уровня факторов ангиогенеза и элементов на риск мертворождения, по результатам которого определена связь с уровнем ММП-2, Zn, Se и 25(OH)D и Fe (Таблица 37).

Таблица 37 – Результаты ROC-анализа количественных показателей факторов ангиогенеза и элементов на риск мертворождения

Показатель	Площадь под ROC-кривой	95% ДИ	p	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	Пороговое значение в точке cut-off
ММП-2	0,933 ± 0,030	0,873–0,992	< 0,001*	94,3	82,1	13,68
ММП-3	0,505 ± 0,068	0,372–0,637	0,944	71,4	46,2	194,8
Нетрин-1	0,504 ± 0,068	0,371–0,637	0,953	71,4	46,2	198,4
PLGF	0,622 ± 0,065	0,494–0,751	0,070	65,7	61,5	0,8
Zn	0,811 ± 0,051	0,711–0,912	< 0,001*	62,9	89,7	13,1
Se	0,652 ± 0,064	0,526–0,778	0,025*	51,4	84,6	54,2
25(OH)D	0,836 ± 0,048	0,741–0,930	< 0,001*	68,6	92,3	18,7
Ca	0,525 ± 0,068	0,392–0,657	0,713	14,3	100,0	2,56
Mg	0,607 ± 0,066	0,479–0,735	0,113	68,6	53,8	0,95
Fe	0,756 ± 0,057	0,644–0,868	< 0,001*	68,6	74,4	12,6

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$.

Анализ вероятности выявления мертворождения в зависимости от уровня ММП-2 (Рисунок 47) площадь под ROC-кривой составила $0,933 \pm 0,030$ (95 % ДИ:

0,873–0,992). Пороговое значение уровня ММП-2 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, определено в 13,68 нг/мл. Мертворождение прогнозировалось при значении ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 94,3 и 82,1 % соответственно.

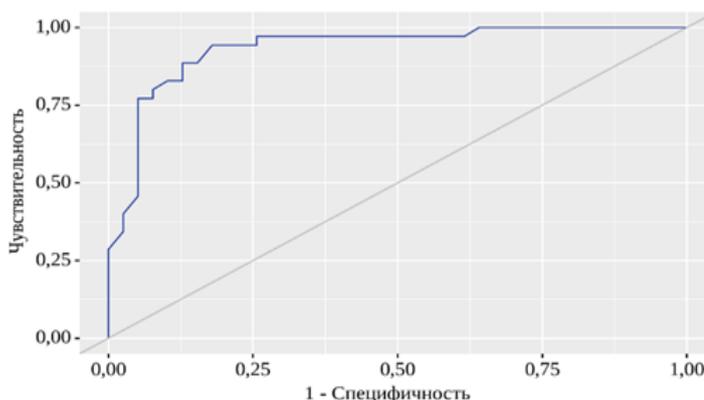


Рисунок 47 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь мертворождения и уровня ММП-2

Определено пороговое значение уровня Zn, ассоциирующееся с повышением риска мертворождения, оно составило 13,1 мкмоль/л, т.е. мертворождение прогнозировали при значении Zn ниже данной величины (Рисунок 48), площадь под ROC-кривой $0,811 \pm 0,051$ (95 % ДИ: 0,711–0,912). Чувствительность и специфичность модели составили 62,9 и 89,7 % соответственно.

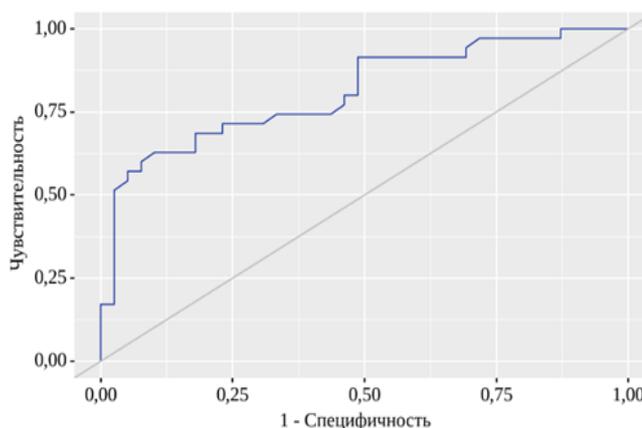


Рисунок 48 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь мертворождения и уровня Zn

При оценке вероятности мертворождения в зависимости от уровня Se площадь под ROC-кривой составила $0,652 \pm 0,064$ (95 % ДИ: 0,526–0,778) (Рисунок 49).

Пороговое значение уровня Se в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 54,2 мкг/л, т.е. мертворождение прогнозировали при значении уровня Se ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 51,4 и 84,6 % соответственно.

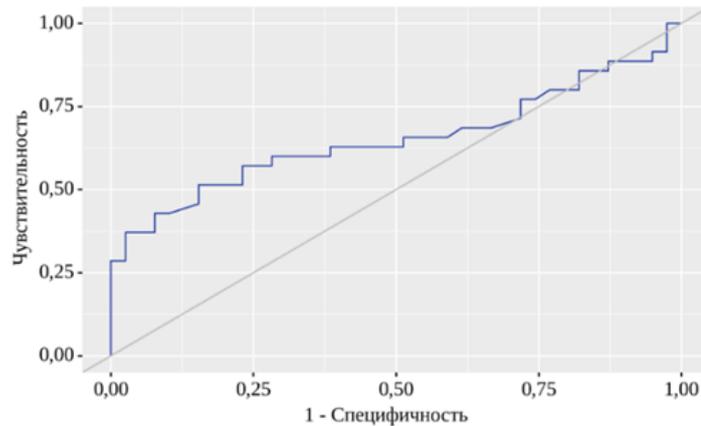


Рисунок 49 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь мертворождения и уровня Se

Уровень 25(OH)D также имеет достоверно значимое влияние на риск мертворождения (Рисунок 50). Площадь под ROC-кривой составила $0,836 \pm 0,048$ (95 % ДИ: 741–0,930), пороговое значение показателя в точке cut-off составило 18,7 нг/мл, т.е. мертворождение прогнозировали при значении уровня 25(OH)D ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 68,6 и 92,3 % соответственно.

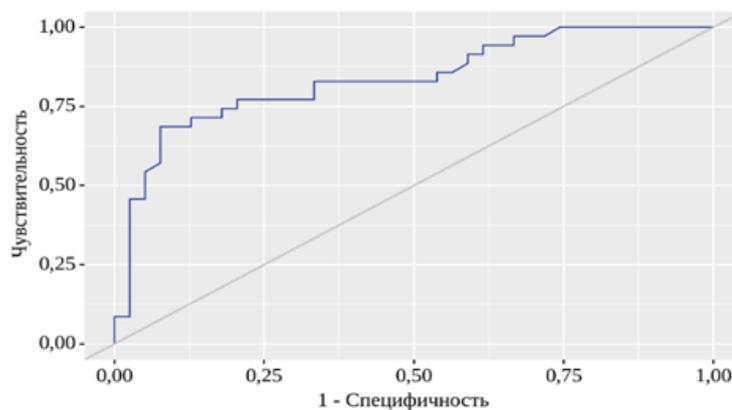


Рисунок 50 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь мертворождения и уровня 25(OH)D

При оценке вероятности выявления мертворождения в зависимости от уровня Fe площадь под ROC-кривой составила $0,756 \pm 0,057$ (95 % ДИ: 0,644–0,868) (Рисунок 51). Пороговое значение уровня Fe в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 12,6 мкмоль/л, т.е. мертворождение прогнозировали при значении показателя ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 68,6 и 74,4 % соответственно.

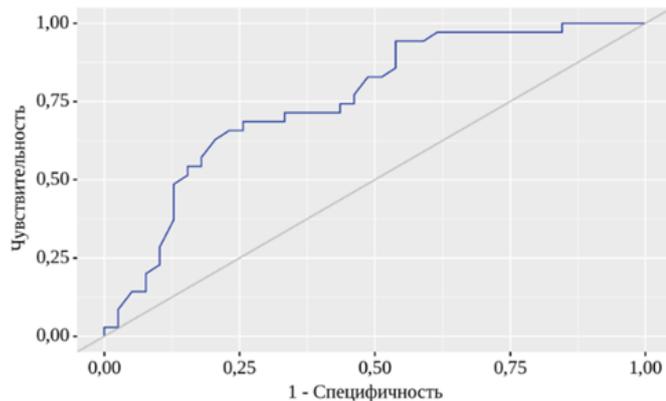


Рисунок 51 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь мертворождения и уровня Fe

Таким образом, впервые верифицированы пороговые значения сывороточного уровня элементов и факторов ангиогенеза, показатели ниже которых ассоциируются с повышением риска мертворождения: ММП-2 = 13,68 нг/мл, Zn = 13,1 мкмоль/л, Se = 54,2 мкг/л, Fe = 12,6 мкмоль/л и 25(OH)D = 18,7 нг/мл, $p < 0,05$.

Проведен ROC-анализ влияния количественных показателей сывороточного уровня факторов ангиогенеза и элементов на риск ВБ, по результатам которого определена достоверная связь ВБ с уровнем ММП-2, ММП-3, нетрином-1, Zn, и 25(OH)D (Таблица 38). Рассмотрим эти варианты подробнее.

В результате проведения анализа вероятности выявления ВБ в зависимости от уровня ММП-2 определено пороговое значение уровня ММП-2 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена – 10,12 нг/мл, т.е. ВБ прогнозировали при значении ниже данной величины, площадь под ROC-кривой составила $0,708 \pm 0,061$ (95 % ДИ: 0,588–0,828) (Рисунок 52). Чувствительность и специфичность модели составили 71,4 и 73,0 % соответственно.

Таблица 38 – Результаты ROC-анализа количественных показателей факторов ангиогенеза и элементов на риск ВБ

Показатель	Площадь под ROC-кривой	95% ДИ	<i>P</i>	Чувствительность (<i>Se</i>), %	Специфичность (<i>Sp</i>), %	Пороговое значение в точке cut-off
ММП-2	0,708 ± 0,061	0,588–0,828	0,002*	71,4	73,0	10,12
ММП-3	0,979 ± 0,018	0,945–1,00	< 0,001*	88,6	97,3	163,1
Нетрин-1	0,978 ± 0,018	0,943–1,000	< 0,001*	91,4	91,9	159,2
PLGF	–	–	–	–	–	–
Zn	0,738 ± 0,059	0,622–0,854	< 0,001*	62,9	86,5	13,1
Se	0,536 ± 0,068	0,402–0,669	0,604	25,7	89,2	22,8
25(OH)D	0,642 ± 0,065	0,514–0,770	0,038*	54,3	75,7	22,8
Ca	0,549 ± 0,068	0,416–0,683	0,471	45,7	75,7	2,15
Mg	0,628 ± 0,066	0,499–0,756	0,062	77,1	45,9	0,98
Fe	0,577 ± 0,068	0,444–0,709	0,411	68,6	51,4	12,6

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$.

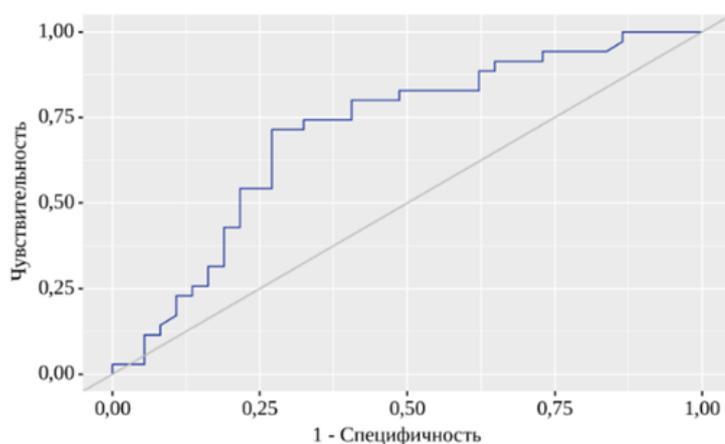


Рисунок 52 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь ВБ и уровня ММП-2

При оценке вероятности выявления ВБ в зависимости от уровня ММП-3 площадь под ROC-кривой составила $0,979 \pm 0,018$ (95 % ДИ: 0,945–1,000) (Рисунок 53) Пороговое значение уровня ММП-3 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 163,1 нг/мл, т.е. ВБ прогнозировали при значении уровня ММП-3 ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 88,6 и 97,3 % соответственно.

Риск ВБ зависит также от уровня нетрина-1, пороговое значение уровня нетрина-1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 159,2 пг/мл, т.е. ВБ прогнозировали при значении ниже данной

величины, площадь под ROC-кривой составила $0,978 \pm 0,018$ (95 % ДИ: 0,943–1,000) (Рисунок 54). Чувствительность и специфичность модели составили 91,4 и 91,9 % соответственно (см. Таблицу 39).

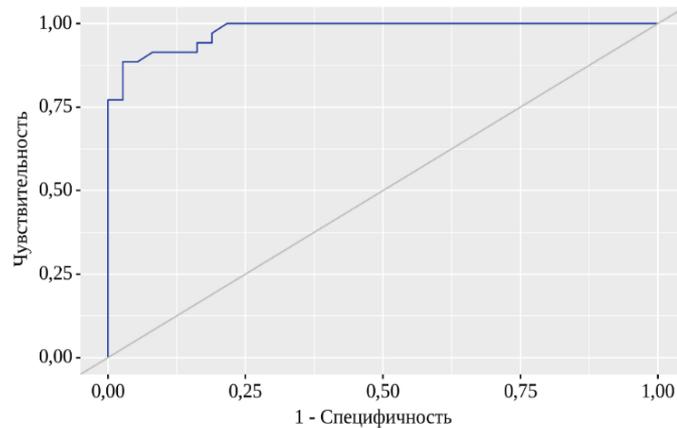


Рисунок 53 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь ВБ и уровня ММП-3

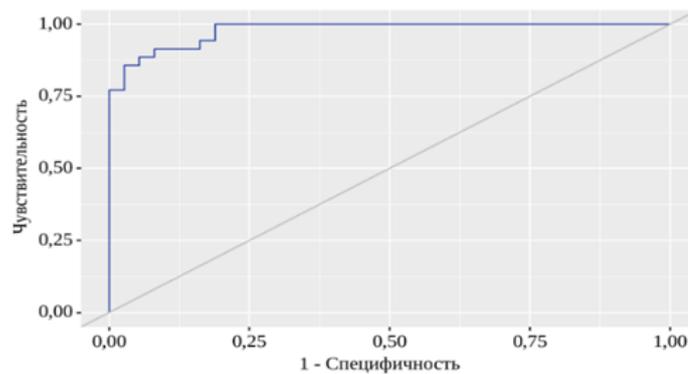


Рисунок 54 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь ВБ и уровня нетрина-1

При оценке вероятности выявления ВБ в зависимости от уровня Zn площадь под ROC-кривой составила $0,738 \pm 0,059$ (95 % ДИ: 0,622–0,854) (Рисунок 55). Пороговое значение уровня Zn в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 13,1 мкмоль/л, т.е. ВБ прогнозировали при значении ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 62,9 и 86,5% соответственно.

При оценке вероятности выявления ВБ в зависимости от уровня 25(OH)D площадь под ROC-кривой составила $0,642 \pm 0,065$ (95 % ДИ: 0,514–0,77) (Рисунок 56). Пороговое значение уровня 25(OH)D в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 22,8 нг/мл, т.е. ВБ

прогнозировали при значении ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 54,3 и 75,7 % соответственно.

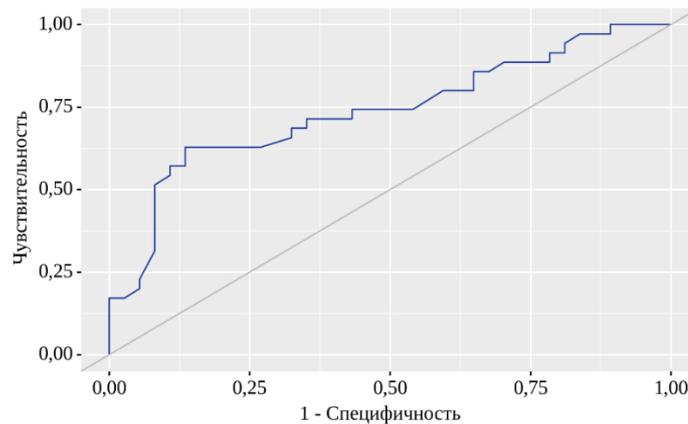


Рисунок 55 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь ВБ и уровня Zn

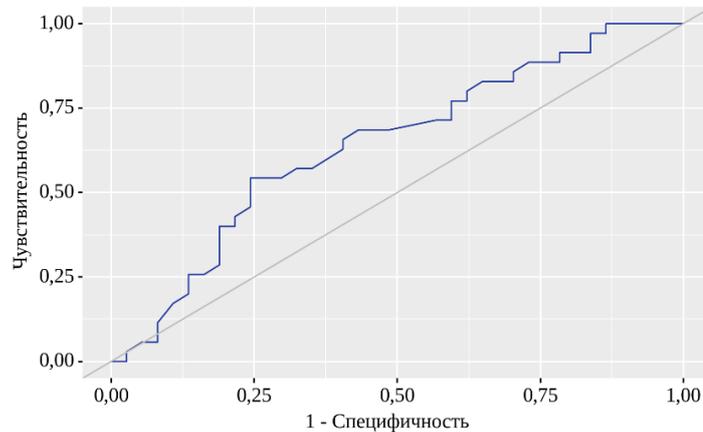


Рисунок 56– ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь ВБ и уровня 25(OH)D

Таким образом, впервые верифицированы пороговые значения сывороточного уровня элементов и факторов ангиогенеза, показатели ниже которых ассоциируются с повышением риска ВБ (ММП-2 = 10,12 нг/мл, ММП-3 = 163,1 нг/мл, нетрин-1 = 159,2 пг/мл, Zn = 13,1 мкмоль/л и 25(OH)D = 22,8 нг/мл, $p < 0,05$).

Проведен ROC-анализ по оценке влияния показателей плацентарного ангиогенеза и элементного статуса на риск ПР, по результатам которого достоверные данные получены в отношении ММП-2, PLGF, Zn, 25(OH)D, Fe (Таблица 39).

При оценке вероятности выявления ПР в зависимости от уровня ММП-2 (Рисунок 57) площадь под ROC-кривой составила $0,783 \pm 0,053$ (95 % ДИ: 0,680–

0,886). Пороговое значение уровня ММП-2 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 13,24 нг/мл, т.е. ПР прогнозировали при значении уровня ММП-2 ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 88,6 и 65,0 % соответственно.

Таблица 39 – Результаты ROC-анализа количественных показателей факторов ангиогенеза и элементов на риск ПР

Показатель	Площадь под ROC-кривой	95% ДИ	<i>P</i>	Чувствительность (<i>Se</i>), %	Специфичность (<i>Sp</i>), %	Пороговое значение в точке cut-off
ММП-2	0,783 ± 0,053	0,680–0,886	< 0,001*	88,6	65,0	13,24
ММП-3	0,588 ± 0,066	0,459–0,717	0,191	100,0	42,5	344,5
Нетрин-1	0,567 ± 0,066	0,437–0,697	0,318	100	45,0	337,6
PLGF	0,635 ± 0,065	0,509–0,762	0,044*	97,1	57,5	0,6
Zn	0,659 ± 0,064	0,535–0,784	0,018*	91,4	47,5	9,2
Se	0,593 ± 0,066	0,465–0,722	0,166	97,1	37,5	174
25(OH)D	0,729 ± 0,059	0,613–0,844	< 0,001*	82,9	70,0	15,4
Ca	0,575 ± 0,066	0,446–0,705	0,262	100,0	35,0	2,8
Mg	0,561 ± 0,066	0,431–0,691	0,363	100,0	27,5	1,05
Fe	0,635 ± 0,064	0,510–0,760	0,044*	100,0	35,0	25,8

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$.

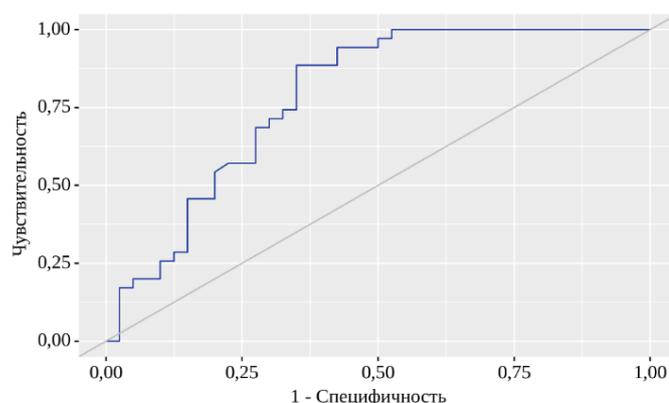


Рисунок 57 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь ПР и уровня ММП-2

Анализ оценки риска ПР определил достоверно значимую зависимость от уровня PLGF (Рисунок 58), площадь под ROC-кривой составила $0,635 \pm 0,065$ (95 % ДИ: 0,509–0,762). Пороговое значение уровня PLGF в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,6 МоМ, т.е. ПР прогнозировали при значении уровня PLGF ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 97,1 и 57,5 % соответственно.

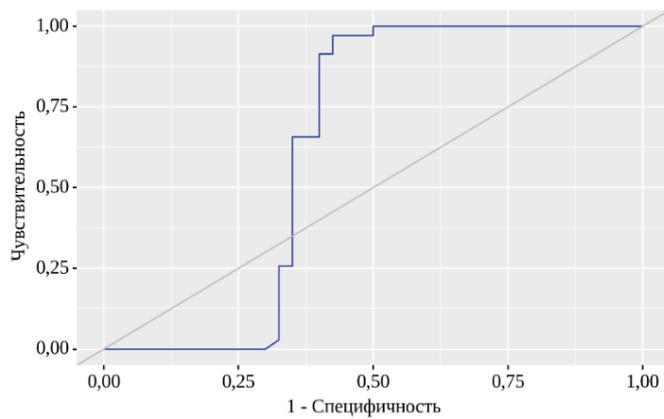


Рисунок 58 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь ПР и уровня PLGF

Оценка вероятности ПР в зависимости от уровня Zn (Рисунок 59) также продемонстрировала статистическую значимость. Площадь под ROC-кривой составила $0,659 \pm 0,064$ (95 % ДИ: 0,535–0,784), пороговое значение уровня Zn в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 9,2 мкмоль/л, т.е. ПР прогнозировали при значении уровня Zn ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 91,4 и 47,5 % соответственно.

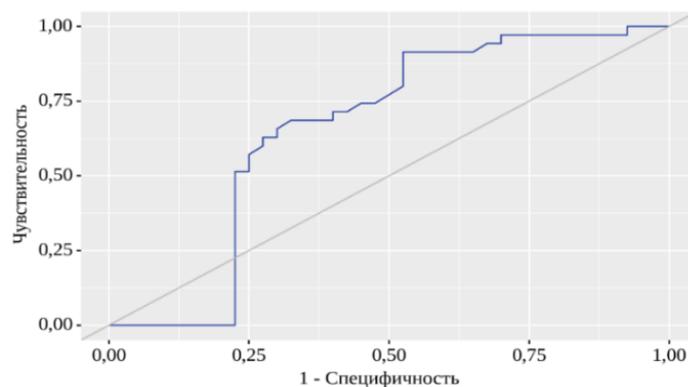


Рисунок 59 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь ПР и уровня Zn

При определении вероятности выявления ПР в зависимости от уровня 25(OH)D (Рисунок 60) площадь под ROC-кривой составила $0,729 \pm 0,059$ (95 % ДИ: 0,613–0,844). Пороговое значение уровня 25(OH)D в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 15,400 нг/мл, т.е. ПР прогнозировали при значении ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 82,9 и 70,0 % соответственно.

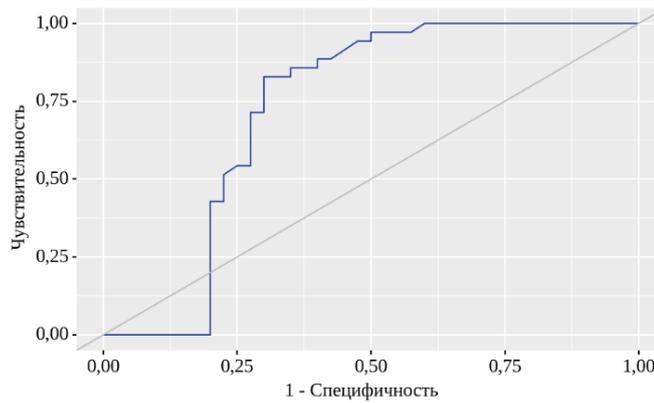


Рисунок 60 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь ПР и уровня 25(OH)D

При оценке вероятности выявления ПР в зависимости от уровня Fe (Рисунок 61) площадь под ROC-кривой составила $0,635 \pm 0,064$ (95 % ДИ: 0,510–0,760). Пороговое значение уровня Fe в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 25,8 мкмоль/л, т.е. ПР прогнозировали при значении ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0 и 35,0 % соответственно.

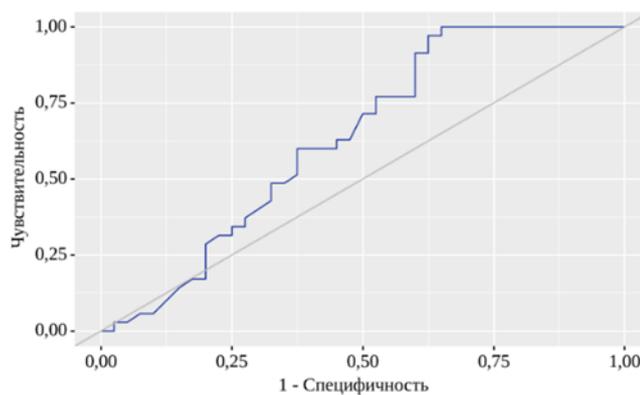


Рисунок 61 – ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь ПР и уровня Fe

Таким образом, впервые верифицированы пороговые значения сывороточного уровня микро-, макроэлементов и витаминов и факторов ангиогенеза, показатели ниже которых ассоциируются с повышением риска ПР (ММП-2 = 13,24 нг/мл, PLGF = 0,6 МоМ, Zn = 9,2 мкмоль/л, Se = 0,03 мкг/л, 25(OH)D = 15,4 нг/мл, Fe = 25,8 мкмоль/л, $p < 0,05$).

6.6. Прогнозирование эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов

6.6.1. Расчет значимых переменных для построения прогнозных моделей

Проведенный анализ позволяет говорить о наблюдаемой зависимости между уровнем изучаемых элементов, факторов плацентарного ангиогенеза и риском развития ЭПРП и ПР. На основе этих корреляций в совокупности с клинико-анамнестическими показателями предложены предсказательные модели, которые позволяют определить риск наступления неблагоприятного исхода беременности. В основе таких моделей лежит логистическая регрессия, зависимой переменной выступает факт наличия или отсутствия того или иного вида ЭПРП и ПР.

Проанализированы зависимости между факторами ангиогенеза и уровнем микро-, макроэлементов и витаминов установлены значимые корреляции. Поэтому перед проведением регрессионного анализа проведен факторный анализ, который позволяет описать рассматриваемые признаки (факторы ангиогенеза и уровень элементов) при помощи меньшего количества наблюдений.

Основным объектом для выявления факторов служит корреляционная матрица. Так как для группы III (ВБ) не определялся фактор PLGF, то выявления факторов использовались следующие переменные: факторы ангиогенеза (ММП-2, ММП-3, нетрин-1) сывороточный уровень элементов (Zn, Se, Ca, Mg, Fe, 25(OH)D), а также возраст и ИМТ (Рисунок 62).

Чтобы обосновать возможность факторного анализа имеющегося набора данных применен критерий сферичности Бартлетта, который проверяет гипотезу равенстве матрицы корреляций единичной матрице. Для имеющегося набора данных значение статистики критерия 356,1, 66 степеней свободы. Соответствующее $p < 0,05$, что позволяет отклонить нулевую гипотезу. Тем самым, в наборе данных присутствуют значительные корреляции и данные могут быть факторизованы.

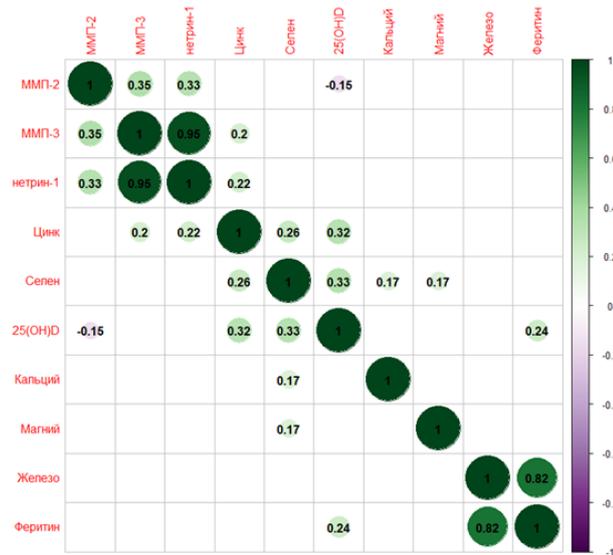


Рисунок 62 – Корреляционные связи между факторами ангиогенеза и сывороточным уровнем элементов

Определение оптимального числа факторов. Для определения оптимального числа факторов использован график «каменистая осыпь» (метод локтя) и параллельный анализ, где по оси абсцисс отложено возможное количество факторов, по оси ординат – собственные числа факторов (Рисунки 63, 64).

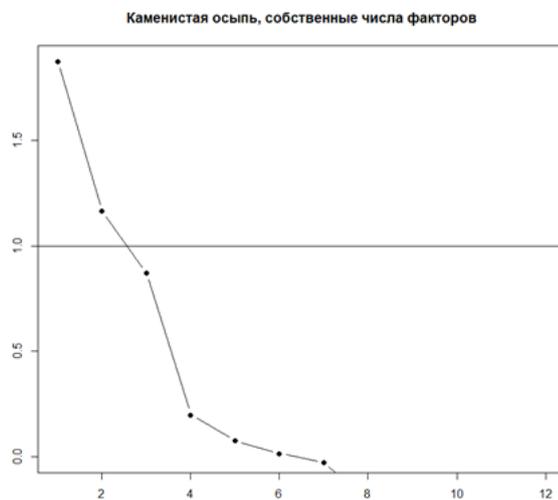


Рисунок 63 – График каменной осыпи для определения оптимального числа факторов

Для имеющегося набора данных график «каменистая осыпь» предполагает наличие 4 факторов. Для имеющегося набора данных параллельный анализ также предполагает наличие 3 или 5 факторов. В силу небольшого количества имеющихся наблюдений, были выделены 3 фактора.

Для определения факторов могут использоваться различные методы их вращения, использовалась ротация факторов методом oblimin (однако остальные методы дают схожие результаты) (Таблица 40).

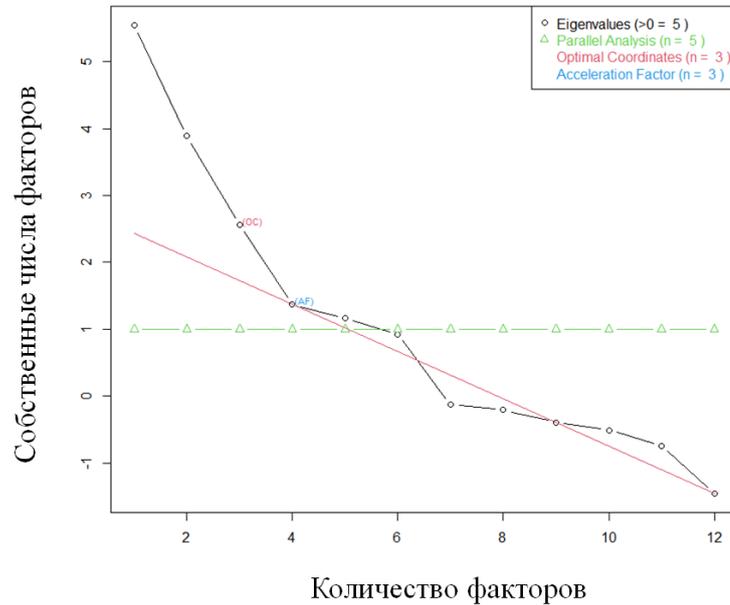


Рисунок 64 – График параллельного анализа для определения оптимального числа факторов

Таблица 40 – Веса факторов для построения регрессии

Переменная	Вес факторов		
	ML2	ML1	ML3
Возраст	-0,14	–	–
ИМТ	–	–	-0,70
ММП-2	0,40	0,11	-0,11
ММП-3	0,99	–	–
Нетрин 1	0,80	–	–
Zn	–	–	0,98
Se	-0,14	–	0,30
25(OH)D	-0,13	0,20	0,34
Ca	-0,11	–	0,12
Mg	-0,15	–	–
Fe	–	0,85	–
Ферритин	–	1,00	–

Факторы могут быть проинтерпретированы следующим образом:

1. Фактор ML1: отражает уровень Fe в плазме крови и (естественно) определяется уровнем Fe и ферритина.

2. Фактор ML2: совокупное влияние факторов ангиогенеза, из которых определяющим является фактор MMP-3.

3. Фактор ML3: отражает содержание Zn, Se и 25(OH)D + отрицательное влияние ИМТ.

6.6.2. Прогностическая модель определения риска невынашивания беременности

Признаки НБ включают в себя разнообразные факторы, которые относятся как к образу жизни женщины (употребление кофе, тяжелая работа), так и к ЭГЗ. В таблице 41 представлены основные факторы риска, выделенные на основании анализа литературы, количество наблюдаемых в выборке случаев и идентификатора переменной, который использовался для анализа.

Таблица 41 – Анамнестические факторы риска для НБ

Фактор риска	Количество случаев в группах I (НБ) и V (ФБ)	Идентификатор
ИМТ <18.5	V: 2 случая, I: 4 случая	isBMIlow
ИМТ ≥ 30	V: 3 случая, I: 2 случая	isBMIhigh
Возраст ≥ 35	V: 3 случая, I: 11 случаев	isOlder35
Возраст отца ≥ 40	V: 3 случая, I: 11 случаев	isFatheOlder40
НБ в анамнезе	V: 5 случаев, I: 7 случаев	NumPregnLoss
Потребление кофеина ≥ 5 чашек/ сутки	V: 3 случая, I: 5 случаев	isALotofCaffeine
Употребление алкоголя или наркотиков	V: 5 случаев, I: 6 случаев	isAlcoorDrugs
Тяжелая физическая работа	V: 3 случая, I: 5 случаев	isHeavyLabour
Заболевания щитовидной железы	V: 2 случая, I: 7 случаев	isThyroidD
СПЯ	V: 1 случай, I: 8 случаев	isPCOS
ОРВИ	V: 3 случая, I: 4 случая	isCC
Сифилис	V: 3 случая, I: 4 случая	isSyph
Отсутствие родов	V: 16 случаев, I: 26 случаев	isNoChBBefore
Внутриматочные вмешательства в анамнезе	V: 0 случаев, I: 10 случаев	isUoperated

Кроме этих признаков при построении модели регрессии использовались факторы ML1, ML2, ML3, которые описывают взаимовлияние факторов ангиогенеза, сывороточного уровня элементов, а также ИМТ и возраста пациенток (Таблица 41, 42).

Таблица 42 – Таблица коэффициентов регрессии

Идентификатор переменной	Описание	Коэффициент	Стандартное отклонение	Статистика критерия	р
(Intercept)		-0,21	-0,33	0,64	0,52
isThyroidD	Заболевания щитовидной железы	1,64	0,90	1,83	0,06
ML2		-0,66	0,38	-1,73	0,08
ML3		-0,79	0,32	-2,45	0,01

Таким образом, прогностическая модель НБ представляет собой формулу для вычисления отношения шансов НБ и может быть сформулирована следующим образом:

$$OR_{Ia-II} = 1,23 \cdot (5,18 \cdot isThyroidD) \cdot (0,52 \cdot ML2) \cdot (0,45 \cdot ML3),$$

1. Если у пациентки присутствует заболевание щитовидной железы, то шанс НБ увеличивается в 5 раз.
2. Если в совокупности показатели ферритина и Fe высокие (значение фактора ML1 увеличивается на 1), то шанс НБ снижается в 0,19 раза.
3. Если в совокупности факторы ангиогенеза возрастают (значение фактора ML2 увеличивается на 1), то шанс НБ снижается в 0,52 раза.
4. Если в совокупности соотношение элементов и ИМТ увеличивается на 1 (значение фактора ML3 увеличивается на 1), то шанс НБ уменьшается в 0,45 раз.

6.6.3. Прогностическая модель определения риска мертворождения

Признаки мертворождения включают в себя разнообразные факторы, которые относятся как к образу жизни женщины (курение), так и имеющимся заболеваниям. В таблице 43 представлены основные, выделенные на основании анализа литературы факторы, количество наблюдаемых в выборке случаев и идентификатор переменной, который использовался для анализа.

Кроме этих признаков при построении модели регрессии использовались факторы ML1, ML2, ML3, которые описывают взаимовлияние факторов ангиогенеза, сывороточного уровня элементов, а также ИМТ и возраста пациенток (Таблица 43, 44).

Таблица 43 – Анамнестические факторы риска для мертворождения

Фактор риска	Количество случаев в группах мертворождения (II) и ФБ (V)	Идентификатор
ЗРП	V: 0 случаев, II: 8 случаев	
СД	V: 4 случая, II: 12 случаев	isDiabetes
Возраст ≥ 40 лет	нет случаев	isOlder40
Отсутствие родов	V: 16 случаев, II: 17 случаев	isNoChBBefore
Курение	V: 5 случаев, II: 8 случаев	isSmoking
ВПП плода	V: 0 случаев, II: 6 случаев	
Избыточная масса тела	V: 3 случая, II: 5 случаев	isBMIhigh
Мертворождения в анамнезе	нет случаев	
ХА плода	V: 0 случаев, II: 1 случай	
ВИЧ	V: 0 случаев, II: 4 случаев	
Внутриутробные вмешательства	V: 0 случаев, II: 9 случаев	isUOperated

Таблица 44 – Таблица коэффициентов регрессии

	Коэффициент	Стандартное отклонение	Статистика критерия	p
(Intercept)	1,40	1,21	1,15	0,24
isDiabetes1	1,57	1,09	1,44	0,15
angio5	-1,22	1,28	-0,95	0,34
ML1	-1,66	0,46	-3,59	< 0,01
ML2	-0,31	0,56	-0,55	0,59
ML3	-1,78	0,49	-3,64	< 0,01

Таким образом, прогностическая модель представляет собой формулу для вычисления отношения шансов мертворождения и может быть сформулирована следующим образом:

$$OR_{Ic-II} = 4,01 \cdot (4,79 \cdot isDiabetes) \cdot (0,52 \cdot PLGF-MOM) \cdot (0,19 \cdot ML1) \cdot (0,73 \cdot ML3) \cdot (0,17 \cdot ML3)$$

1. Если у пациентки присутствует СД, то шанс мертворождения увеличивается в 5 раз.
2. При увеличении показателя PLGF_MOM на 1 шанс мертворождения снижается в 0,52 раз.
3. Если в совокупности показатели ферритина и Fe высокие (значение фактора ML1 увеличивается на 1), то шанс мертворождения снижается в 0,19 раза.
4. Если в совокупности факторы ангиогенеза возрастают (значение фактора ML2 увеличивается на 1), то шанс мертворождения снижается в 0,73 раза.

5. Если в совокупности соотношение микронутриентов и ИМТ увеличивается на 1 (значение фактора ML3 увеличивается на 1), то шанс преждевременных родов уменьшается в 0,17 раз.

6.6.4. Прогностическая модель определения риска внематочной беременности

Признаки ВБ включают в себя разнообразные факторы, которые относятся как к образу жизни женщины (курение), так и имеющимся заболеваниям. В таблице 45 представлены основные, выделенные на основании анализа литературы факторы, количество наблюдаемых в выборке случаев и идентификатор переменной, который использовался для анализа.

Таблица 45 – Анамнестические факторы риска для внематочной беременности

Фактор риска	Количество случаев в группах III (ВБ) и V (ФБ)	Идентификатор
ИМТ $\leq 18,5$	V: 2 случая, III: 1 случай	isBMIlow
ИМТ ≥ 30	V: 3 случая, III: 2 случая	isBMIhigh
Операции на маточных трубах	V: 1 случай, III: 3 случая	
ВБ в анамнезе	V: 1 случай, III: 3 случая	
Внутриматочная спираль	V: 4 случая, III: 4 случая	isIUD
Возраст ≥ 35 лет	V: 3 случая, III: 9 случаев	isOlder35
Курение	V: 5 случаев, III: 5 случаев	isSmoking
Комбинированные оральные контрацептивы	V: 0 случаев, III: 7 случаев	

Кроме этих признаков при построении модели регрессии использовались факторы ML1, ML2, ML3, которые описывают взаимовлияние факторов ангиогенеза, сывороточного уровня элементов, а также ИМТ и возраста пациенток (Таблица 45, 46).

Таблица 46 – Таблица коэффициентов регрессии

	Коэффициент	Стандартное отклонение	Статистика критерия	p
(Intercept)	0,3115895	0,3493138	0,8920045	0,3723905
isIllness	2,2910133	0,8828365	2,5950595	0,0094575
ML1	-0,6320604	0,3136975	-2,0148727	0,0439180
ML3	-0,9504905	0,3169878	-2,9985084	0,0027130

Таким образом, прогностическая модель представляет собой формулу для вычисления отношения шансов ВБ и может быть сформулирована следующим образом:

$$OR_{Ic-II} = 1,37 \cdot (9,9 \cdot isIllness) (0,53 \cdot ML1) \cdot (0,39 \cdot ML3),$$

1. Если в совокупности показатели ферритина и Fe высокие (значение фактора ML1 увеличивается на 1), то шанс ВБ снижается в 0,53 раза.

2. Если в совокупности соотношение микронутриентов и ИМТ увеличивается на 1 (значение фактора ML3 увеличивается на 1), то шанс ВБ уменьшается в 0,39 раз.

6.6.5. Прогностическая модель определения риска преждевременных родов

Признаки ПР включают в себя разнообразные факторы, которые относятся как к образу жизни женщины (курение, употребление алкоголя), так и имеющимся заболеваниям. В таблице 47 представлены основные, выделенные на основании анализа литературы факторы, количество наблюдаемых в выборке случаев и идентификатор переменной, который использовался для анализа.

Кроме этих признаков при построении модели регрессии использовались факторы ML1, ML2, ML3, которые описывают взаимовлияние факторов ангиогенеза, сывороточного уровня элементов, а также ИМТ, возраст пациенток (Таблица 47, 48).

Так как признаков много по отношению к объему выборки (23 признака, объем наблюдений в группе IV – 38, в группе V – 35), то предварительным шагом явился отбор признаков при помощи регуляризованной регрессии. Этот метод схож с подгонкой классической регрессии, однако подразумевает использование дополнительных ограничений на коэффициенты модели так, что они обращаются в ноль в случае нестабильности или незначимости.

Таблица 47 – Анамнестические факторы риска преждевременных родов

Фактор риска	Количество случаев в группах IV (ПР) и V (ФБ)	Идентификатор
ИМТ <18.5	V: 2 случая, IV: 3 случая	
ИМТ ≥30	V: 3 случая, IV: 5 случаев	
Возраст ≥ 35 лет	V: 4 случая, IV: 12 случаев	
Число беременностей		NumPregn
Аборты	V: 2 случая, IV: 12 случаев	Ab
Первая беременность	V: 3 случая, IV: 7 случаев	isFirstPr
ПЭ ранее	V: 1 случай, IV: 6 случаев	
ПЭ у родственников	V: 0 случаев, IV: 2 случая	
10 лет после родов?	V: 0 случаев, IV: 1 случая	
АГ	V: 1 случай, IV: 4 случая	
Заболевания почек	V: 5 случаев, IV: 11 случаев	isKidneyD
Заболевания сосудов	V: 5 случаев, IV: 6 случаев	isVascularD
АФС	нет случаев	
Коллагенозы	нет случаев	
Диабет	V: 4 случая, IV: 7 случаев	isDiabetes
ПР	V: 1 случай, IV: 8 случаев	
ПР у матери	V: 0 случаев, IV: 2 случаев	
ВРТ	V: 0 случай, IV: 3 случая	
Курение	V: 5 случаев, IV: 11 случаев	isSmoking
Употребление алкоголя	V: 4 случая, IV: 5 случаев	isAlco
Заболевания и патологии шейки матки	V: 5 случаев, IV: 10 случаев	isanyCervicus
Заболевания почек	V: 7 случаев, IV: 10 случаев	isanyUTI
Длина шейки матки (меньше 29 мм)	V: 2 случая, IV: 13 случаев	isCshort
Кровотечения в I триместре	V: 3 случая, IV: 7 случаев	isItrimester
ЗРП	V: 0 случаев, IV: 6 случаев	
ВИЧ	V: 0 случаев, IV: 2 случая	
Рубец после кесарева сечения	V: 0 случаев, IV: 6 случаев	
Пороки половых органов	V: 0 случаев, IV: 2 случая	
Внутриматочные вмешательства	V: 0 случаев, IV: 11 случаев	

Таблица 48 – Таблица коэффициентов регрессии

Идентификатор переменной	Описание	Коэффициент	Стандартное отклонение	Статистика критерия	p
(Intercept)		1,3	0,92	1,41	0,16
isKidneyD	Наличие заболевания почек	1,94	1,03	1,88	0,06
isanyUTI	Наличие заболеваний МПВ	1,49	1,02	1,47	0,14
isCshort	Длина шейки матки > 29 мм	-2,40	1,05	-2,28	0,02
ML1	фактор ML1	-2,0	0,61	-3,28	<0,01
ML2	фактор ML2	0,40	0,48	0,84	0,4
ML3	фактор ML3	-2,49	0,7	-3,6	<0,01

Таким образом, прогностическая модель представляет собой формулу для вычисления отношения шансов ПР и может быть сформулирована следующим образом:

$$OR_{Ia-II} = 0,88 \cdot (5,02 \cdot isKidneyD) \cdot (3,67 \cdot isanyUTI) \cdot (0,40 \cdot isCshort) \cdot (0,19 \cdot ML1) \cdot (1,53 \cdot ML2) \cdot (0,08 \cdot ML3),$$

1. Если у пациентки присутствует заболевание почек, то шанс ПР увеличивается в 5 раз.

2. Если у пациентки есть любое заболевание почек, то шанс ПР увеличивается в 3,67 раз.

3. Если длина шейки матки у пациентки больше 29 см, то шанс ПР снижается в 0,4 раза.

4. Если в совокупности показатели ферритина и Fe высокие (значение фактора ML1 увеличивается на 1), то шанс ПР снижается в 0,19 раза.

5. Если в совокупности факторы ангиогенеза возрастают (значение фактора ML2 увеличивается на 1), то шанс ПР увеличивается в 1,53 раза.

6. Если в совокупности соотношение элементов и ИМТ увеличивается на 1 (значение фактора ML3 увеличивается на 1), то шанс ПР уменьшается в 0,08 раза.

6.7. Возможности реализации прогностических моделей эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов

В качестве математической основы для системы поддержки принятия решений о рисках беременности, учитывающей разнообразные факторы риска, использована простейшая модель байесовских сетей доверия: наивный байесовский классификатор. Эта модель имеет звездчатую структуру, центральным узлом которой выступает бинарная случайная переменная, имеющая два уровня: «ЭПРП или ПР» и «ФБ», от которой идут направленные ребра к случайным переменным – факторам развития отклонения. Для каждого варианта ЭПРП и ПР построены и реализованы в прототипе программного комплекса четыре модели наивного байесовского классификатора. На Рисунке 65 представлены наивные байесовские классификаторы для оценки вероятности

С целью возможности использования полученных прогностических моделей в клинической практике для групп ЭПРП и ПР построены и реализованы в прототипе программного комплекса четыре модели наивного байесовского классификатора: НБ, ВБ, мертворождение и ПР. Программа написана на языке программирования R с использованием пакетов `shiny` и `bnlearn`. Онлайн-калькулятор доступен по ссылке: <https://valerie-stoliarova.shinyapps.io/PregnPredictApp-v02/>. Для реализации предложенных моделей был разработан прототип приложения, направленный на выделение группы риска ЭПРП и ПР на этапе ПП или в ранние сроки гестации. Прототип реализован на языке программирования R с использованием пакетов `shiny` (Web Application Framework for R. R package version 1.6.0). Внешний вид приложения разбит на два блока, в первый блок вносятся объективные и анамнестические данные о пациентке, а также данные лабораторных исследований, которые являются ключевыми при определении риска ЭПРП и ПР (значимые факторы в регрессиях). При нажатии на кнопку «Рассчитать» вычисляется вероятность развития ЭПРП или ПР. Чем ближе этот показатель к «1», тем выше риск ЭПРП. Прототип приложения развернут на удаленном сервере `shinyapps.io`, и доступен по ссылке: `valerie-stoliarova.shinyapps.io/PregnPredictApp-v01`, но приложение может быть развернуто и на внутреннем сервере медицинского учреждения.

В результате проведенного исследования расширены представления о значении факторов ангиогенеза в патогенезе ЭПРП и ПР, впервые изучена роль нетрина-1, как маркера дефекта плацентации. Показано сходство патогенетических процессов ЭПРП и ПР, в основе которых лежит инверсия плацентарного ангиогенеза. Рассмотрено влияние элементного статуса (Zn, Se, 25(OH)D, Mg, Ca, Fe) на синтез факторов плацентарного ангиогенеза (PLGF, ММП-2, ММП-3 и нетрина-1). Определены референсные интервалы уровня факторов плацентарного ангиогенеза (PLGF, ММП-2, ММП-3 и нетрина-1), характерные для физиологического течения беременности, а также особенности их экспрессии при ЭПРП и ПР.

Формирование плацентарной дисфункции характеризуется дисбалансом ангиогенных факторов, что влияет на перфузию ворсин плаценты и качество оксигенации, приводя к нарушению ангиогенеза. Ангиогенез является основным процессом, способствующим образованию ворсин хориона на ранних стадиях плацентации и непрерывному созреванию терминальных ворсинок во втором и третьем триместрах. В то же время непрерывное ремоделирование ангиогенеза может способствовать эффективному соединению артериовенозного контура с материнскими промежуточными ворсинами [111]. Подавление ангиогенеза плаценты может привести к ухудшению развития плаценты и снижению притока крови к плаценте, что реализуется в виде плацентоассоциированных осложнений беременности.

Плацента начинает быстро развиваться после имплантации эмбриона на ранних сроках беременности, и кровеносные сосуды плаценты продолжают расти на протяжении всей беременности. На самом деле, во второй половине беременности вес плода увеличивается в геометрической прогрессии, в то время как рост матки и плаценты замедляется или прекращается у млекопитающих [53]. Однако по мере развития беременности транспортная способность плаценты может продолжать увеличиваться за счёт постоянного повышения скорости выведения веществ из матки или пуповинной крови (т. е. за счёт увеличения разницы между артериальной и венозной концентрацией) во время беременности (в том числе на поздних сроках), а также за счёт постоянного увеличения кровотока [331; 208; 273]. В совокупности достаточное плацентарное кровообращение необходимо для нормального развития плода. Это указывает на то, что степень ангиогенеза и расширения сосудов плаценты может оказывать значительное влияние на рост и развитие плода, в том числе на поздних сроках беременности.

Обновлены данные о влиянии микро-, макроэлементов и витаминов на процессы плацентарного ангиогенеза. Комплексный подход к выявлению маркеров неблагополучия в группах риска позволяет реализовать индивидуальный подход к профилактике развития ЭПРП и ПР. Мы полагаем, что

даже после однократного неблагоприятного исхода беременности (ЭПРП и ПР) наиважнейшими задачами акушеров-гинекологов являются разработка и проведение эффективной ПП, наблюдение и профилактика неблагоприятных исходов наступившей беременности. Использование предложенной математической модели прогнозирования, основанной на анализе анамнестических данных, результатов объективного и клинико-лабораторного обследования поможет индивидуально выделить и рассчитать возможные риски ЭПРП и ПР. Программа позволит сформировать индивидуальный план обследования и эффективных профилактических мероприятий по предупреждению ЭПРП и ПР с учетом выявленных лидирующих факторов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время одной из глобальных задач медицинского сообщества является успешная реализация репродуктивных планов населения путем совершенствования мероприятий по превенции РП. Отсутствие общепринятой методологии учета РП затрудняет анализ эффективности предпринимаемых мер по их снижению. В данной работе показана целесообразность формирования отдельной категории самопроизвольных потерь беременности, выделяя их в ЭПРП, представлены данные, демонстрирующие необходимость включения в эту категорию ВБ. Как показало проведенное исследование, частота ЭПРП в ПК имеет непрерывную тенденцию к росту 132,7 на 1000 законченных беременностей в 2010 году, а в 2023 году – 181,1, что происходит на фоне снижения общего числа законченных беременностей и совпадает с трендами в РФ. Лидирующее место в структуре ЭПРП занимает НБ, при этом определили постоянный рост процентной доли (базисный прирост по ПК составил 10,4%, по РФ – 5,9 %). Второе место принадлежит ВБ, третье – мертворождению. ПР в рамках данной работы рассмотрены с точки зрения резерва снижения РП. Внедрение в систему диспансеризации беременных методов пренатальной диагностики ПР позволило снизить показатель ПР в ПК на 12,1 %, в том числе сверххранних ПР на 37,3 % за период 2010–2023 годов. Согласно проведенному среднесрочному прогнозу ЭПРП и ПР, ожидали рост случаев ЭПРП (по ПК на 6,7%, по РФ на 7,2 % за период 2018–2023 годы), однако промежуточный итог его реализации демонстрирует тенденцию на снижение (по ПК на 18,4 %, по РФ на 23,6 %). По ПР ожидали снижение показателя по ПК на 13,7 %, фактически произошло снижение на 25,7%, по РФ – ожидался рост на 4,2 %, фактический показатель составил +7,9 %, что отражает результативность предложенной и апробированной на примере ПК системы оптимизации диспансерного наблюдения беременных.

Порядка 50 % беременных ПК проходят комплексный скрининг I триместра на базе отделения охраны здоровья семьи и репродукции консультативно-

диагностической поликлиники ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, которое выступило клинической базой при проведении данного исследования. Внедрение данной системы в РФ регламентировано приказом Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»». Однако, учитывая, что в г. Перми система реализуется с 2013 года, отметим, что за 7 лет до введения нормативного документа в городе уже выстроена система формирования группы риска по ПР и истмико-цервикальной недостаточности на основании результатов цервикометрии в первом триместре беременности. За время выполнения работы внедрена система верификации группы риска НБ и ПР на основе клинико-anamnestических данных, оценке фактического питания и ФА беременных с индивидуальными рекомендациями по коррекции. Эффективность сформированной системы за время выполнения диссертационного исследования четко прослеживается посредством анализа статистических данных. Вопрос о возможности превентивного влияния на ВБ и мертворождение остается открытым. Количество беременных, состоящих на диспансерном учете в период 2010–2023 годов в ПК уменьшилось на 40,8 %, что сопоставимо с общероссийской тенденцией, согласно которой наблюдали снижение на 28,8 %. Ранняя явка (до 12 недель) является одним из критериев качества оказания медицинской помощи беременным. За анализируемый период показатель ранней явки увеличился по ПК на 2,3 %, по РФ на 5%, составив в 2023 году 92,1 % и 87,2 % соответственно. Мы солидарны с мнением экспертов, обозначенном в клинических рекомендациях «Нормальная беременность» (2023) [45] о целесообразности смещения сроков первой явки при диспансерном наблюдении до 10 недель гестации ввиду того, что в таком случае потенциально увеличивается количество женщин, своевременно прошедших комплексный скрининг первого триместра на ХА и акушерские осложнения, который стартует в 11 недель. С 2020 года проводят статистический учет не только ХА, но и группы высокого риска по акушерским осложнениям, в том числе по ПР. Поэтому дополнительно проанализировали показатели

комплексного скрининга I триместра и динамику группы риска по ПР в сопоставлении с динамикой ПР. Очевидно, что с ростом группы риска, уменьшается количество ПР, что особенно наглядно прослеживается на примере ПК за период 2021–2022 годов (группа риска увеличилась на 116 %, ПР снизились на 8,1 %), что демонстрирует эффективность проводимой системы оптимизации диспансерного наблюдения беременных. Ввиду того, что группа риска по ПР может реализоваться и в виде НБ, а также истмико-цервикальной недостаточности, полагаем, что акцент на верификацию групп риска носит основополагающий характер не только для ПР, но и других плацентоассоциированных осложнений беременности.

В рамках изучения профилактического подхода выделения групп риска, нами предложена концепция репродуктивного континуума, как непрерывной цепи последовательных патологических изменений, ведущих к формированию ЭПРП и ПР. В рамках исследования стратегия превенции ЭПРП и ПР изучалась с точки зрения системной бирегуляционной медицины, в основе которой лежит целостный взгляд на здоровье и болезнь, которая стремится к комплексному, многоплановому, целостному лечебному воздействию и предполагает индивидуальный подход к здоровью и лечению, адаптированный к потребностям конкретного пациента [136].

В данной работе факторы риска ЭПРП и ПР рассмотрены с точки зрения единого патогенетического процесса, который может быть реализован в виде ЭПРП и ПР. С этой целью проведено изучение и ранжирование факторов риска в дополнение к тем, которые уже имеют высокую степень доказательности и представлены в клинических рекомендациях. Акцент сделан на управляемых факторах, как доступного инструмента для снижения ЭПРП и ПР. Дополнительными факторами риска НБ явились: маточные кровотечения в I триместре (ОР = 3,554), СПЯ (ОР = 1,611), избыточная масса тела (ОР = 1,369), возраст старше 30 лет (ОР = 1,256); ВБ: занятость на предприятиях нефтехимической промышленности» (ОР = 1,493); ПР: потребление кофе ≥ 5 чашек в день (ОР = 2,387), курение (ОР = 1,516), выкидыши в анамнезе до

12 недель (ОР=1,317) и в 12–22 недели (ОР = 2,76), занятость на предприятиях металлургического комплекса (ОР = 1,876), ЖДА (ОР = 1,721), возраст старше 30 лет (ОР = 1,29), ожирение (ОР = 1,443), ГСД (ОР = 1,389), занятость на предприятиях нефтехимической промышленности (ОР = 1,340), избыточная масса тела (ОР = 1,236). Для мертворождения определены следующие факторы риска: возраст 40 лет и старше (ОР = 12,932), наличие ВИЧ (ОР = 6,351), ГСД (ОР = 3,594), маточные кровотечения в первом триместре (ОР = 3,379), ЖДА (ОР = 2,807).

Обращает на себя внимание фактор «избыточная масса тела», который обсуждается в аспекте повышения риска акушерских осложнений [51; 141; 221; 237]. По результатам нашего исследования, 1632/16,2 % пациенток имели так называемое избыточную массу тела, при этом определено достоверное влияние на риск ПР (ОР = 1,236) и НБ (ОР = 1,443), что позволяет рекомендовать учет этого фактора при формировании группы риска, не дожидаясь развития ожирения.

Далее, на основе полученных данных с помощью ИНС разработан онлайн-калькулятор (<http://80.78.242.69>), который позволит на этапе первичного консультирования выделить группу риска с вероятностью получения достоверного предсказания для ПР 77 %, НБ – 80 %, мертворождения – 63 % для своевременного проведения профилактических мероприятий. Коэффициент эффективности используемой математической модели, определяемый по вероятности успешного детектирования, составил 0,8.

С целью формирования единого подхода к превенции ЭПП и ПР проведено изучение факторов риска у небеременных женщин (n = 382). Анализировали факторы, сопоставимые с рассмотренными ранее. Всего факторы риска выявлены у 280/73,3 % женщин. Один фактор риска выявлен у 128/ 45,7 %, два фактора – у 96/34,2 %, более двух – у 56/20,1 % женщин. Наиболее часто (более, чем у 30 % респондентов) встречались следующие: потребление кофе (158/87,7 %), курение (65/36,1%), ЖДА (68/37,8 %), избыточная масса тела (71/39,4 %), ожирение (65/36,1 %), вульвовагинальный кандидоз (67/37,2 %). По сфере занятости преобладали женщины, занятых на производстве нефтехимической промышленности (44/24,4 %). Полученные результаты позволяют рекомендовать включить консультирование

женщин фертильного возраста по необходимости нивелирования факторов риска ЭПРП и ПР в программу репродуктивной диспансеризации населения.

Вместе с тем система ранжирования, основанная только на клиничко-анамнестических факторах, не обладает высокой специфичностью. Мы полагаем, что необходимо включать и другие, индивидуальные факторы, которые в совокупности с клиничко-анамнестическими, позволят провести более тщательный отбор пациенток высокого риска ЭПРП и ПР и сформировать для них персонифицированную программу ведения. В настоящее время международным научным сообществом обсуждается термин «медицина образа жизни», как мера влияния на минимизацию риска развития заболеваний. Данное понятие включает питание, ФА, полноценный сон, отказ от вредных привычек и позитивные социальные связи [287]. Поддерживаем данный подход и полагаем, что модификация образа жизни является доступным инструментом, обеспечивающим улучшение перинатальных исходов, который может быть реализован при участии самой пациенткой при условии обеспечения адекватного консультирования. Именно поэтому разработана и апробирована индивидуальная программа диспансерного наблюдения беременных, основанная на модификации образа жизни. Провели сравнение течения беременности, родов и исходов для новорожденных между двумя группами. I группу составили женщины, применявшие предложенную программу ведения (n = 417). II (n = 397) – женщины, наблюдавшиеся по беременности в ЖК г. Перми согласно стандартному протоколу. Оценку энергетической ценности питания и приема макронутриентов пациенток I группы проводили дифференцированно в зависимости от уровня ФА ввиду того, что референсные интервалы рекомендуемого потребления различаются для разных групп ФА. В группу I (1) включали пациенток с очень низким и низким уровнем ФА 259/61,8 %). В группу I (2) – средним (111/26,8 %). В группу I (3) – женщин с высоким уровнем ФА (47/11,4 %). Анализ фактического питания беременных показал существенные нарушения в структуре питания. Несмотря на то, что медиана энергетической ценности укладывается в рекомендуемые референсные интервалы, наблюдается

значительный дисбаланс макронутриентного состава. Дефицитный по калорийности рацион наблюдали у трети пациенток каждой группы: 60/23,2 %, 34/30,69 % и 17/36,2 %, что подразумевает недостаточное поступление макро- и микронутриентов. Подтверждает эту гипотезу анализ качественного состава питания. Также обращает на себя внимание выраженный дефицит потребления белка с продуктами питания, который верифицирован у 114/44 % женщин группы I (1), у группы I (2) – 43/38,7 % и у группы I (3) – 21/44,7 %. Белок является важнейшим компонентом питания, он необходим для производства многих биологически активных молекул, которые способствуют регулированию метаболизма и сигнальных путей в организме, в том числе связанных с беременностью, таких как рост плаценты, имплантация, ангиогенез и передача питательных веществ от матери к плоду [207]. Например, при дефиците потребления белка нарушается экспрессия аквапоринов AQP3 и AQP9, что приводит к нарушению переноса микро-, макроэлементов к плоду и формированию плацентарной дисфункции [284]. Соответственно, при дефиците белка в организме этот транспорт нарушается, даже при нормальном поступлении микроэлементов.

Также в результате проведенного исследования показано, что больше половины пациенток каждой группы потребляет избыточное количество углеводов, профицит зафиксирован у 174/67,2 %, 68/61,3 % и 26/55,3 % человек соответственно изучаемых групп, что соотносится с повышением риска ожирения и развития ассоциированных с ним гестационных осложнений [51; 221; 237; 257; 336].

Анализ потребления микронутриентов показал выраженный дефицит потребления (> 50 % пациенток) таких элементов, как Mg (404/96,9 %), Zn (400/95,9 %), Ca (399/95,7 %), витамин B₆ (385/85,9 %), Se (373/89,4 %), Fe (353/84,7 %) и витамин D₃ (325/77,9 %). Отметим, что недостаточность трех микронутриентов определена у 137/32,9 %, полигиповитаминоз – у 217/52,1 % пациенток, что демонстрирует широкое распространение субоптимального потребления витаминов, микро- и макроэлементов в популяции беременных.

Согласно данным литературы, значение нутриентных дефицитов во время беременности велико и связано с повышением риска развития акушерских

осложнений, ассоциированных с плацентарной дисфункцией [178]. Беременность по своей природе повышает восприимчивость к окислительному стрессу и провоспалительным реакциям, что может привести к нарушению плацентарного ангиогенеза и плацентоассоциированным осложнениям, таким как НБ, мертворождение и ПР [128; 334]. Один из механизмов протекции от неконтролируемого повышения уровня свободных радикалов, связан с функционированием ферментных систем, в работе которых активное участие принимают такие микроэлементы, как Zn (дефицит определен у 400/95,9 % человек, Se (дефицит у 373/89,4 %) и витамин D₃ (дефицит у 325/77,9 % женщин) [128; 200; 201]. В литературе отмечается, что уровень этих элементов указывает на активность белков-маркеров окислительного стресса, а именно малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, каталазы и глутатиона, которые регулируют процессы плацентарного ангиогенеза и позволяет косвенно оценивать риск плацентоассоциированных осложнений беременности [263; 316; 318]. Кроме того, показано, Zn входит в состав транспортных систем специализированных трофобластических структур плаценты, синцитиотрофобласта и цитотрофобласта, посредством которых осуществляется перенос питательных веществ, газов и электролитов между матерью и эмбрионом/ плодом [360]. Соответственно, при дефиците поступления Zn, формируются условия для плацентарной дисфункции и развития плацентоассоциированных осложнений беременности, таких как ЗРП, ПЭ, НБ и мертворождение [154; 155; 219; 326]. Таким образом, клинический интерес представляет изучение механизмов, посредством которых реализуется влияние дефицитных состояний на формирование дисфункции плаценты и плацентарный ангиогенез, какие именно нарушаются процессы плацентарного ангиогенеза, которые приводят к развитию плацентарной дисфункции, а также сравнение возможности применения нутриентных добавок с этими компонентами в качестве меры профилактики развития акушерских осложнений.

Низкий уровень ФА ассоциируется с более высокой частотой ГСД ($\chi^2 = 4,445$, $p = 0,036$). Однако полагаем, что полученные результаты по ФА

значительно шире ввиду того, что ГСД является фактором риска таких акушерских осложнений, как ПЭ, патофизиология которой предполагает плацентарные нарушения. Таким образом, можно предполагать, что опосредованно за счет участия в метаболических процессах, ФА может ассоциироваться с плацентарной дисфункцией. Отметим, что современные отечественные и зарубежные литературные данные, которые поддерживают и рекомендуют рутинную практику физических упражнений при беременности, обширны. Выполнение рекомендаций по реализации пренатальной ФА требует минимальных ресурсов как с точки зрения отдельных пациенток, так и со стороны системы здравоохранения государства в целом. Тесное сотрудничество между женщиной, ее врачом акушером-гинекологом и специалистами по ФА необходимо для содействия адекватному уровню ФА во время беременности. Необходимо признать, что в нашей стране уровень ФА в популяции беременных низок, что сопровождается низким уровнем информированности населения о позитивных аспектах влияния ФА на течение беременности, подготовки ее к родам и послеродовому периоду. В продолжение одного из документов, в которых уточнены рекомендации по ФА во время беременности (WHO, 2020) [353], в актуальной версии клинических рекомендаций «Нормальная беременность», 2023 обозначена необходимость информировать беременную пациентку о пользе регулярной умеренной ФА с целью профилактики гестационных осложнений [45].

По результатам оценки фактического питания и ФА в I группе ($n = 417$) проведено консультирование пациенток, в ходе которого предложена индивидуальная программа ведения беременности, которая включала рекомендации по модификации образа жизни, в том числе по питанию, ФА и нутриентным добавкам. Учитывая, что у всех пациенток определен сочетанный дефицит нутриентов (≥ 3 элементов), им назначали многокомпонентный ВМК, содержащий профилактические дозы витаминов и микронутриентов (406/97,4 %). Пациенткам, имеющим профицитное по уровню витамина B_{12} питание, назначен ВМК без данного компонента (11/2,6 %). Также все женщины консультированы по подбору отдельных компонентов пищевых добавок в зависимости от

выявленных дефицитов и даны рекомендации по коррекции рациона с включением определенных продуктов питания. По результатам проведенного исследования определены межгрупповые различия по частоте НБ ($\chi^2 = 4,540$, $p = 0,034$). Несмотря на то, что количеству ПР различий не получено ($\chi^2 = 4,001$, $p = 0,046$), достоверные отличия получены по категории сверххранних ПР ($\chi^2 = 4,754$, $p = 0,03$). Верифицировано достоверно меньшее количество случаев ПЭ ($\chi^2 = 4,001$, $p = 0,046$) в I группе. При этом по гестационной АГ различий не выявлено ($\chi^2 = 0,941$, $p = 0,332$). Отметим, что в I группе к сроку 24–26 недель не определено ни одного случая ПЭ и гестационной АГ, манифестацию наблюдали только в третьем триместре, тогда как во II группе в 8/36 % случаях (из 22 человек с гипертензивными состояниями) первые эпизоды повышения АД зафиксированы в сроке 24–26 недели. Различия определены по ЗРП ($\chi^2 = 4,501$, $p = 0,034$), при этом у пациенток II группы превалировал «ранний» фенотип ЗРП, т.е. манифестация определялась чаще до 32 недель (17/54,8 %), тогда как в I группе – у 6/33,3 %, что подразумевает большие риски младенческой заболеваемости и смертности. Межгрупповые отличия определены по частоте внутripеченочного холестаза ($\chi^2 = 6,039$, $p = 0,014$), а также по частоте ГСД ($\chi^2 = 4,035$, $p = 0,045$). Интересные данные получены по количеству оперативных вмешательств в родах. Несмотря на то, что число случаев абдоминального родоразрешения достоверно на различалось, кесарево сечение в экстренном порядке достоверно реже проводилось в I группе ($\chi^2 = 4,158$, $p = 0,042$). При этом среди показаний превалировало «дистресс плода», что нередко ассоциируется с декомпенсированной плацентарной дисфункцией. У новорожденных определено более высокое значение баллов по шкале Апгар ($t = 2,34$, $p = 0,019$), а также снижение частоты перинатальной энцефалопатии ($\chi^2 = 7,581$, $p = 0,006$), ЖДА ($\chi^2 = 6,809$, $p = 0,01$) и неонатальной гипербилирубинемии ($\chi^2 = 4,344$, $p = 0,038$). Также наблюдался более длительный период лактации ($\chi^2 = 69,063$, $p < 0,001$).

При подборе нутриентных добавок, особое внимание следует уделить подбору корректной дозы фолиевой кислоты. Нередко наблюдается «фолиевый парадокс», когда в случаях, требующих повышенных дозировок, их не назначают,

а пациенткам в отсутствии факторов риска формирования фолатзависимых врожденных пороков развития назначаются гипердозы препарата. Однако высокие физиологические концентрации фолиевой кислоты и её избыток могут повышать риск нарушения развития мозга в процессе эмбриогенеза и способствовать росту предраковых изменённых клеток [229], поэтому крайне важно корректно подбирать дозу фолиевой кислоты. В нашем исследовании 6/1,5 % пациенток имели показания на основании регистрации анамнестических данных для назначения повышенных дозировок фолиевой кислоты: рождение в семье детей с врожденными пороками развития (дефекты нервной трубки) – 1/0,2 %, СД – 17/4,1 %, заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции – 3/0,7 %, при этом фолиевую кислоту в необходимой дозе 5000 мкг/сут получала только одна. Пациентки с ожирением также требуют повышенных доз фолиевой кислоты [71], ИМТ ≥ 30 определен у 26/6,25 %, среди них 2/0,5% – с ожирением III степени (ИМТ > 40), и ни одна из них не получала требуемой дозировки. Поэтому преодоление «фолиевого парадокса» с внедрением единого подхода к назначению препаратов фолиевой кислоты является одной из важных задач клинической практики.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости изучения индивидуального уровня потребляемых витаминов и нутриентов, что является основой персонифицированного подхода к ведению беременности. Индивидуальная программа ведения беременности, учитывая ее интегративный подход, укладывается в концепцию «5П-Медицины», которая опирается на персонифицированный и партисапативный подход к профилактике, т.е. повышает осознанность у пациента в отношении собственного здоровья [81]. При этом отметим, что, учитывая тот факт, что на сегодняшний день в клинических рекомендациях не предлагается никакой опросник по питанию для беременных, а применение компьютерных программ является трудоемким и затратным по времени, считаем возможным рекомендовать при актуализации клинических рекомендаций «Нормальная беременность» использование опросника по питанию FIGO (2019) [188].

Обсуждая патогенетические механизмы ЭПРП и ПР, отметим, что, несмотря на связь нарушений плацентарного ангиогенеза при ЭПРП и ПР, которая продемонстрирована в ряде исследований [111; 331; 208; 273; 160], причины этих нарушений остаются предметом дискуссий. Учитывая, что витамины, микро- и макроэлементы участвуют в процессах продукции факторов ангиогенеза, мы предположили, что интерес может представлять изучение механизмов возможного влияния элементов на синтез факторов плацентарного ангиогенеза. Для изучения выбраны Zn, Se, Fe, 25(OH)D, Mg, Ca, сывороточные концентрации которых изучали в группах ЭПРП (НБ, ВБ, мертворождение) и ПР в сравнении с группой ФБ. По результатам оценки фактического питания данные элементы входят в категорию часто встречаемых дефицитов (более чем у 50 % респондентов). Проведенный анализ показал, что стандартизованные значения Zn и 25(OH)D в сыворотке крови ниже ($p < 0,01$) соответствующих значений при ФБ во всех группах (НБ, мертворождение, ПР и ВБ); достоверно значимые различия по Se (снижение) получены у пациенток с НБ, ПР и мертворождением в сравнении с ФБ ($p < 0,01$); снижение сывороточного уровня Fe было достоверным только в случаях мертворождения ($p < 0,01$).

В настоящее время активно ведутся исследования, посвященные изучению особенностей метаболизма факторов ангиогенеза в процессе морфогенеза плаценты, как при ФБ, так и при различных гестационных осложнениях [111; 331; 273]. Проведен анализ факторов ангиогенеза, а именно: ММП-2, ММП-3, нетрин-1 и PLGF, который демонстрирует общность механизмов формирования ПРП и ПР: снижение стандартизованных значений PLGF – связано с ПР ($p = 0,044$) и НБ ($p < 0,001$); повышение уровня ММП-2 – с ПР ($p < 0,001$), мертворождением ($p < 0,001$), НБ ($p < 0,001$); снижение нетрина-1 и ММП-3 – с ВБ ($p < 0,001$).

Ожирение является еще одним механизмом, посредством которого реализуются риски ЭПРП и ПР [255; 256; 257]. Мы получили сопоставимые данные, установлено статистически значимое влияние на риск ожирения показателей Zn ($\rho = -0,508$; $p < 0,001$), Se ($\rho = 0,003$; $p = -0,964$), что позволяет рассматривать дефицит этих элементов как фактор риска нарушения жирового обмена, что особенно актуально во время беременности.

В результате проведенного исследования впервые показаны различия в экспрессии факторов ангиогенеза при маточной и эктопической беременностях, за счет чего нарушается процесс нормальной имплантации плодного яйца. В литературе мы нашли интересные данные, свидетельствующие, что васкуляризация маточных труб при ВБ отличается от того, что происходит в матке при нормальной беременности [335]. В этом процессе ключевую роль играют изменения экспрессии факторов ангиогенеза, а также комплекса иммунных клеток маточной трубы у женщин с эктопической беременностью. Вероятно, данные механизмы приводят к нарушению нормального процесса ангиогенеза в плодном яйце и способствуют эктопической имплантации.

В литературе представлены убедительные данные о том, что полноценность инвазии цитотрофобласта во многом определяется механизмами иммунологической регуляции, недостаточное высвобождение специфических белков беременности и других регуляторных факторов может обуславливать неглубокую инвазию цитотрофобласта, что способствует нарушению ремоделирования сосудов и маточно-плацентарного кровообращения, дисфункции плаценты и реализуется в виде ЭПРП и ПР [160; 208; 272]. В этих условиях интерес представляет изучение регуляторных механизмов, влияющих на продукцию факторов ангиогенеза. Учитывая тот факт, что были получены достоверно значимые результаты при изучении уровня экспрессии факторов плацентарного ангиогенеза у пациенток с ЭПРП и ПР, по сравнению с когортой ФБ, изучено влияние нутриентов на выраженность экспрессии факторов ангиогенеза. По результатам проведенного исследования достоверные данные по влиянию Zn на факторы ангиогенеза получены в отношении MMP-3 ($\rho = 0,265$; $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока слабая), нетрин-1 ($\rho = 0,28$; $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока слабая) PLGF ($\rho = 0,297$; $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока слабая), что объясняется тем, что основной точкой приложения для этого микроэлемента является эндометрий и децидуальная ткань. Согласно данным, представленным в литературе, MMP функционируют посредством каталитических механизмов, основным участником которых является Zn. В условиях цинкдефицитного состояния эти процессы

замедляются, что приводит к нарушению трансформации спиральных артерий, изменению проницаемости эндотелия, тем самым провоцируя развитие плацентарной дисфункции [219; 299; 326].

Результаты по влиянию Se на PLGF ($\rho = 0,236$; $p = 0,004$; теснота связи по шкале Чеддока слабая) соотносятся с исследованиями, которые продемонстрировали обратную связь между добавкой Se и экспрессией PLGF/sFlt-1 у пациенток с ПЭ [180; 324]. Это позволяет предполагать, что Se может рассматриваться как регулятор плацентарного ангиогенеза не только при ПЭ, но и других вариантах плацентоассоциированных гестационных осложнений.

Данные настоящего исследования подтверждают мнение ряда ученых о влиянии 25(OH)D на экспрессию плацентарных факторов ангиогенеза [282]. Возможно, это связано с участием 25(OH)D в регуляции ключевых генов-мишеней, связанных с имплантацией и инвазией трофобласта, а также с влиянием на иммунологическую толерантность в процессе имплантации [212]. Дефицит 25(OH)D может привести к воспалительной реакции, а также эндотелиальной дисфункции через прямое воздействие на ген транскрипции ангиогенеза, в том числе VEGF, к семейству которых относится PLGF [261]. По нашим данным, определено достоверно значимое влияние 25(OH)D на MMP-2 ($\rho = -0,153$; $p = 0,038$; теснота связи по шкале Чеддока слабая) и PLGF ($\rho = 0,276$; $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока слабая). Кроме того, следует учитывать и синергичность эффектов 25(OH)D и Ca, что подтверждено и нашими результатами. Ca достоверно влияет на экспрессию факторов ангиогенеза и участвует в регуляции процессов вазоконстрикции и вазодилатации, нарушение которой приводит к формированию эндотелиальной дисфункции. Мы определили влияние Ca на выработку PLGF ($\rho = 0,318$; $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока умеренная).

Литературных данных, посвященных изучению влияния Mg на плацентарный ангиогенез, в доступной литературе крайне мало. Можем предположить, что влияние этого макроэлемента на плацентарный ангиогенез происходит за счет воздействия его на синтез воспалительной мРНК и потенцирование окислительного стресса фетоплацентарного комплекса при дефиците, что является пусковым

механизмом формирования эндотелиоза [177; 225]. Согласно нашим данным, определено влияние Mg на продукцию PLGF ($\rho = 0,303$, $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока умеренная).

Полученные результаты о влиянии Fe на процесс ангиогенеза демонстрирует более важное его значение в генезе нарушения плацентарного ангиогенеза, так как показано достоверно значимое влияние на секрецию нетрина-1 ($\rho = 0,149$; $p = 0,044$; теснота связи по шкале Чеддока слабая), PLGF ($\rho = 0,296$; $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока слабая) и ММП-2 ($\rho = 0,176$; $p = 0,017$; теснота связи по шкале Чеддока слабая). Наиболее значимыми нарушениями при железодефицитных состояниях является неполноценность имплантации и сохранение гладкомышечного слоя в спиральных артериях. Указанные процессы энергозатратны и на фоне дефицита кислорода при ЛДЖ, осложняющего высвобождение энергии в реакциях окисления, протекают с нарушениями – вместо трансформации структуры уже имеющихся сосудов все ресурсы императивно направлены на рост новых капилляров [254; 262; 271; 309]. Такова одна из наиболее значимых причин формирования первичной плацентарной недостаточности на фоне железодефицита, что может привести к спонтанному прерыванию беременности. Затем добавляется второй патогенетический каскад – сниженный трансплацентарный газообмен и обусловленные гипоксией циркуляторные нарушения в плаценте. Кислород напрямую активирует сосудистые факторы роста, регулирующие ангиогенез, а гипоксия стимулирует их гиперэкспрессию, приводя к неполноценности второй волны инвазии трофобласта [309]. Кроме того, нарушения реологических свойств крови при дефиците Fe приводят к отложению фибриноида в области базальной мембраны, в плодовой части плаценты и межворсинчатом пространстве (фибриноидный некроз ворсин, фибриноидные тромбы в межворсинчатом пространстве), что морфологически визуализируется в виде тромбозов плаценты и делает ишемические нарушения необратимыми [322].

С учетом полученных собственных данных о вкладе нутриентных дефицитов и уровня факторов плацентарного ангиогенеза в генезе ЭПРП и ПР

следующим этапом исследования проведен ROC-анализ с целью определения пороговых значений изучаемых элементов при реализации ЭПРП или ПР. Таким образом, впервые верифицированы пороговые значения сывороточного уровня элементов и факторов ангиогенеза, которые ассоциируются с повышением риска НБ (ММП-2 – более 13,5 нг/мл, PLGF – менее 0,6 МоМ, Zn – менее 13,5 мкмоль/л, Se – менее 0,03 мкг/л и 25(OH)D – менее 19,9 нг/мл, $p < 0,001$). Риск мертворождения повышается при уровне ММП-2 более 13,68 нг/мл, Zn – менее 13,1 мкмоль/л, Se – менее 54,2 мкг/л, Fe – менее 12,6 мкмоль/л и 25(OH)D менее 18,7 нг/мл, $p < 0,05$. Вероятность ВБ увеличивается при уровне ММП-2 менее 10,12 нг/мл, ММП-3 – менее 163,1 нг/мл, нетрина-1 менее 159,2 пг/мл, Zn – 13,1 мкмоль/л и 25(OH)D – менее 22,8 нг/мл, $p < 0,05$. С повышением риска ПР ассоциируются уровни ММП-2 более 13,24 нг/мл, PLGF – 0,6 МоМ, Zn – менее 9,2 мкмоль/л, Se – менее 0,03 мкг/л, 25(OH)D – менее 15,4 нг/мл, Fe – менее 25,8 мкмоль/л, $p < 0,05$. Полученные результаты впервые продемонстрировали ряд общих механизмов формирования различных видов ЭПРП и ПР не только с точки зрения плацентоассоциированных осложнений, но и дефектов трофобласта, учитывая, что изучаемые факторы ангиогенеза имеют несколько локусов экспрессии: как с материнской стороны (спиральные артерии), так и с плодовой (цитотрофобласт и амниотическая оболочка). Полагаем, что ММП-2 может расцениваться как наиболее универсальный фактор ангиогенеза, ассоциирующийся с ЭПРП и ПР ввиду того, что различия его экспрессии от ФБ верифицированы при всех вариантах ЭПРП и при ПР. Обращает на себя внимание факт, что уровень нетрина-1 достоверно отличался от такового при ФБ только в когорте ВБ, что сопоставимо с данными литературы о том, что основной локус экспрессии нетрина-1 представлен в клетках цитотрофобласта и в меньшей степени – в эндотелиальных клетках спиральных артерий [119; 306].

Далее на основе полученных данных выполнен расчет прогностической модели с использованием логистической регрессии для каждой модели ЭПРП и ПР с включением наиболее значимых параметров. Все модели обладают высокой информационной способностью (74,6–94,6 %) и являются статистически значимыми

($p < 0,001$). Работоспособность моделей проверена на контрольной выборке. С целью возможности использования полученных прогностических моделей в клинической практике для когорт ЭПРП и ПР построены и реализованы в прототипе программного комплекса четыре модели наивного байесовского классификатора: НБ, ВБ, мертворождение и ПР. Online-калькулятор доступен по ссылке: <https://valerie-stoliarova.shinyapps.io/PregnPredictApp-v02/>.

Таким образом, полученные результаты позволяют сформировать подход единого репродуктивного континуума формирования ЭПРП и ПР. Понимание последовательности, очередности развития патологического состояния в континууме дает возможность на доклиническом этапе верифицировать группу риска и наиболее полно реализовать профилактические мероприятия. Мы полагаем, что даже после однократного неблагоприятного исхода беременности (ЭПРП и ПР) наиважнейшими задачами акушеров-гинекологов являются: проведение тщательного клинико-лабораторного обследования с использованием современных методов диагностики для выяснения этиологии и патогенеза, разработка и проведение эффективной ПП, наблюдение и профилактическое лечение в процессе наступившей беременности. Использование предложенной математической модели прогнозирования, основанной на анализе анамнестических данных, результатов объективного и клинико-лабораторного обследования поможет индивидуально выделить и рассчитать возможные риски ЭПРП и ПР. Программа позволит сформировать индивидуальный план обследования и эффективных профилактических мероприятий по предупреждению ЭПРП и ПР с учетом выявленных лидирующих факторов.

Полученные результаты предполагают перспективы дальнейших исследований по изучению влияния управляемых факторов риска на патогенетические механизмы инверсии плацентарного ангиогенеза. Дальнейший анализ ключевых механизмов формирования плацентарной дисфункции не только обеспечит более полное представление о ранних изменениях плацентарного ангиогенеза, но и приведет к разработке более эффективных мер ранней диагностики, новых стратегий для продвижения терапевтических парадигм в профилактике ЭПРП и ПР.

ВЫВОДЫ

1. Динамика эмбриональных и плодовых репродуктивных потерь демонстрирует непрерывную тенденцию к росту (базисный рост по Пермскому краю за 13 лет составил 36,5 %, по Российской Федерации – 15,2 %). Лидирующее место в структуре занимает невынашивание беременности, регистрируется постоянный рост процентной доли (базисный прирост по Пермскому краю составил 10,4 %, по Российской Федерации – 5,9 %). Второе место – внематочная беременность, третье – мертворождаемости.

2. Программа оптимизации диспансерного наблюдения беременных, реализуемая в Пермском крае, демонстрирует свою эффективность. Динамика эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь за период 2018–2023 годов показала их снижение на 18,4 %, в то время как по прогнозному сценарию ожидалось 6,7 %. Фактическое снижение показателя преждевременным родам превышало ожидаемые значения (25,7 % против 13,7 %).

3. Определена высокая частота факторов риска эмбриональных плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов среди небеременных женщин (280/73,3 %). Один фактор выявлен у 128/45,7 % женщин, два фактора риска – у 96/34,2 %, более двух – у 56/20,1 %. Полученные результаты позволяют рекомендовать включить консультирование женщин фертильного возраста по необходимости нивелирования факторов риска эмбриональных плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов в программу репродуктивной диспансеризации.

4. На основе комплексного анализа факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов с включением категорий дополнительно к представленным в клинических рекомендациях, разработан онлайн-калькулятор с помощью метода обучения искусственных нейронных сетей, который позволяет верифицировать группу риска на доклиническом этапе и своевременно провести профилактические мероприятия. Вероятность получения достоверного предсказания для невынашивания беременности составила 80 %, для

мертворождения – 63 %, для преждевременных родов – 77 %, Коэффициент эффективности используемой математической модели, определяемый по вероятности успешного детектирования, составляет не менее 0,8.

5. Определены особенности плацентарного ангиогенеза при эмбриональных, плодовых репродуктивных потерях и преждевременных родах: снижение уровня PLGF ассоциируется с преждевременными родами ($p = 0,044$) и невынашиванием беременности ($p < 0,001$); повышение уровня ММП-2 – с преждевременными родами ($p < 0,001$), мертворождением ($p < 0,001$), невынашиванием беременности ($p < 0,001$); снижение нетрина-1 и ММП-3 – с внематочной беременностью ($p < 0,001$), что характеризует неблагоприятное течение гестации, свидетельствуя о неполноценности бластоцисты.

6. Дефицит микро-, макронутриентов и витаминов влияет на уровень факторов плацентарного ангиогенеза: на ММП-2 достоверно влияет 25(OH)D ($p = 0,038$) и Fe ($p = 0,017$); на ММП-3 – Zn ($p < 0,001$); на нетрин-1 – Zn ($p < 0,001$) и Fe ($p = 0,044$); на PLGF – Zn ($p < 0,001$), Se ($p = 0,004$), 25(OH)D ($p < 0,001$), Ca ($p < 0,001$), Mg ($p < 0,001$) и Fe ($p < 0,001$). Референсные интервалы сывороточного уровня факторов плацентарного ангиогенеза могут служить маркерами эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов. Физиологическую беременность характеризует уровень ММП-2 более 13,68 нг/мл, ММП-3 – более 163,1 нг/мл, нетрин-1 – более 159,2 пг/мл; преждевременные роды – ММП-2 $< 13,24$ нг/мл и PLGF $< 0,6$; невынашивание беременности – ММП-2 $< 13,5$ нг/мл и PLGF $< 0,6$ МоМ; мертворождение - ММП-2 $< 13,68$ нг/мл; внематочную беременность – ММП-2 $< 10,12$ нг/мл, ММП-3 $< 163,1$ нг/мл, нетрина-1 $< 159,2$ пг/мл.

7. Дефицитный по качественному составу пищевой рацион беременных ассоциируется с повышением риска реализации акушерских осложнений, а также плодовых, эмбриональных репродуктивных потерь и преждевременных родов. Оценка фактического питания демонстрирует субоптимальное потребление нутриентов: недостаточность двух микронутриентов зарегистрирована у 17,7 %, трех – у 28,2 %, полигиповитаминоз – у 39,1 % пациенток. Низкая и очень низкая

физическая активность определена у 61,4 % пациенток. Фактическое питание и физическая активность могут расцениваться как самостоятельные факторы риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.

8. Разработаны математические прогностические модели и компьютерная программа стратификации риска эмбриональных и плодовых репродуктивных потерь, основанная на наиболее значимых клинико-анамнестических факторах риска и показателях сывороточного уровня микро-, макроэлементов, витаминов и факторов плацентарного ангиогенеза. Совпадение предсказанного исхода с фактическим для невынашивания беременности составило 80 %, мертворождения – 63 %, преждевременных родов – 70 %.

9. Предложенная индивидуальная программа ведения беременности продемонстрировала улучшение акушерских и перинатальных исходов: снижение частоты невынашивания беременности ($\chi^2 = 4,540$; $p = 0,034$), сверхранних преждевременных родов ($\chi^2 = 4,754$; $p = 0,03$), преэклампсии ($\chi^2 = 4,001$; $p = 0,046$), задержки развития плода ($\chi^2 = 4,501$; $p = 0,034$), внутрипеченочного холестаза ($\chi^2 = 6,039$; $p = 0,014$), гестационного сахарного диабета ($\chi^2 = 4,035$; $p = 0,045$), более длительный период лактации ($\chi^2 = 69,063$; $p < 0,001$), высокое значение баллов по шкале Апгар ($t = 2,34$; $p = 0,019781$), у новорожденных снижение частоты перинатальной энцефалопатии ($\chi^2 = 7,581$; $p = 0,006$), железодефицитной анемии ($\chi^2 = 6,809$; $p = 0,01$) и неонатальной гипербилирубинемии ($\chi^2 = 4,344$, $p = 0,038$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно смещение сроков первой явки при диспансерном наблюдении беременной до 10 недель гестации с целью увеличения числа женщин, своевременно прошедших комплексный скрининг первого триместра, и повышения эффективности профилактики репродуктивных потерь и акушерских осложнений.

2. Для расширения группы риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов на этапе первого визита во время беременности проводить оценку поведенческих, клинико-анамнестических и факторов окружающей среды с помощью онлайн-калькулятора (представлен по ссылке: <http://80.78.242.69>).

3. Для оценки физической активности рекомендовать «Краткий международный опросник для определения физической активности IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity)». В качестве рекомендаций по дозированию физической активности использовать «Руководство ВОЗ по физической активности и сидячему образу жизни» (2020).

4. Избыточную массу тела оценивать как фактор риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, а также рекомендовать лабораторную оценку уровня Zn и Se в сыворотке крови с последующей коррекцией дефицита при его выявлении.

5. Беременным с отягощенным анамнезом по эмбриональным, плодовым репродуктивным потерям и преждевременными родами при постановке на диспансерный учет целесообразно определять уровень факторов плацентарного ангиогенеза (нетрин-1, ММП-2, ММП-3, PLGF), микро-, макроэлементов и витаминов (Zn, Ca, Mg, Se, Fe, 25(OH)D) в сыворотке крови. Риск невынашивания беременности ассоциируется с уровнем ММП-2 < 13,5 нг/мл и/или PLGF < 0,6 МоМ, Se < 54,2 мкг/л, 25(OH)D < 19,9 нг/мл; мертворождения – ММП-2 < 13,68 нг/мл, Se < 54,2 мкг/л, 25(OH)D < 18,7 нг/мл, Zn < 13,1 мкмоль/л, Fe < 12,6 мкмоль/л; преждевременных родов – ММП-2 < 13,2 нг/мл и/или PLGF < 0,6 МоМ,

25(OH)D < 15,4 нг/мл, Zn < 9,2 мкмоль/л, Fe < 25,8 мкмоль/л; внематочной беременности – ММП-2 < 10,12 нг/мл, ММП-3 < 163,1 нг/мл, нетрина-1 < 159,2 пг/мл, Zn < 13,1 мкмоль/л, 25(OH)D < 22,8 нг/мл.

В практике рекомендовать использование онлайн-калькулятора, учитывающего факторы риска и результаты лабораторного обследования (<https://valerie-stoliarova.shinyapps.io/PregnPredictApp-v02/>).

Программу ведения беременности расширить назначением макро- и микронутриентов, витаминов на основании результатов оценки фактического питания и уровня физической активности с учетом норм физиологической потребности. Целесообразно:

а) рекомендовать всем беременным назначение 200 мг полиненасыщенных жирных кислот в соотношении 200 мг докозагексаеновой кислоты и 50 мг эйкозапентаеновой кислоты, начиная с прекоцепционного периода и в течении всего периода гестации;

б) при выявлении дефицита потребления Fe с продуктами питания рекомендовать консультацию терапевта для дообследования и выявления латентного дефицита железа с последующим подбором терапии;

с) в группах среднего и высокого риска по фолатзависимым порокам развития плода рекомендовать до 12 недель назначение фолиевой кислоты в дозах 1000 и 5000 мкг соответственно с последующим снижением до 400 мкг до родов;

д) пациенткам с избыточной массой тела и нормальным уровнем Zn и Se в сыворотке крови рекомендовать профилактический прием Zn (12 мг/сут) и Se (55 мкг/сут) в виде монопрепарата или в составе витаминно-минеральных комплексов;

е) при гипопротеинемии рекомендовать дополнительный прием добавок, содержащий белок, в дозировках, регламентированных нормами физиологической потребности (оптимальным уровнем потребления белка считать 12–15% от потребности в энергии, не менее 63 г/сут с коррекцией по уровню физической активности и возрасту);

f) при дефиците потребления пищевых волокон рекомендовать прием добавок, содержащих клетчатку в дозе 20–25 г/сут.

6. Включить определение факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов в программу репродуктивной диспансеризации. Информировать женское население фертильного возраста о значении и необходимости нивелирования управляемых факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов на преконцепционном этапе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
АФС – антифосфолипидный синдром
БСД – Байесовские сети доверия
ВБ – внематочная беременность
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВМК – витаминно–минеральные комплексы
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ГСД – гестационный сахарный диабет
ДГК – докозагексаеновая кислота
ДИ – доверительный интервал
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖК – женская консультация
ЗРП – задержка роста плода
ИИ – искусственный интеллект
ИМТ – индекс массы тела
ИНС – искусственные нейронные сети
ЛДЖ – латентный дефицит железа
ММП – матриксная металлопротеиназа
НБ – невынашивание беременности
НрБ – неразвивающаяся беременность
НМЦ – нарушения менструального цикла
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПК – Пермский край
ПНБ – привычное невынашивание беременности

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПП – преконцепционная подготовка

ПР – преждевременные роды

ПЭ – преэклампсия

РП – репродуктивные потери

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

СПЯ – синдром поликистозных яичников

ФА – физическая активность

ФБ – физиологическая беременность

ХА – хромосомные аномалии

ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания

ЭПК – эйкозагексаеновая кислота

ЭПРП – эмбриональные и плодовые репродуктивные потери

Са – кальций

Fe – железо

Mg – магний

Se – селен

Zn – цинк

PLGF – Placental growth factor

25(OH)D – 25-гидроксикальциферол

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Т. В. Реализация национального проекта «Производительность труда и поддержка занятости» в Пермском крае: факты, проблемы, перспективы / Т. В. Александрова, В. Л. Попов. – Текст : непосредственный // Управленческое консультирование. – 2021. – № 11. – С. 61–80.
2. Алексеева, М. Г. Искусственный интеллект в медицине / М. Г. Алексеева, А. И. Зубов, М. Ю. Новиков. – Текст : непосредственный // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – Т. 7, № 121. – С. 81–85. DOI: 10.23670/IRJ.2022.121.7.038
3. Андреева, М. В. Экология и беременность / М. В. Андреева, В. В. Самохвалова, Ю. А. Шатилова. – Текст : непосредственный // Альманах-2021-1 / Международная академия авторов научных открытий и изобретений Волгоградское отделение, Российская академия естественных наук, европейская академия естественных наук, под научной редакцией доктора химических наук, профессора, президента Волгоградского отделения Международной академии авторов научных открытий и изобретений, академика РАЕН, РЭА, МААНОИ, ЕАЕН Г.К. Лобачевой. – Волгоград : Волгоградский государственный университет, 2021. – С. 196–202. – EDN RIBEZJ.
4. Ардатская, М. Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета / М. Д. Ардатская. – Текст : непосредственный // РМЖ. – 2020. – № 12 (28). – С. 24–29.
5. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации. – Москва, 2024. – Текст : непосредственный.
6. Архангельский, В. Н. Резервы повышения рождаемости в России: к методике оценки / В. Н. Архангельский, Т. А. Фадеева. – Текст : непосредственный // Уровень жизни населения регионов России. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 162–176. DOI: 10.19181/lsprr.2022.18.2.2
7. Баева, Ф. Г. Демографический потенциал как объект государственного управления / Ф. Г. Баева, Е. А. Уразова. – Текст : непосредственный // Ученые заметки ТОГУ. – 2020. – Т. 11, № 4. – С. 339–342.

8. Балина, Т. А. Особенности развития легкой промышленности в ресурсном регионе (на примере Пермского края) / Т. А. Балина, М. А. Поспищенко, Л. Ю. Чекменева. – Текст : непосредственный // Сборник научных статей III (XX) Всероссийской научной конференции с международным участием / под общ. ред. О. С. Андреевой. – Новокузнецк, 2022. – С. 25–29.
9. Беглов, Д. Е. Возможности прогнозирования преждевременных родов / Д. Е. Беглов, О. Н. Новикова, Н. В. Артымук. – Текст : непосредственный // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2024. – № 1(96). – С. 4–9.
10. Беженарь, В. Ф. Мертворождение: предпосылки и факторы риска / В. Ф. Беженарь, Л. А. Иванова, Э. К. Айламазян. – Текст : непосредственный // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2020. – № 14(5). – С. 634–643. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.137.
11. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему / И. Н. Захарова, С. В. Мальцев, В. В. Зубков, В. А. Курьянинова, А. В. Дмитриев, Л. И. Мальцева, Н. Е. Верисокина, Л. Я. Климов, Э. Н. Васильева, С. И. Малявская, А. Л. Заплатников. – Текст : непосредственный // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2020. – № 3(3). – С. 174–181. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181
12. Влияние курения табака на течение беременности и перинатальные исходы: анализ результатов регистра беременных БЕРЕГ / Р. И. Стрюк, Э. Э. Локшина, О. В. Крикунова, Е. Ю. Иванова, Т. А. Гомова, Е. Е. Федотова. – Текст : непосредственный // *Лечебное дело*. – 2022. – № 2. – С. 79–84. DOI: 10.24412/2071-5315-2022-12810
13. Внематочная (эктопическая) беременность : клинические рекомендации. – Москва, 2021. – Текст : непосредственный.
14. Волков, В. Г. Современные взгляды на проблему классификации и определения причин мертворождения / В. Г. Волков, М. В. Кастор. – Текст : непосредственный // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2020. – № 20(3). – С. 29–34. DOI: 10.17116/rosakush20202003129
15. Выкидыш (спонтанный аборт) : клинические рекомендации. – Москва : Министерство здравоохранения РФ, 2021. – Текст : непосредственный.

16. Гадаева, И. В. Внематочная (эктопическая) беременность / И. В. Гадаева, И. Д. Хохлова, Т. А. Джибладзе. – Текст : непосредственный // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 4–9. DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-4-9. – EDN KSBRLZ.

17. Гигиенический анализ структурного распределения потенциальных рисков причинения вреда здоровью населения и работающих при осуществлении деятельности промышленных предприятий на территории Пермского края / Н. В. Зайцева, С. В. Клейн, Э. В. Седусова [и др.]. – Текст : непосредственный // Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания : материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием : в 2 т. Пермь, 13–15 мая 2020 года / под ред. А. Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь : Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2020. – Т. 1. – С. 537–547. – EDN JEAQVB.

18. Гизингер, О. А. Актуальные вопросы определения микроэлементов: возможности современной лаборатории / О. А. Гизингер, Т. А. Силкина, М. В. Пешикова. – Текст : непосредственный // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2019. – № 1. – С. 52–57. DOI: 10.34710/chel.2019.83.27.009

19. Горелова, А. В. Алгоритм обратного распределения ошибки / А. В. Горелова, Т. В. Любимова. – Текст : непосредственный // Наука и современность. – 2015. – Т. 38. – С. 151–156.

20. Демография [Электронный ресурс]. – Текст : электронный // Росстат: Федеральная служба государственной статистики. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 01.03.2024).

21. Дефицит витамина D : проект клинических рекомендаций. – Москва, 2023. – Текст : непосредственный.

22. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрационного неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны / Л. А. Суплотова, В. А. Авдеева, Е. А. Пигарова [и др.]. – Текст : непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 7. – С. 84–92.

23. Доброхотова, Ю. Э. Отдельные аспекты реабилитации женщин, перенесших внематочную беременность / Ю. Э. Доброхотова, Л. А. Филатова. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы женского здоровья. – 2022. – № 1. – С. 46–49. DOI 10.46393/2713122X_2022_1_46

24. Железодефицитная анемия : клинические рекомендации. – Москва, 2024. – Текст : непосредственный.

25. Здоровый образ жизни как средство управления рисками для здоровья: компоненты и факторы. Аналитический обзор / Джи Канг, Росалам Че Ме, Хайрул Манами Камарудин, Рухайзин Сулайман. – Текст : непосредственный // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 4. – С. 158–171. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.15

26. Значение коррекции дефицита цинка в практической медицине: обзор / А. В. Скальный, Т. И. Сотникова, Т. В. Коробейникова, А. А. Тиньков. – Текст : непосредственный // Сеченовский вестник. – 2022. – Т. 13(4). – С. 4–17. DOI: 10.47093/2218-7332.2022.13.4.4-17

27. Ильин, В. А. Потенциал повышения рождаемости и семейно-демографическая политика России / В. А. Ильин, А. А. Шабунова, О. Н. Калачикова. – Текст : непосредственный // Вестник российской академии наук. – 2021. – Т. 91, № 9. – С. 831–844. DOI: 10.31857/S0869587321090048

28. Иммунная дисрегуляция у работников предприятия черной металлургии в условиях избыточной кантоминации ванадием / О. В. Долгих, В. Б. Алексеев, Д. Г. Дианова, А. В. Кривцов. – Текст : непосредственный // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60, № 5. – С. 294–298. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-5-294-298

29. Кастор, М. В. Оценка медико-социальных факторов риска мертворождения в зависимости от срока гестации: ретроспективное исследование / М. В. Кастор. – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – № 3. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-1-4

30. Кислицына, О. А. Влияние жилищных условий и среды проживания на состояние здоровья россиян / О. А. Кислицына. – Текст : непосредственный // Уровень жизни населения регионов России. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 342–353. DOI: 10.19181/lsprr.2022.18.3.6

31. Козлова, О. А. Модели рождаемости и репродуктивного поведения женского населения России: современные тенденции / О. А. Козлова, О. О. Секички-Павленко. – Текст : непосредственный // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2020. – Т. 13, № 5. – С. 218–231. DOI: 10.15838/esc.2020.5.71.13

32. Количественная оценка риска здоровью, обусловленного напряженностью трудового процесса / В. Б. Алексеев, П. З. Шур, Д. Н. Лир, В. А. Фокин. – Текст : непосредственный // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 10. – С. 1171–1178. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1171

33. Консервативная тактика ведения пациенток с внематочной беременностью / Ю. Э. Доброхотова, Т. Н. Белоусова, Е. И. Боровкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Гинекология. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 435–441. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202518. – EDN YRAAMQ.

34. Корба, О. А. Рождаемость в России: тенденции и перспективы / О. А. Корба. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы общества, экономики и права в контексте глобальных вызовов : сборник материалов XVI Международной научно-практической конференции, Москва, 23 декабря 2022 года. – Санкт-Петербург : Печатный цех, 2022. – С. 182–189. – EDN PDMPXS

35. Ладодо, О. Б. Анализ рекомендаций по питанию кормящих женщин / О. Б. Ладодо, Д. В. Рисник, В. М. Коденцова. – Текст : непосредственный // Медицинский оппонент. – 2021. – Т. 3, № 15. – С. 14–19.

36. Мальцев, С. В. Современные аспекты применения витамина D в клинической практике / С. В. Мальцев. – Текст : непосредственный // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – № 5(3). – С. 244–252. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-244-252

37. Медико-демографическая ситуация в России: долгосрочные тенденции, прогнозы и резервы улучшения / О. С. Кобякова, И. П. Шибалков, И. А. Соломатников, С. А. Тимонин, А. Е. Щур, М. Д. Лагутин, Д. С. Тюфилин, И. А. Деев, С. Ю. Никитина. – Текст : непосредственный // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 2. – С. 4–17. DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.01

38. Минаева, Е. А. Факторы риска и профилактика плацента-ассоциированных заболеваний / Е. А. Минаева, Р. Г. Шмаков. – Текст : непосредственный // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 236–240. DOI: 26442/20795696.2021.3.200960

39. МР 2.3.1.0253-21. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. – Москва, 2021. – Текст : непосредственный.

40. Наркевич, А. Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов. – Текст : непосредственный // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65 (6). – С. 10. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10

41. Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2017–2022 годы и на 2023–2030 годы : Распоряжение Правительства РФ от 29.12.2022 № 4356-р. – Москва, 2022. – Текст : непосредственный.

42. Национальный проект «Демография»: Пермский край [Электронный ресурс]. – Текст : электронный. – URL: <https://minsoc.permkrai.ru/natsionalnyy-proekt-demografiya/natsional-nyu-proekt-demografiya> (дата обращения: 16.01.2023).

43. Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации / В. Е. Радзинский, М. Д. Андреева, Н. В. Артымук [и др.]. – Текст : непосредственный. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Медиабюро Статус презенс», 2021. – 68 с. – EDN MVMTVP.

44. Нетребенко, О. К. Метаболическое программирование и эпигенетика в педиатрии / О. К. Нетребенко, Л. А. Щеплягина, С. Г. Грибакин. – Текст : непосредственный // Лечение и профилактика. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 29–35.

45. Нормальная беременность: клинические рекомендации. – Москва, 2023. – Текст : непосредственный.

46. Ночевнова, А. А. Анализ демографической ситуации в Российской Федерации / А. А. Ночевнова, Е. В. Потапова. – Текст : непосредственный // Телескоп: журнал социологических и маркетинговых исследований : российский научный журнал. – 2024. – № 1(13). – С. 135–141. DOI: 10.24412/1994-3776-2024-1-135-142

47. Нутриом как направление «главного удара»: определение физиологических потребностей в макро- и микронутриентах, минорных биологически активных

веществах пищи / В. А. Тутельян, Д. Б. Никитюк, А. К. Батурич, А. В. Васильев, М. М. Г. Гаппаров, Н. В. Жилинская, В. М. Жминченко, А. О. Камбаров, В. М. Коденцова, Л. В. Кравченко, С. Н. Кулакова, Н. В. Лашнева, В. К. Мазо, А. И. Соколов, Б. П. Суханов, ХС. А.отимченко. – Текст : непосредственный // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, № 4. – С. 24–34. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10039

48. Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство / под ред. В. А. Тутельяна, Д. Б. Никитюка. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 656 с. (Серия «Национальное руководство»). – Текст : непосредственный.

49. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года : Указ Президента РФ от 07.05.2018 № 204. – Москва, 2018. – Текст : непосредственный.

50. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае в 2022 году : Государственный доклад. – Пермь : Управление Роспотребнадзора по Пермскому краю, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», 2023. – 31 с. – Текст : непосредственный.

51. Ожирение и женская фертильность. Социально-экономические аспекты нарушения питания / Р. А. Чилова, М. Н. Мартина, Д. А. Сычев, С. С. Маслов, Ю. В. Ляндау, Э. Г. Неофиту, О. С. Побединская, Р. Е. Казаков, А. А. Сиordia, М. И. Ковалев. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – Т. 23(3). – С. 66–77. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-3-66-77

52. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Т. Р. Гришина, С. И. Малявская. – Текст : непосредственный // Гинекология. – 2020. – Т. 22 (5). – С. 61–69. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200423

53. Онтогенез и филогенез хордовых: учебное пособие / сост. И. Н. Волков [и др.]. – Москва: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2019. – Ч. 1. – 52 с. – Текст : непосредственный.

54. Определение объема выборки / В. В. Лихванцев, М. Я. Ядгаров, Берикашвили [и др.]. – Текст : непосредственный // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – Т. 6. – С. 77–87. DOI: 10.17116/anaesthesiology202006177

55. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в РФ в 2022 году : справочник Министерства здравоохранения РФ. – Москва, 2023. – Текст : непосредственный.

56. Особенности профиля органических кислот амниотической и цервикальной жидкостей беременных высокого риска преждевременных родов / К. А. Горина, З. С. Ходжаева, В. В. Чаговец [и др.]. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2022. – Т. 3_2022. – С. 39–48. DOI: 10.18565/aig.2022.3.39-48

57. Оценка скрытого дефицита магния у беременных / С. В. Орлова, Е. А. Никитина, Н. В. Балашова, А. Н. Исаев, А. В. Ершов, О. Е. Пронина, А. Н. Водолазкая, Е. В. Прокопенко. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16(5). – С. 104–110. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-5-104-110

58. Паспорт национального проекта «Демография» [Электронный ресурс] / утвержден президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол от 24 декабря 2018 г. № 16). – 2018. – Текст : электронный. – URL: <https://minsport.gov.ru/2018/Nacionalnii-proekt-Demografiya.pdf> (дата обращения: 16.01.2023).

59. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» [Электронный ресурс] / утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол от 3 сентября 2018 г. № 10). – Текст : электронный. – URL: <https://econom22.ru/pnp/natsionalnye-proekty-programmy/Zdravoohranenie.pdf> (дата обращения: 16.01.2023).

60. Паспорт федерального проекта «Охрана материнства и детства» в рамках национального проекта «Семья» / утв. Указом Президента РФ от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года». – Москва, 2024. – Текст : непосредственный.

61. Пат. РФ на изобретение № 022107267 от 18.03.2022. Способ прогнозирования преждевременных родов во 2 триместре беременности / Л. В. Хаютин, Е. С. Ворошила, Е. Э. Плотко [и др.]. – Текст : непосредственный.

62. Пат. РФ на изобретение от 09.01.2023 № 2022107340. Способ раннего прогнозирования невынашивания беременности, ассоциированного с реактивацией

цитомегаловирусной инфекции / И. А. Андриевская, Н. А. Ишутина, И. Н. Довжикова, Н. Н. Дорофиенко. – Текст : непосредственный.

63. Пат. РФ на изобретение от 15.03.2021 № 2021106870. Способ прогнозирования неразвивающейся беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями эмбриона / Е. В. Кудрявцева, Н. Н. Потапов, В. В. Ковалев. – Текст : непосредственный.

64. Пат. РФ на изобретение от 22.09.2021 № 2021127812 Способ прогнозирования исходов беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа во время беременности / Ф. В. Валеева, Г. Р. Газизова. – Текст : непосредственный.

65. Пат. РФ на изобретение от 28.11.2022 № 2022124993. Способ прогнозирования угрожающего выкидыша у женщин в I триместре гестации / О. Н. Беспалова, С. В. Чепанов, М. О. Шенгелия. – Текст : непосредственный.

66. Пат. РФ на изобретение от 30.01.2024 № 2023105395. Способ прогнозирования степени риска позднего самопроизвольного выкидыша / Е. В. Кудрявцева, Н. Н. Потапов, В. В. Ковалев. – Текст : непосредственный.

67. Перспективы мирового народонаселения на 2022 год: резюме результатов [Электронный ресурс] // Организация Объединенных Наций, Департамент по экономическим и социальным вопросам, Отдел народонаселения. – 2022. – Vol. 3. – Текст : электронный. – URL: [https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/RU_SWP22 %20report.pdf](https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/RU_SWP22%20report.pdf) (дата обращения: 18.01.2023).

68. Питание и нутритивная поддержка во время беременности / Е. И. Кравцова, И. И. Куценко, И. О. Боровиков, С. К. Батмен. – Текст : непосредственный // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, № 4. – С. 233–241. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-233-241

69. Поведенческие факторы риска в российской популяции: результаты обследования по модифицированной методологии STEPS / Ю. А. Баланова, А. В. Капустина, С. А. Шальнова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский журнал профилактической медицины. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 56. DOI: 10.17116/profmed20202305156

70. Прегравидарная подготовка: доказанная польза. Эссенциальные микронутриенты в составе поливитаминных комплексов / В. Е. Радзинский,

А. В. Соловьёва, О. А. Кузнецова, Т. В. Смирнова. – Текст : непосредственный // Доктор. Ру. – 2020. – № 19(6). – С. 30–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35

71. Прегравидарная подготовка: клинические рекомендации МАРС. Версия 3.1. – Москва, 2024. – Текст : непосредственный.

72. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века / В. Е. Радзинский, И. Н. Костин, А. С. Оленев [и др.]. – Текст : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 4. – С. 27–37. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37

73. Преждевременные роды : клинические рекомендации. – Москва : Министерство здравоохранения РФ, 2021. – Текст : непосредственный.

74. Привычное невынашивание беременности в современном мире (обзор литературы) / А. Л. Унанян, Л. Г. Пивазян, А. А. Закарян [и др.]. – Текст : непосредственный // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снигерев. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 12–19. DOI: 10.17816/2313-8726-2021-8-1-12-19

75. Привычный выкидыш: клинические рекомендации. – Москва : Министерство здравоохранения РФ, 2021. – Текст : непосредственный.

76. Прогноз рождаемости и заболеваемости населения субъектов Российской Федерации с позиции оценки репродуктивного потенциала / Р. У. Хабриев, Э. Н. Мингазова, В. Б. Зиатдинов, У. М. Лебедева, Т. Н. Шигабутдинова, П. В. Железова, М. М. Гасайниева. – Текст : непосредственный // Здравоохранение Российской Федерации. – 2021. – Т. 65(6). – С. 507–513. DOI: 10.47470/0044-197X-2021-65-6-507-513

77. Прохорова, О. В. Питание и дефицит цинка при беременности: обзор литературы / О. В. Прохорова, А. А. Олина. – Текст : непосредственный // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – № 6(4). – С. 546–560. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-10

78. Прохорова, О. В. Физическая активность беременных: обзор литературы / О. В. Прохорова, А. А. Олина. – Текст : непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2020. – Т. 37, № 4. – С. 71–84. DOI: 10.1111/j.1467-3010.2011.01915.x

79. Радзинский, В. Е. «Русский крест»: медицинские аспекты демографии и репродукции / В. Е. Радзинский. – Текст : непосредственный // Opinion leader. – 2020. – Vol. 32. – P. 13–17.

80. Распространенность и динамика курения в России по данным исследования ЭССЕ-РФ / О. М. Драпкина, С. А. Максимов, С. А. Шальнова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 22(8S). – С. 3790. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3790. EDN: NLZAXM

81. Рекомендации по профилактике заболеваний [Электронный ресурс] / Европейская ассоциация пациентов по терапевтическим заболеваниям. – Текст : электронный. – URL: <https://eurati.eu/> (дата обращения: 13.01.2023).

82. Репринцева, Е. В. О проблеме рождаемости в России / Е. В. Репринцева. – Текст : непосредственный // Региональный вестник. – 2020. – № 8(47). – С. 99–100.

83. Ростовская, Т. К. Тенденции в поведении женщин, связанные с абортами / Т. К. Ростовская, Е. Н. Васильева, Е. Н. Князькова. – Текст : непосредственный // Россияне в контексте демографической политики. – 2024. – Т. 8(1). – С. 15–36.

84. Рыбаковский, О. Л. Демографический потенциал: сущность, структура и основные факторы / О. Л. Рыбаковский. – Текст : непосредственный // Уровень жизни населения регионов России. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 319–326. DOI: 10.52180/1999-9836_2023_19_3_1_319_326. – EDN CQKRYK.

85. Сапунов, А. В. Анализ актуальной демографической ситуации в Российской Федерации / А. В. Сапунов, Т. А. Сапунова, Г. А. Багян. – Текст : непосредственный // Естественно-гуманитарные исследования. – 2021. – Т. 33, № 1. – С. 187–190. DOI: 10.24412/2309-4788-2021-10854

86. Скальный, А. В. Физическая активность и обмен микроэлементов / А. В. Скальный. – Текст : непосредственный // Микроэлементы в медицине. – 2020. – Т. 21, № 2. – С. 3–12. DOI: 10.19112/2413-6174-2020-21-2-3-12

87. Скворцова, М. Ю. Дискуссионные вопросы нутриентной поддержки беременности / М. Ю. Скворцова, Т. В. Денисова, Ю. В. Денисова. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19(2). – С. 85–95. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-85-95

88. Стародубов, В. И. Репродуктивные потери, как медико-социальная проблема демографического развития России / В. И. Стародубов, Л. П. Суханова, Ю. Г. Сыченков. – Текст : непосредственный // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – Т. 22, № 6. – С. 1–26.

89. Стародубов, В. И. Репродуктивные проблемы демографического развития России / В. И. Стародубов, Л. П. Суханова. – Москва : Менеджер здравоохранения, 2012. – 320 с. – Текст : непосредственный.

90. Стратегия действий по реализации семейной и демографической политики, поддержке многодетности в Российской Федерации до 2036 года (В редакции Указа Президента Российской Федерации от 01.07.2014 № 483) : Указ Президента Российской Федерации № 615-р от 15 марта 2025. – Текст : электронный. – URL: <http://government.ru/docs/all/61461/> (дата обращения: 25.03.2025).

91. Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года : Указ Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 года № 254. – Москва, 2019. – Текст : непосредственный.

92. Субботина, Т. В. Медико-географическая ситуация региона: понятие, оценка, оптимизация (на примере Пермского края) / Т. В. Субботина. – Текст : непосредственный // Вестник Удмуртского университета. Серия биология. Науки о земле. – 2022. – Т. 32, вып. 3. – С. 284–293.

93. Тапильская, Н. И. Диагностика причины потери беременности и возможности терапии с позиций доказательной медицины / Н. И. Тапильская. – Текст : непосредственный // Global Reproduction. – 2021. – № S2. – С. 24–31.

94. Тарандо, Е. Е. Питание россиян как государственная проблема / Е. Е. Тарандо, Е. Н. Лазарева. – Текст : непосредственный // Россия: Тенденции и перспективы развития : материалы XIII Международной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 412–413.

95. Торшин, И. Ю. Современный взгляд на гомеостаз кальция и беременность / И. Ю. Торшин, А. Н. Громов, О. А. Громова. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – № 23(3). – С. 56–65. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-3-56-65

96. Турсунова, Д. Оценка репродуктивного состояния женщин-работниц промышленных предприятий / Д. Турсунова, З. Раджабов. – Текст : непосредственный // Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2022. – № 1(2). – С. 9–11.

97. Факторы, влияющие на рождаемость в современной России / И. С. Лунева, О. Ю. Иванова, А. В. Хардигов, Н. В. Абросимова. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 14–20. DOI: 10.17116/rosakush20191902114

98. Фаткуллина, Л. С. Поздние преждевременные роды: факторы риска, прогнозирование, управление рисками (обзор 2018-2023 гг.) / Л. С. Фаткуллина, М. А. Мулендеева. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12 (Спецвып.). – С. 99–104. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-suppl-99-104

99. Шарыпова, С. Ю. Рискогенное поведение россиян в сфере здоровья: динамика и факторы воздействия / С. Ю. Шарыпова, С. С. Гордеева. – Текст : непосредственный // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 4. – С. 54–67. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.05

100. Шматова, Ю. Е. Факторы риска здоровью ребенка со стороны матери до и во время беременности (итоги многолетнего когортного мониторинга в Вологодской области) / Ю. Е. Шматова, И. Н. Разварина, А. Н. Гордиевская. – Текст : непосредственный // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 143–159. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.14

101. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus / A. Sweeting, J. Wong, H. R. Murphy, G. P. Ross. – Текст : непосредственный // Endocr Rev. – 2022. – Vol. 43(5). – P. 763–793. DOI: 10.1210/endrev/bnac003. PMID: 35041752; PMCID: PMC9512153

102. A comprehensive scoping review of bayesian networks in healthcare: past, present and future / E. Kyrimi, S. McLachlan, K. Dube [et al.]. – Текст : непосредственный // Artificial intelligence in medicine. – 2021. – Vol. 117. – P. 1–17. DOI: 10.1016/j.artmed.2021.102108

103. A manifesto on explainability for artificial intelligence in medicine / C. Combi, B. Amico, R. Bellazzi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Artificial intelligence in medicine*. – 2022. – Vol. 133. – P. 102423–102434. DOI: 10.1016/j.artmed.2022.102423

104. A new model based on artificial intelligence to screening preterm birth / V. L. Andrade Júnior, M. S. França, R. A. F. Santos, A. R. Hatanaka, J. J. Cruz, T. E. K. Hamamoto, E. Traina, S. G. P. Sarmiento, J. Elito Júnior, D. B. D. S. Pares, R. Mattar, E. Araujo Júnior, A. F. Moron // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2023. – Vol. 36(2). – P. 2241100. DOI: 10.1080/14767058.2023.2241100. PMID: 37518185.

105. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A cohort study / M. Guarga Montori, A. Álvarez Martínez, C. Luna Álvarez, N. Abadía Cuchí, P. Mateo Alcalá, S. Ruiz-Martínez. – Текст : непосредственный // *Taiwan J Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol. 60(1). – P. 119–124. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.11.018. PMID: 33494983

106. Advanced Maternal Age as an Obstetric Risk Factor: Current Experience in a Hospital from Northwestern Spain / L. Peteiro-Mahia, S. Blanco-López, N. López-Castiñeira, R. Navas-Arrebola, T. Seoane-Pillado, S. Pertega-Díaz. – Текст : непосредственный // *Acta Med Port*. – 2022. – Vol. 35(7-8). – P. 550–557. DOI: 10.20344/amp.16550. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35286841

107. Akazawa, M. Artificial intelligence in gynecologic cancers: Current status and future challenges – A systematic review / M. Akazawa, K. Hashimoto. – Текст : непосредственный // *Artificial intelligence in medicine*. – 2021. – Vol. 120. – P. 1–9. DOI: 10.1016/j.artmed.2021.102164

108. Altered decidual and placental catabolism of vitamin D may contribute to the aetiology of spontaneous miscarriage / H. Hou, J.Y. Zhang, D. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Placenta*. – 2020. – Vol. 92. – P. 1–8. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.01.013

109. Altman, D. G. *Practical Statistics for Medical Research* / D. G. Altman. – London : Chapman and Hall, 1991. – P. 189–190. – Текст : непосредственный.

110. Ameh, N. Marriage to first pregnancy interval and related factors among women in North Central Nigeria / N. Ameh, A. M. Oyefabi, M. N. Hawwa. – Текст :

непосредственный // *Ann Afr Med.* – 2022. – Vol. 21(4). – P. 456–460. DOI: 10.4103/aam.aam_18_22. PMID: 36412351; PMCID: PMC9850898

111. Angiogenic markers could predict adverse pregnancy outcomes / Y. Xing, L. Wen, J. Zhang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clinical and experimental medicine.* – 2022. – Vol. 22, № 4. – P. 605–612. DOI: 10.1007/s10238-021-00764-2

112. Ansaldi, Y. Urinary tract infections in pregnancy / Y. Ansaldi, B. Martinez de Tejada Weber. – Текст : непосредственный // *Clin Microbiol Infect.* – 2023. – Vol. 29(10). – P. 1249–1253. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.08.015. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36031053

113. Application of group LASSO regression based Bayesian networks in risk factors exploration and disease prediction for acute kidney injury in hospitalized patients with hematologic malignancies / Y. Li, X. Chen, Y. Wang, J. Hu, Z. Shen, X. Ding. – Текст : непосредственный // *BMC Nephrol.* – 2020. – Vol. 21(1). – P. 162. DOI: 10.1186/s12882-020-01786-w. PMID: 32370757; PMCID: PMC7201633

114. Arocha Rodulfo, J. I. Approach to the cardiometabolic continuum. Narrative description / J. I. Arocha Rodulfo. – Текст : непосредственный // *Clin Investig Arterioscler.* – 2021. – Vol. 33(3). – P. 158–167. DOI: 10.1016/j.arteri.2020.10.003. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33309070.

115. Arterial Hypertension in Women: State of the Art and Knowledge Gaps / N. Chapman, S. M. Ching, A. O. Konradi, A. M. Nuyt, T. Khan, B. Twumasi-Ankrah, E. J. Cho, A. E. Schutte, R. M. Touyz, U. M. Steckelings, L. M. Brewster // *Hypertension.* – 2023. – Vol. 80(6). – P. 1140–1149. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20448. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36919603

116. Artificial intelligence in diabetes management: Advancements, opportunities, and challenges / Z. Guan, H. Li, R. Liu, C. Cai, Y. Liu, J. Li, X. Wang, S. Huang, L. Wu, D. Liu, S. Yu, Z. Wang, J. Shu, X. Hou, X. Yang, W. Jia, B. Sheng. – Текст : непосредственный // *Cell Rep Med.* – 2023. – Vol. 4(10). – P. 101213. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101213. Epub 2023 Oct 2. PMID: 37788667; PMCID: PMC10591058

117. Association of gestational anemia with pregnancy conditions and outcomes: A nested case-control study / Y. Sun, Z.-Z. Shen, F.-L. Huang [et al.]. – Текст :

непосредственный // World journal of clinical cases. – 2021. – Vol. 9, № 27. – P. 8008–8019. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i27.8008

118. Association of maternal prenatal selenium concentration and preterm birth: a multicountry meta-analysis / N. Monangi, H. Xu, R. Khanam [et al.]. – Текст : непосредственный // BMJ Global Health. – 2021. – Vol. 6, № 9. – P. 1–12. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005856

119. Association of maternal serum Netrin-1 and Netrin-4 levels with placenta accreta spectrum / S. Kaya, U. Turhan, I. Dağ, I. Polat. – Текст : непосредственный // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2023. – Vol. 27(10). – P. 4594–4600. DOI: 10.26355/eurrev_202305_32466. PMID: 37259741

120. Association of Prenatal Exposure to Maternal Drinking and Smoking With the Risk of Stillbirth / H. Odendaal, K.A. Dukes, A.J. Elliott [et al.]. – Текст : непосредственный // JAMA network open. – 2021. – Vol. 4, № 8. – P. 1–26. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.21726

121. Association of serum vitamin D levels with ectopic pregnancy / G. Abedini, H. Parsapour, E. Khanlarzadeh, A. Alizamir. – Текст : непосредственный // J Family Med Prim Care. – 2022. – Vol. 11(12). – P. 7810–7813. DOI: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1062_22. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36994022; PMCID: PMC10041014.

122. Association of serum zinc levels in overweight and obesity / M. J. Rios-Lugo, C. Madrigal-Arellano, D. Gaytán-Hernández [et al.]. – Текст : непосредственный // Biological trace element research. – 2020. – Vol. 198, № 1. – P. 51–57. DOI: 10.1007/s12011-020-02060-8

123. Associations between early marriage and preterm delivery: Evidence from lowland Nepal / F. A. Miller, A. A. Marphatia, J. C. Wells, M. Cortina-Borja, D. S. Manandhar, N. M. Saville. – Текст : непосредственный // Am J Hum Biol. – 2022. – Vol. 34(5). – P. e23709. DOI: 10.1002/ajhb.23709. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34862821

124. Associations between maternal calcium intake from diet and supplements during pregnancy and the risk of preterm birth in a Chinese population / D. Liu, S. Li, F. Lei, Y. Zhao [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Clin Nutr. – 2021. – Vol. 75(1). – P. 141–150. DOI: 10.1038/s41430-020-00701-8. PMID: 32814854

125. Associations between obesity, smoking behaviors, reproductive traits and spontaneous abortion: a univariable and multivariable Mendelian randomization study / Q. Wang, F. Liu, Y. Tuo, L. Ma, X. Feng. – Текст : непосредственный // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1193995. DOI: 10.3389/fendo.2023.1193995. PMID: 37547316; PMCID: PMC10400331
126. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative / A. Hyland, K. M. Piazza, K. M. Hovey, J. K. Ockene, C. A. Andrews, C. Rivard, J. Wactawski-Wende. – Текст : непосредственный // *Tob Control*. – 2015. – Vol. 24(4). – P. 328–335. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051458. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24572626.
127. Attalea, E. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome / E. Attali, Y. Yogevev. – Текст : непосредственный // *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2021. – Vol. 70. – P. 2–9. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.006
128. Attenuating effects of selenium and zinc against hexavalent chromium-induced oxidative stress, hormonal instability, and placenta damage in preimplanted rats / A. Saouli, O. Adjroud, M. Ncir, A. Bachir, A. El Feki. – Текст : непосредственный // *Environ Sci Pollut Res Int*. – 2023. – Vol. 30(21). – P. 60050–60079. DOI: 10.1007/s11356-023-26700-3. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37017835
129. Barker, D. J. The developmental origins of well-being / D. J. Barker. – Текст : непосредственный // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. – 2004. – Vol. 359(1449). – P. 1359–1366. DOI: 10.1098/rstb.2004.1518
130. Bayesian networks in healthcare: Distribution by medical condition / S. McLachlan, K. Dube, G. A. Hitman, N. E. Fenton, E. Kyrimi. – Текст : непосредственный // *Artif Intell Med*. – 2020. – Vol. 107. – P. 101912. DOI: 10.1016/j.artmed.2020.101912. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32828451
131. Be Healthy in Pregnancy: Exploring factors that impact pregnant women's nutrition and exercise behaviours / L. N. Grenier, S. A. Atkinson, M. F. Mottola, O. Wahoush, L. Thabane, F. Xie, J. Vickers-Manzin, C. Moore, E. K. Hutton, B. Murray-Davis. – Текст : непосредственный // *Matern Child Nutr*. – 2021. – Vol. 17(1). – P. e13068. DOI: 10.1111/mcn.13068. PMID: 32705811

132. Bellver, J. Female underweight and risk of ectopic pregnancy / J. Bellver. – Текст : непосредственный // BJOG. – 2021. – Vol. 128(3). – P. 551. DOI: 10.1111/1471-0528.16418. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32672389.
133. Berwick, M. Prenatal Counseling and Preparation for Breastfeeding / M. Berwick, A. F. Louis-Jacques. – Текст : непосредственный // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2023. – Vol. 50(3). – P. 549–565. DOI: 10.1016/j.ogc.2023.03.007. Epub 2023 May 25. PMID: 37500216.
134. Biagioni, E. M. The impact of advanced maternal age on pregnancy and offspring health: A mechanistic role for placental angiogenic growth mediators / E. M. Biagioni, L. E. May, N. T. Broskey. – Текст : непосредственный // Placenta. – 2021. – Vol. 106. – P. 15–21. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.01.024
135. Bias in the association between advanced maternal age and stillbirth using left truncated data / J. Dunne, G. A. Tessema, A. T. Gebremedhin, G. Pereira. – Текст : непосредственный // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12(1). – P. 19214. DOI: 10.1038/s41598-022-23719-3. PMID: 36357770; PMCID: PMC9649623
136. Bioregulatory Systems Medicine. White Paper [Электронный ресурс] / Yvonne Burmeister, Konstantin Cesnulevicius, M. D., Alyssa W. Goldman, M. A. David W. Lescheid, N. D., Myron Schultz, Bernd Seilheimer, Alta Smit, M.B.BCh. – 2019. – Текст : электронный – URL: <https://www.bioregulatory-systems-medicine.com/en> (дата обращения: 16.01.2025).
137. Bleizgys, A. Zinc, Magnesium and Vitamin K Supplementation in Vitamin D Deficiency: Pathophysiological Background and Implications for Clinical Practice / A. Bleizgys. – Текст : непосредственный // Nutrients. – 2024. – Vol. 16(6). – P. 834. DOI: 10.3390/nu16060834. PMID: 38542745; PMCID: PMC10974675.
138. Breast cancer detection using artificial intelligence techniques: A systematic literature review / A. B. Nassif, M. A. Talib, Q. Nasir [et al.]. – Текст : непосредственный // Artificial intelligence in medicine. – 2022. – Vol. 127. – P. 1–12. DOI: 10.1016/j.artmed.2022.102276
139. Calcium intake from diet and supplement use during early pregnancy: the Expect study I. / J. P. M. M. Willemsse, L. J. E. Meertens, H. C. J. Scheepers [et al.]. –

Текст : непосредственный // *European journal of nutrition*. – 2020. – Vol. 59, № 1. – P. 167–174. DOI: 10.1007/s00394-019-01896-8

140. Carothers, A. Role of zine in frmale reproduction / A. Carothers, F. J. Diaz. – Текст : непосредственный // *Biology of Reproduction*. – 2021. – Vol. 104, № 5. – P. 976–994. DOI: 10.1093/biolre/ioab023

141. Catalano, P. M. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child / P. M. Catalano, K. Shankar. – Текст : непосредственный // *BMJ*. – 2017. – Vol. 356. – P. j1. DOI: 10.1136/bmj.j1. PMID: 28179267; PMCID: PMC6888512

142. Causes of death and associated conditions (CODAC): a utilitarian approach to the classification of perinatal deaths / J. F. Froen, H. Pinar, V. Flenady, S. Bahrin, A. Charles, L. Chauke, K. Day, C. W. Duke, F. Facchinetti, R. C. Fretts, G. Gardener, K. Gilshenan, S. J. Gordijn, A. Gordon, G. Guyon, C. Harrison, R. Koshy, R. C. Pattinson, K. Petersson, L. Russell, E. Saastad, G. C. Smith, R. Torabi. – Текст : непосредственный // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2009. – Vol. 9. – P. 22. DOI: 10.1186/1471-2393-9-22. PMID: 19515228; PMCID: PMC2706222

143. Cena, H. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists / H. Cena, L. Chiovato, R. E. Nappi. – Текст : непосредственный // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2020. – Vol. 105, № 8. – P. 2695–709. DOI: 10.1210/clinem/dgaa285

144. Chronic hypertension in pregnancy / A. N. Battarbee, R. G. Sinkey, L. M. Harper, S. Oparil, A. T. N. Tita. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol*. 2020. – Vol. 222(6). – P. 532–541. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.1243. PMID: 31715148

145. Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis / S. Al Khalaf, E. Bodunde, G. M. Maher, É. J. O'Reilly, F. P. McCarthy, M. M. O'Shaughnessy, S. M. O'Neill, A. S. Khashan. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 226(5). – P. 656-670.e32. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.037. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34736915.

146. Chronic kidney disease and pregnancy outcomes / J. Dvořák, M. Koucký, E. Jančová [et al.]. – Текст : непосредственный // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1–6. DOI: 10.1038/s41598-021-00670-3

147. Cigarette Smoking during Pregnancy: Effects on Antioxidant Enzymes, Metallothionein and Trace Elements in Mother-Newborn Pairs / A. Pizent, M. Lazarus, J. Kovačić, B. Tariba Lovaković, I. Brčić Karačonji, T. Živković Semren, A. Sekovanić, T. Orct, K. Branović-Čakanić, N. Brajenović, A. Jurič, I. Miškulin, L. Škratić, S. Stasenko, T. Mioč, J. Jurasović, M. Piasek. – Текст : непосредственный // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10(6). – P. 892. DOI: 10.3390/biom10060892. PMID: 32532134; PMCID: PMC7356311

148. Clinical Practice Guidelines That Address Physical Activity and Exercise During Pregnancy: A Systematic Review / X. Yang, H. Li, Q. Zhao, R. Han, Z. Xiang, L. Gao. – Текст : непосредственный // *J Midwifery Womens Health*. – 2022. – Vol. 67(1). – P. 53–68. DOI: 10.1111/jmwh.13286. Epub 2021 Nov 28. Erratum in: *J Midwifery Womens Health*. 2022 Nov; 67(6): 800-808. DOI: 10.1111/jmwh.13455. PMID: 34841649

149. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction / H. Stepan, A. Galindo, M. Hund, D. Schlembach, J. Sillman, D. Surbek, M. Vatish. – Текст : непосредственный // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2023. – Vol. 61(2). – P. 168–180. DOI: 10.1002/uog.26032. PMID: 35816445

150. Co-existing chronic hypertension and hypertensive disorders of pregnancy and associated adverse pregnancy outcomes / L. C. Sweeney, L. S. Lundsberg, J. F. Culhane, C. Partridge, M. Son. – Текст : непосредственный // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2024. – Vol. 37(1). – P. 2305675. DOI: 10.1080/14767058.2024.2305675. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38290827

151. Comparative matrix metalloproteinase-2 and -9 expression and activity during endotheliochorial and hemochorial trophoblastic invasiveness / G. Gualdoni, G. Gomez Castro, R. Hernández, C. Barbeito, E. Cebral. – Текст : непосредственный // *Tissue Cell*. – 2022. – Vol. 74. – P. 101698. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101698. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34871824

152. Consanguineous Marriage and Early Pregnancy Loss in Rural to Peri-Urban India / J. M. Robertson, K. Basany, F. Farooq, X. Tan, G. Tang, C. H. Bunker, P. S. Reddy, C. L. Haggerty. – Текст : непосредственный // J Obstet Gynaecol India. – 2022. – Vol. 72(4). – P. 314–321. DOI: 10.1007/s13224-021-01498-7. Epub 2021 Jul 28. PMID: 35923508; PMCID: PMC9339451
153. Cooper, D. B. Pregnancy And Exercise / D. B. Cooper, L. Yang. – Treasure Island (FL), 2022. – P. 1–8. – Текст : непосредственный.
154. Copper and zinc deficiency to the risk of preterm labor in pregnant women: a case-control study / H. Gohari, N. Khajavian, A. Mahmoudian, R. R. Bilandi. – Текст : непосредственный // BMC Pregnancy Childbirth. – 2023. – Vol. 23(1). – P. 366. DOI: 10.1186/s12884-023-05625-2. PMID: 37208743; PMCID: PMC10197058
155. Copper/Zinc Ratio Can Be a Marker to Diagnose Ectopic Pregnancy and Is Associated with the Oxidative Stress Status of Ectopic Pregnancy Cases / A. Tok, A. Özer, F. A. Baylan, E. B. Kurutaş. – Текст : непосредственный // Biological Trace Element Research. – 2021. – Vol. 199, № 6. – P. 2096–2103. DOI: 10.1007/s12011-020-02327-0
156. Correa-de-Araujo, R. Clinical Outcomes in High-Risk Pregnancies Due to Advanced Maternal Age / R. Correa-de-Araujo, S. S. S. Yoon. – Текст : непосредственный // J Womens Health (Larchmt). – 2021. – Vol. 30(2). – P. 160–167. DOI: 10.1089/jwh.2020.8860. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185505; PMCID: PMC8020515.
157. Dahlen, C. R. Selenium supplementation and pregnancy out comes / C. R. Dahlen, L. P. Reynolds, J. S. Caton. – Текст : непосредственный // Frontiers in nutrition. – 2022. – Vol. 9. – P. 1011850–1011857. DOI: 10.3389/fnut.2022.1011850
158. Dai, X. Evolution of the global smoking epidemic over the past half century: strengthening the evidence base for policy action / X. Dai, E. Gakidou, A. D. Lopez – Текст : непосредственный // Tob Control. – 2022. – Vol. 31(2). – P. 129–137. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2021-056535. PMID: 35241576
159. Dakouane-Giudicelli, M. Netrins and Their Roles in Placental Angiogenesis / M. Dakouane-Giudicelli, N. Alfaidy, P. De Mazancourt. – Текст : непосредственный // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–7. DOI: 10.1155/2014/901941

160. Decreased Expression of Placental Proteins in Recurrent Pregnancy Loss: Functional Relevance and Diagnostic Value / E. Tóth, D. Györffy, M. Posta, P. Hupuczi, A. Balogh, G. Szalai, G. Orosz, L. Orosz, A. Szilágyi, O. Oravecz, L. Veress, S. Nagy, O. Török, P. Murthi, O. Erez, Z. Papp, N. Ács. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25(3). – P. 1865. DOI: 10.3390/ijms25031865. PMID: 38339143; PMCID: PMC10855863

161. Deeksha, H. S. Study Based on the Alliance Between Serum Magnesium Levels and Preterm Labor: An Inclusive Review / H. S. Deeksha, S. Pajai, S. Cherukuri. – Текст : непосредственный // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15(7). – P. e42602. DOI: 10.7759/cureus.42602. PMID: 37641740; PMCID: PMC10460502

162. Del Castillo-Matamoros, S. E. Importance of nutrition in pregnant women / S. E. Del Castillo-Matamoros, N. E. Poveda. – Текст : непосредственный // *Rev Colomb Obstet Ginecol.* – 2021. – Vol. 72(4). – P. 339–345. DOI: 10.18597/rcog.3825. PMID: 35134281; PMCID: PMC8833237

163. Deng, T. Recent Advances in Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion / T. Deng, X. Liao, S. Zhu. – Текст : непосредственный // *Obstet Gynecol Surv.* – 2022. – Vol. 77(6). – P. 355–366. DOI: 10.1097/OGX.0000000000001033. PMID: 35672876; PMCID: PMC9169761

164. Determinants of Vaginal Microbiota Composition / Y. Moosa, D. Kwon, T. de Oliveira, E. B. Wong. – Текст : непосредственный // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 467. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00467. PMID: 32984081

165. Development and Validation of Nutrition Literacy Assessment Instrument for Chinese Pregnant Women / Y. Zhou, Y. Lyu, R. Zhao [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 14. – P. 2863–2878. DOI: 10.3390/nu14142863

166. DHA supplementation and pregnancy complications / Y. Jiang, Y. Chen, L. Wei, H. Zhang, J. Zhang, X. Zhou, S. Zhu, Y. Du, R. Su, C. Fang, W. Ding, L. Feng. – Текст : непосредственный // *J Transl Med.* – 2023. – Vol. 21(1). – P. 394. DOI: 10.1186/s12967-023-04239-8. PMID: 37330569; PMCID: PMC10276458

167. Diagnostic utility of serial circulating placental growth factor levels and uterine artery Doppler waveforms in diagnosing underlying placental diseases in pregnancies at high risk of placental dysfunction / S. Agrawal, W. T. Parks, H. D. Zeng [et al.]. – Текст : непосредственный // American journal of obstetrics and gynecology. – 2022. – Vol. 227, № 4. – P. 618–634. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.05.043
168. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus / L. Rasmussen, C. W. Poulsen, U. Kampmann, S. B. Smedegaard, P. G. Ovesen, J. Fuglsang. – Текст : непосредственный // Nutrients. – 2020. – Vol. 12(10). – P. 3050. DOI: 10.3390/nu12103050. PMID: 33036170; PMCID: PMC7599681
169. Dietary Blueberry and Soluble Fiber Supplementation Reduces Risk of Gestational Diabetes in Women with Obesity in a Randomized Controlled Trial / A. Basu, D. Feng, P. Planinic, J. L. Ebersole, T. J. Lyons, J. M. Alexander. – Текст : непосредственный // J Nutr. – 2021. – Vol. 151(5). – P. 1128–1138. DOI: 10.1093/jn/nxaa435. PMID: 33693835; PMCID: PMC8112774
170. Dietary Copper/Zinc ratio and type 2 diabetes risk in women: the E3N cohort study / N. Laouali, C.-J. MacDonald, S. Shah [et al.]. – Текст : непосредственный // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. 2502–2511. DOI: 10.3390/nu13082502
171. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease / S. K. Gill, M. Rossi, B. Bajka, K. Whelan. – Текст : непосредственный // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2021. – Vol. 18(2). – P. 101–116. DOI: 10.1038/s41575-020-00375-4. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33208922
172. Differential expression of matrix metalloproteinases in the fallopian tube of women with Chlamydia trachomatis-associated tubal ectopic pregnancy / S. Pant, A. Dimri, R. Arora [et al.]. – Текст : непосредственный // Microbial pathogenesis. – 2022. – Vol. 165. – P. 1–12. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105468
173. Direct on-swab metabolic profiling of vaginal microbiome host interactions during pregnancy and preterm birth / P. Pruski, G.D.S. Correia, H. V Lewis [et al.]. – Текст : непосредственный // Nature communications. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 5967–5981. DOI: 10.1038/s41467-021-26215-w
174. Domínguez, L. Micronutrients in Food Supplements for Pregnant Women: European Health Claims Assessment / L. Domínguez, V. Fernández-Ruiz, M. Cámara. –

Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15(21). – P. 4592. DOI: 10.3390/nu15214592. PMID: 37960245; PMCID: PMC10650409.

175. Duntas, L. H. Selenium and at-risk pregnancy: challenges and controversies / L. H. Duntas. – Текст : непосредственный // *Thyroid Res*. – 2020. – Vol. 13. – P. 16. DOI: 10.1186/s13044-020-00090-x. PMID: 33014140; PMCID: PMC7528225

176. Early and late preterm birth rates in participants adherent to randomly assigned high dose docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in pregnancy / S. E. Carlson, B. J. Gajewski, C. J. Valentine, S. A. Sands, A. R. Brown, E. H. Kerling, S. A. Crawford, C. S. Buhimschi, C. P. Weiner, M. Cackovic, E. A. DeFranco, D. P. Mudaranthakam, L. K. Rogers. – Текст : непосредственный // *Clin Nutr*. – 2023. – Vol. 42(2). – P. 235–243. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.01.009. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36680919; PMCID: PMC10546372.

177. Effect of magnesium supplementation on inflammatory parameters: a meta-analysis of randomized controlled trials / N. Veronese, D. Pizzol, L. Smith, L. J. Dominguez, M. Barbagallo. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – P. 679

178. Effects of Maternal Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Placental Complications: An Umbrella Review, Meta-Analysis and Evidence Map / M.-L. W. Kinshella, S. Omar, K. Scherbinsky [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 472–503. DOI: 10.3390/nu13020472

179. Effects of resistance exercise on blood glucose level and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial / Y. Xie, H. Zhao, M. Zhao, H. Huang, C. Liu, F. Huang, J. Wu. – Текст : непосредственный // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2022. – Vol. 10(2). – P. e002622. DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002622. PMID: 35383101; PMCID: PMC8984031

180. Effects of selenium levels on placental oxidative stress and inflammation during pregnancy: A prospective cohort study / J. Wang, C. Liang, Y. Hu, X. Xia, Z. Li, H. Gao, J. Sheng, K. Huang, S. Wang, P. Zhu [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med*. – 2022. Vol. 35. – P. 9956–9965.

181. Egan, A. M. A review of the pathophysiology and management of diabetes in pregnancy / A. M. Egan, M. L. Dow, A. Vella. – Текст : непосредственный // *Mayo Clinic proceedings*. – 2020. – Vol. 95, № 12. – P. 2734–2746. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.02.019

182. Evaluation of hair analysis for determination of trace mineral status and exposure to toxic heavy metals in horses in the Netherlands / D. van der Merwe, L. van den Wollenberg, J. van Hees-Valkenburg [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc. – 2022. – Vol. 34, № 6. – P. 1000–1005. DOI: 10.1177/10406387221116069

183. Evidence based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the U.S., part two: Minerals / J. B. Adams, J. C. Sorenson, E. L. Pollard [et al.]. – Текст : непосредственный // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 1–28. DOI: 10.3390/nu13061849

184. Exercise during pregnancy: a comparative review of guidelines / I. Tsakiridis, D. R. Bakaloudi, A. C. Oikonomidou, T. Dagklis, M. Chourdakis. – Текст : непосредственный // J Perinat Med. – 2020. – Vol. 48(6). – P. 519–525. DOI: 10.1515/jpm-2019-0419. PMID: 32619194

185. Expression and Relationship of Netrin-1, DCC, UNC5B, and VEGF in Villous Tissues of Patients with Delayed Abortion / F. Dong, Y. Cao, Z. Huang, S. Li. – Текст : непосредственный // Contrast media & molecular imaging. – 2022. – Vol. 2022. – P. 6283372–6283379. DOI: 10.1155/2022/6283372

186. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors at the implantation site in ampullary ectopic pregnancies / U. T. Gomez, M. de L. Brizot, P. P. Pereira [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. – 2021. – Vol. 50, № 5. – P. 102096–102101. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102096

187. FIGO Committee on Climate Change and Toxic Environmental Exposures. Climate change, women's health, and the role of obstetricians and gynecologists in leadership / L. C. Giudice, E. F. Llamas-Clark, N. DeNicola, S. Pandipati, M. G. Zlatnik, D. C. D. Decena, T. J. Woodruff, J. A. Conry. – Текст : непосредственный // Int J Gynaecol Obstet. – 2021. – Vol. 155(3). – P. 345–356. DOI: 10.1002/ijgo.13958. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34694628; PMCID: PMC9298078

188. FIGO: the global voice for women's health [https](https://www.figo.org/figo-resources/nutrition/figo-nutrition-checklist) [Электронный ресурс]. – Текст : электронный. – URL: www.figo.org/figo-resources/nutrition/figo-nutrition-checklist (дата обращения: 16.02.2023).

189. First Trimester Microelements and their Relationships with Pregnancy Outcomes and Complications / M. Lewandowska, B. Więckowska, S. Sajdak, J. Lubiński. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. 1108–1128. DOI: 10.3390/nu12041108

190. Fowler, J. R. Preconception Counseling [Электронный ресурс] / J. R. Fowler, S. M. Jenkins, B. W. Jack – Текст : электронный // PubMed. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722910/> (дата обращения: 01.03.2024).

191. Free fatty acid receptors in health and disease[J] / I. Kimura, A. Ichimura, R. Ohue-Kitano [et al.]. – Текст : непосредственный // *Physiol Rev*. – 2020. – Vol. 100(1). – P. 171–210. DOI: 10.1152/physrev.00041.2018

192. Frick, A. P. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes / A. P. Frick. – Текст : непосредственный // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2020. – Vol. 70. – P. 92–100. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.0

193. From Cardiorenal Syndrome to Chronic Cardiovascular and Kidney Disorder: A Conceptual Transition / C. Zoccali, F. Mallamaci, J. M. Halimi, P. Rossignol, P. Sarafidis, R. De Caterina, R. Giugliano, F. Zannad. – Текст : непосредственный // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2024. – Vol. 19(6). – P. 813–820. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000361. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37902772; PMCID: PMC11168830

194. Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: expert consensus resolutions / A. Aversa, S. La Vignera, R. Rago [et al.]. – Текст : непосредственный // *Frontiers in endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 516–532. DOI: 10.3389/fendo.2020.00516

195. Gallo-Galán, L. M. Ejercicio físico y embarazo. Medicina basada en la evidencia (MBE) [Physical exercise and pregnancy. Evidence based medicine (EBM)] / L. M. Gallo-Galán, M. A. Gallo-Vallejo, J. L. Gallo-Vallejo. – Текст : непосредственный // *Semergen*. – 2022. – Vol. 48(6). – P. 423–430. DOI: 10.1016/j.semerg.2022.02.008. Epub 2022 May 6. PMID: 35527186.

196. Gau, J.-T. Serum zinc concentrations of adults in an outpatient clinic and risk factors associated with zinc deficiency / J.-T. Gau, C. Ebersbacher, T.-C. Kao. – Текст : непосредственный // *Journal of Osteopathic Medicine*. – 2020. – Vol. 120, № 11. – P. 796–805. DOI: 10.7556/jaoa.2020.138
197. Gene variants and haplotypes of Vitamin D biosynthesis, transport, and function in preeclampsia / Z. Ghorbani, M. Shakiba, N. Rezavand [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertension in Pregnancy*. – 2021. – Vol. 40, № 1. – P. 1–8. DOI: 10.1080/10641955.2020.1849274
198. Georgieff, M. K. Iron deficiency in pregnancy / M. K. Georgieff. – Текст : непосредственный // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – Vol. 223. – № 4. – P. 516–524. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.006
199. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / W. Ye, C. Luo, J. Huang, C. Li, Z. Liu, F. Liu. – Текст : непосредственный // *BMJ*. – 2022. – Vol. 377. – P. e067946. DOI: 10.1136/bmj-2021-067946. PMID: 35613728; PMCID: PMC9131781
200. Green, E. S. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus / E. S. Green, P. C. Arck. – Текст : непосредственный // *Semin Immunopathol*. – 2020. – Vol. 42(4). – P. 413–429. DOI: 10.1007/s00281-020-00807-y. PMID: 32894326; PMCID: PMC7508962
201. Grzeszczak, K. The Role of Fe, Zn, and Cu in Pregnancy / K. Grzeszczak, S. Kwiatkowski, D. Kosik-Bogacka. – Текст : непосредственный // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10(8). – P. 1176. DOI: 10.3390/biom10081176. PMID: 32806787; PMCID: PMC7463674
202. Guidelines Early pregnancy loss [Электронный ресурс] // *Queensland Clinical Guidelines*. – 2022. – P. 1–39. – Текст : электронный. – URL: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0033/139947/g-epl.pdf (дата обращения: 18.01.2023).
203. Habak, P. J. Urinary Tract Infection in Pregnancy / P. J. Habak, K. Carlson, Jr. R. P. Griggs. – Текст : непосредственный // *PubMed*. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725732/> (дата обращения: 06.08.2024).

204. Healthy eating and vitamin supplements in pregnancy. RCOG, 2022 [Электронный ресурс]. – Текст : электронный. – URL: <https://www.rcog.org.uk/for-the-public/browse-our-patient-information/healthy-eating-and-vitamin-supplements-in-pregnancy/> (дата обращения: 01.04.2024).

205. High and Low Haemoglobin Levels in Early Pregnancy Are Associated to a Higher Risk of Miscarriage: A Population-Based Cohort Study / A. Díaz-López, B. Ribot, J. Basora, V. Arija. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 1578–1590. DOI: 10.3390/nu13051578

206. Huang, L. T. Maternal and early-life nutrition and health / L. T. Huang. – Текст : непосредственный // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17, № 21. – P. 1–4. DOI: 10.3390/ijerph17217982

207. Hypoalbuminemia is related to endothelial dysfunction resulting from oxidative stress in parturients with preeclampsia / T. Saitou, K. Watanabe, H. Kinoshita, A. Iwasaki, Y. Owaki, H. Matsushita, A. Wakatsuki. – Текст : непосредственный // *Nagoya J Med Sci*. – 2021. – Vol. 83(4). – P. 741–748. DOI: 10.18999/nagjms.83.4.741. PMID: 34916718; PMCID: PMC8648536

208. IkCa and SKCa might participate in preeclampsia through regulating placental angiogenesis / F. Li, Y. Xie, M. He [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pregnancy Hypertension*. – 2020. – Vol. 21, № May. – P. 90–95. DOI: 10.1016/j.preghy.2020.04.013

209. Impact of early nutrition, physical activity and sleep on the fetal programming of disease in the pregnancy: a narrative review / J. Moreno-Fernandez, J. J. Ochoa, M. Lopez-Frias, J. Diaz-Castro. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 3900–3918. DOI: 10.3390/nu12123900

210. Impact of maternal age on obstetric and neonatal morbidity: a retrospective cohort study / M. Vandekerckhove, M. Guignard, M. S. Civadier, A. Benachi, J. Bouyer. – Текст : непосредственный // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2021. – Vol. 21(1). – P. 732. DOI: 10.1186/s12884-021-04177-7. PMID: 34711168; PMCID: PMC8555100

211. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: A systematic review and meta-analysis / H. Vats, R. Saxena, M. P. Sachdeva, G. K. Walia, V. Gupta. – Текст :

непосредственный // *Obes Res Clin Pract.* – 2021. – Vol. 15(6). – P. 536–545. DOI: 10.1016/j.orcp.2021.10.005. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34782256

212. Impact of vitamin D on human embryo implantation-a prospective cohort study in women undergoing fresh embryo transfer / S. Cai, J. Li, S. Zeng, L. Hu, Y. Peng, S. Tang, S. Zeng, C. Chu, F. Gong, G. Lin, B. Hoche. – Текст : непосредственный // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 115(3). – P. 655–664. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.005. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33039126.

213. Insights into the immunomodulatory regulation of matrix metalloproteinase at the maternal-fetal interface during early pregnancy and pregnancy-related diseases / M. Jing, X. Chen, H. Qiu, W. He, Y. Zhou, D. Li, D. Wang, Y. Jiao, A. Liu. – Текст : непосредственный // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1067661. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1067661. PMID: 36700222; PMCID: PMC9869165

214. Interventional effect of dietary fiber on blood glucose and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus / Z. Zhang, J. Li, T. Hu, C. Xu, N. Xie, D. Chen. – Текст : непосредственный // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2021. – Vol. 50(3). – P. 305–312. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0115. PMID: 34402253; PMCID: PMC8710269

215. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force recommendation statement / A. H. Krist, K. W. Davidson, C. M. Mangione, M. J. Barry, M. Cabana, A. B. Caughey, K. Donahue, C. A. Doubeni, J. W. Jr. Epling, M. Kubik, G. Ogedegbe, L. Pbert, M. Silverstein, M. A. Simon, C. W. Tseng, J. B. Wong. – Текст : непосредственный // *The Journal of the American Medical Association.* – 2021. – Vol. 325(3). – P. 265–279. DOI: 10.1001/jama.2020.25019

216. Jackson, T. Early pregnancy loss / T. Jackson, E. Watkins. – Текст : непосредственный // *JAAPA.* – 2021. – Vol. 34(3). – P. 22–27. DOI: 10.1097/01.JAA.0000733216.66078.ac. PMID: 33528169

217. James, A. H. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy / A. H. James. – Текст : непосредственный // *Obstetrics & Gynecology.* – 2021. – Vol. 138, № 4. – P. 663–674. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004559

218. James, J. E. Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be / J. E. James. – Текст : непосредственный // *BMJ Evid Based Med.* – 2021. – Vol. 26(3). – P. 114–115. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111432. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32843532; PMCID: PMC8165152

219. Jin, S. Maternal serum zinc level is associated with risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / S. Jin, C. Hu, Y. Zheng. – Текст : непосредственный // *Front Public Health.* – 2022. – Vol. 10. – P. 968045. DOI: 10.3389/fpubh.2022.968045. PMID: 35979462; PMCID: PMC9376590

220. Kosińska-Kaczyńska, K. Placental Syndromes-A New Paradigm in Perinatology / K. Kosińska-Kaczyńska. – Текст : непосредственный // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19(12). – P. 7392. DOI: 10.3390/ijerph19127392. PMID: 35742640; PMCID: PMC9224387

221. Langley-Evans, S. C. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review / S. C. Langley-Evans, J. Pearce, S. Ellis. – Текст : непосредственный // *J Hum Nutr Diet.* – 2022. – Vol. 35(2). – P. 250–264. DOI: 10.1111/jhn.12999. Epub 2022 Mar 20. PMID: 35239212; PMCID: PMC9311414

222. Lifestyle, Maternal Nutrition and Healthy Pregnancy / A. Mate, C. Reyes-Goya, Á. Santana-Garrido, C.M. Vázquez. – Текст : непосредственный // *Current vascular pharmacology.* – 2021. – Vol. 19, № 2. – P. 132–140. DOI: 10.2174/1570161118666200401112955

223. Lindqvist, P. G. Is there a relation between stillbirth and low levels of vitamin D in the population? A bi-national follow-up study of vitamin D fortification / P. G. Lindqvist, M. Gissler, B. Essén. – Текст : непосредственный // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2023. – Vol. 23(1). – P. 359. DOI: 10.1186/s12884-023-05673-8. PMID: 37198534; PMCID: PMC10190045

224. Lower genital tract infections in preterm premature rupture of membranes and preterm labor: a case-control study from Vietnam / Q. H. V. Nguyen, H. N. Le, V. A. Ton Nu, N. D. Nguyen, M. T. Le. – Текст : непосредственный // *J Infect Dev Ctries.* – 2021. – Vol. 15(6). – P. 805–811. DOI: 10.3855/jidc.13244. PMID: 34242190

225. Magnesium levels in relation to rates of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of ecological, observational, and interventional studies / Y. Zhang, P. Xun, C. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // Nutrition reviews. – 2021. – Vol. 79, № 2. – P. 188–199. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa028

226. Main nutritional deficiencies / A. K. Kiani, K. Dhuli, K. Donato, B. Aquilanti, V. Velluti, G. Matera, A. Iaconelli, S. T. Connelly, F. Bellinato, P. Gisondi, M. Bertelli. – Текст : непосредственный // J Prev Med Hyg. – 2022. – Vol. 63 (2 suppl 3). – P. E93–E101. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2752. PMID: 36479498; PMCID: PMC9710417

227. Maternal and perinatal complications according to maternal age: A systematic review and meta-analysis / G. Saccone, E. Gragnano, B. Ilardi, V. Marrone, I. Strina, R. Venturella, V. Berghella, F. Zullo. – Текст : непосредственный // Int J Gynaecol Obstet. – 2022. – Vol. 159(1). – P. 43–55. DOI: 10.1002/ijgo.14100. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35044694; PMCID: PMC9543904

228. Maternal and Placental Zinc and Copper Status in Intra-Uterine Growth Restriction / Ö. Yücel Çelik, S. Akdas, A. Yucel, B. Kesikli, N. Yazihan, D. Uygur. – Текст : непосредственный // Fetal Pediatr Pathol. – 2022. – Vol. 41(1). – P. 107–115. DOI: 10.1080/15513815.2020.1857484. Epub 2020 Dec 12. PMID: 33307921

229. Maternal folic acid and vitamin B12 supplementation during medium to late gestation promotes fetal development via improving placental antioxidant capacity, angiogenesis and amino acid transport / R. Zhou, L. Zhe, F. Chen, T. Gao, X. Zhang, L. Huang, Y. Zhuo, S. Xu, Y. Lin, B. Feng, L. Che, D. Wu, Z. Fang. – Текст : непосредственный // J Sci Food Agric. – 2024. – Vol. 104(5). – P. 2832–2841. DOI: 10.1002/jsfa.13171. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38018634

230. Maternal infection and stillbirth: a review / E. M. McClure, R. M. Silver, J. Kim, I. Ahmed [et al.]. – Текст : непосредственный // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2022. – Vol. 35(23). – P. 4442–4450. DOI: 10.1080/14767058.2020.1852206. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33233978

231. Maternal Physical Activity During Pregnancy and the Effect on the Mother and Newborn: A Systematic Review / M. Morales-Suárez-Varela, E. Clemente-Bosch, I. Peraita-Costa, A. Llopis-Morales, I. Martínez, A. Llopis-González. – Текст :

непосредственный // *J Phys Act Health*. – 2021. – Vol. 18(1). – P. 130–147. DOI: 10.1123/jpah.2019-0348. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33361475.

232. Maternal Serum Vitamin B12 during Pregnancy and Offspring Autism Spectrum Disorder / A. Sourander, S. Silwal, H. M. Surcel, S. Hinkka-Yli-Salomäki, S. Upadhyaya, I. W. McKeague, K. Cheslack-Postava, A. S. Brown. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15(8). – P. 2009. DOI: 10.3390/nu15082009. PMID: 37111227; PMCID: PMC10146734

233. Maternal Serum Zinc, Copper, Magnesium, and Iron in Spontaneous Abortions / K. Sairoz Prabhu, V. G. Poojari, S. Shetty, M. Rao, A. Kamath. – Текст : непосредственный // *Indian J Clin Biochem*. – 2023. – Vol. 38(1). – P. 128–131. DOI: 10.1007/s12291-022-01043-x. Epub 2022 May 3. PMID: 36684499; PMCID: PMC9852411

234. Maternal Underweight and Obesity Are Associated with Placental Pathologies in Human Pregnancy / H. Scott, D. Grynspan, L. N. Anderson, K. L. Connor. – Текст : непосредственный // *Reprod Sci*. – 2022. – Vol. 29(12). – P. 3425–3448. DOI: 10.1007/s43032-022-00983-2. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35739350

235. Matrix metalloproteinases improves trophoblast invasion and pregnancy potential in mice / S. Zhang, A. Mesalam, M. D. Joo, K. L. Lee, J. Y. Hwang, L. Xu, S. H. Song, P. O. Koh, Y. G. Yuan, W. Lv, I. K. Kong. – Текст : непосредственный // *Theriogenology*. – 2020. – Vol. 151. – P. 144–150. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.02.002. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32344273

236. Matrix Metalloproteinases in Human Decidualized Endometrial Stromal Cells / Y. Hisamatsu, H. Murata, H. Tsubokura, Y. Hashimoto, M. Kitada, S. Tanaka, H. Okada. – Текст : непосредственный // *Curr Issues Mol Biol*. – 2021. – Vol. 43(3). – P. 2111–2123. DOI: 10.3390/cimb43030146. PMID: 34940120; PMCID: PMC8929033

237. McLean, S. Obesity and Miscarriage / S. McLean, C. E. Boots. – Текст : непосредственный // *Semin Reprod Med*. – 2023. – Vol. 41(3-04). – P. 80–86. DOI: 10.1055/s-0043-1777759. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38101448

238. Means, R. T. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters /

R. T. Means. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 447–462. DOI: 10.3390/nu12020447

239. Mechanism of Human Tubal Ectopic Pregnancy Caused by Cigarette Smoking / Q. Guo, Z. Li, S. Jia [et al.]. – Текст : непосредственный // *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. – 2022. – Vol. 12. – P. 1–12. DOI: 10.1007/s43032-022-00947-6

240. Mikwar, M. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age / M. Mikwar, A. J. MacFarlane, F. Marchetti. – Текст : непосредственный // *Mutation research. Reviews in mutation research*. – 2020. – Vol. 785. – P. 1–73. DOI: 10.1016/j.mrrev.2020.108320

241. Millennium Development Goals [Электронный ресурс]. – Текст : электронный. – URL: <https://www.un.org/millenniumgoals/> Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development/2015 (дата обращения: 01.02.2023).

242. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss / S. Quenby, I. D. Gallos, R. K. Dhillon-Smith, M. Podesek [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397(10285). – P. 1658–1667. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33915094

243. Mohanty, T. Effect of bacterial vaginosis on preterm birth: a meta-analysis / Mohanty T., Doke P. P., Khuroo S. R. – Текст : непосредственный // *Arch Gynecol Obstet*. – 2023. – Vol. 308(4). – P. 1247–1255. DOI: 10.1007/s00404-022-06817-5. PMID: 36251068

244. MuM-PreDiCT. Autoimmune diseases and adverse pregnancy outcomes: an umbrella review / M. Singh, S. Wambua, S. I. Lee, K. Okoth, Z. Wang, F. Fazla, A. Fayaz, K. A. Eastwood, C. Nelson-Piercy, K. Nirantharakumar, F. Crowe. – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2023. – Vol. 402 (Suppl 1). – P. S84. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02128-1. PMID: 37997130

245. Nakagawa, M. Analysis of Trace Metals in Human Hair by Laser-Induced Breakdown Spectroscopy with a Compact Microchip Laser / M. Nakagawa, Y. Matsuura. – Текст : непосредственный // *Sensors (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 21, № 11. – P. 3752–3762. DOI: 10.3390/s21113752

246. Nakagawa, N. Pathophysiology of Cerebro-Cardio-Renal Continuum in Patients With Left Ventricular Hypertrophy / Naoki Nakagawa, Naoyuki Hasebe. – Текст : непосредственный // *Journal of Cardial Failure*. – 2016. – № 6. – P. 157.

247. Neural network models (supervised) [Электронный ресурс]. – Текст : электронный. – URL: https://scikit-learn.org/stable/modules/neural_networks_supervised.html (дата обращения: 18.01.2023).

248. Nguyen, M. C. Connectivites et grossesse [Connective tissue diseases and pregnancy] / M. C. Nguyen, H. Nigolian, D. Allali. – Текст : непосредственный // *Rev Med Suisse*. – 2023. – Vol. 19(821). – P. 686–692. DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.821.686. PMID: 37017351

249. Nissi, R. The serum levels of circulating matrix metalloproteinase MMP-9, MMP-2/TIMP-2 complex and TIMP-1 do not change significantly during normal pregnancy: a pilot study / R. Nissi, M. Santala, A. Talvensaari-Mattila. – Текст : непосредственный // *BMC Research Notes*. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 31–35. DOI: 10.1186/s13104-021-05442-w

250. Nkwabong, E. Risk factors for stillbirth after 28 complete weeks of gestation / E. Nkwabong, A. Megoze Tanon, F. Nguefack Dongmo. – Текст : непосредственный // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2022. – Vol. 35(25). – P. 6368–6372. DOI: 10.1080/14767058.2021.1912727. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34074218

251. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis / C. Xiao, Q. Shi, Q. Cheng, J. Xu. – Текст : непосредственный // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100(50). – P. e27851. DOI: 10.1097/MD.00000000000027851. PMID: 34918633; PMCID: PMC8677977

252. Nutraceuticals and their role in tumor angiogenesis / A. Rampino, T. Annese, A. Margari, R. Tamma, D. Ribatti. – Текст : непосредственный // *Exp Cell Res*. – 2021. – Vol. 408(2). – P. 112859. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112859. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34637764

253. Nutrition of Pregnant and Lactating Women in the First 1000 Days of Infant / C. Billeaud, J. Brines, W. Belcadi, B. Castel, V. Rigourd. – Текст :

непосредственный // Healthcare (Basel). – 2021. – Vol. 10(1). – P. 65. DOI: 10.3390/healthcare10010065. PMID: 35052229; PMCID: PMC8775626

254. Nutrition-specific interventions for preventing and controlling anaemia throughout the life cycle: an overview of systematic reviews / K. da Silva Lopes, N. Yamaji, M.O. Rahman [et al.]. – Текст : непосредственный // The Cochrane database of systematic reviews. – 2021. – Vol. 9, № 9. – P. 1–194. DOI: 10.1002/14651858.CD013092.pub2

255. Obesity and Pregnancy / C. Paredes, R. C. Hsu, A. Tong, J. R. Johnson. – Текст : непосредственный // NeoReviews. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 78–87. DOI: 10.1542/neo.22-2-e78

256. Obesity and recurrent miscarriage: The interconnections between adipose tissue and the immune system / C. C. R. A. Gonçalves, B. M. Feitosa, B. V. Cavalcante, A. L. G. S. B. Lima, C. M. de Souza, L. B. Joventino, M. B. Cavalcante. – Текст : непосредственный // Am J Reprod Immunol. – 2023. – Vol. 90(3). – P. e13757. DOI: 10.1111/aji.13757. PMID: 37641378

257. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. – Текст : непосредственный // Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 137(6). – P. e128–e144. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004395. PMID: 34011890

258. Objective measures of smoking and caffeine intake and the risk of adverse pregnancy outcomes / R. J. Selvaratnam, U. Sovio, E. Cook, F. Gaccioli, D. S. Charnock-Jones, G. C. S. Smith. – Текст : непосредственный // Int J Epidemiol. – 2023. – Vol. 52(6). – P. 1756–1765. DOI: 10.1093/ije/dyad123. PMID: 37759082; PMCID: PMC10749751

259. O'Brien, K O. Maternal, fetal and placental regulation of placental iron trafficking / K O. O'Brien. – Текст : непосредственный // Placenta. – 2022. – Vol. 125. – P. 47–53. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.12.018. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34974896; PMCID: PMC9226198

260. Obstetric Care Consensus № 11, Pregnancy at age 35 years or older / A. Gantt; Society for Maternal-Fetal Medicine; T. D. Metz, J. A. Kuller, J. M. Louis; Society for Maternal-Fetal Medicine; A. G. Cahill, M. A. Turrentine; American College of

Obstetricians and Gynecologists' Committee on Clinical Consensus-Obstetrics. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 228(3). – P. B25-B40. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.07.022. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35850202

261. Owens, N. J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy: Summary of a Cochrane review / N. J. Owens. – Текст : непосредственный // *Explore.* – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 73–74. DOI: 10.1016/j.explore.2019.10.002

262. Oxidative stress at birth is associated with the concentration of iron and copper in maternal serum / K. Rak, K. Łoźna, M. Styczyńska, Ł. Bobak, M. Bronkowska. – Текст : непосредственный // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – P. 1491. DOI: 10.3390/nu13051491

263. Oxidative Stress in Pregnancy / K. Grzeszczak, N. Łanocha-Arendarczyk, W. Malinowski, P. Ziętek, D. Kosik-Bogacka. – Текст : непосредственный // *Biomolecules.* – 2023. – Vol. 13(12). – P. 1768. DOI: 10.3390/biom13121768. PMID: 38136639; PMCID: PMC10741771

264. Park, C. Y. Vitamin D and obesity / C. Y. Park, S. N. Han. – Текст : непосредственный // *Adv Food Nutr Res.* – 2024. – Vol. 109. – P. 221–247. DOI: 10.1016/bs.afnr.2023.12.006. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38777414

265. Parkinson, M. D. Lifestyle Medicine: Prevention, Treatment, and Reversal of Disease / M. D. Parkinson, R. Stout, W. Dysinger. – Текст : непосредственный // *Med Clin North Am.* – 2023. – Vol. 107(6). – P. 1109–1120. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.06.007. Epub 2023 Jul 16. PMID: 37806726

266. Pathophysiology from preconception, during pregnancy, and beyond / M. F. Hivert, H. Backman, K. Benhalima, P. Catalano, G. Desoye, J. Immanuel, C. J. D. McKinlay, C. L. Meek, C. J. Nolan, U. Ram, A. Sweeting, D. Simmons, A. Jawerbaum. – Текст : непосредственный // *Lancet.* – 2024. – Vol. 404(10448). – P. 158–174. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00827-4. Epub 2024 Jun 20. PMID: 38909619

267. Petri, M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus / M. Petri. – Текст : непосредственный // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2020. – Vol. 64. – P. 24–30. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.09.002. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31677989

268. Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period: ACOG Committee Opinion, Number 804. – Текст : непосредственный // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 135(4). – P. e178–e188. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003772. PMID: 32217980

269. Physical activity and pregnancy outcomes: an expert review / E. L. Gascoigne, C. M. Webster, A. W. Honart, P. Wang, A. Smith-Ryan, T. A. Manuck. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2023. – Vol. 5(1). – P. 100758. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100758. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36174931; PMCID: PMC9772147

270. Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus / J. A. Laredo-Aguilera, M. Gallardo-Bravo, J. A. Rabanales-Sotos, A. I. Cobo-Cuenca, J. M. Carmona-Torres. – Текст : непосредственный // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17(17). – P. 6151. DOI: 10.3390/ijerph17176151. PMID: 32847106; PMCID: PMC7503359

271. Physiology and Inflammation Driven Pathophysiology of Iron Homeostasis-Mechanistic Insights into Anemia of Inflammation and Its Treatment / L. Lanser, D. Fuchs, K. Kurz, G. Weiss. – Текст : непосредственный // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13(11). – P. 3732. DOI: 10.3390/nu13113732. PMID: 34835988; PMCID: PMC8619077

272. Placental adaptation to maternal malnutrition / M. C. Satterfield, A. K. Edwards, F. W. Bazer, K. A. Dunlap, C. B. Steinhauser, G. Wu. – Текст : непосредственный // *Reproduction.* – 2021. – Vol. 162(4). – P. R73–R83. DOI: 10.1530/REP-21-0179. PMID: 34314369

273. Placental Angiogenesis in Mammals: A Review of the Regulatory Effects of Signaling Pathways and Functional Nutrients / Z. Huang, S. Huang, T. Song [et al.]. – Текст : непосредственный // *Advances in Nutrition.* – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 2415–2434. DOI: 0.1093/advances/nmab070

274. Placental chemical elements concentration in small fetuses and its relationship with Doppler markers of placental function / M. D. Gómez-Roig, E. Mazarico, D. Cuadras, M. Muniesa, R. Pascal, P. Ferrer, M. Cantallops, M. Arraez, E. Gratacós, M. Falcon. – Текст : непосредственный // *Placenta.* – 2021. – Vol. 110. – P. 1–8. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.05.001. Epub 2021 May 14. PMID: 34051643

275. Placental expression of ENG, VEGF, and FLT: Gender-specific associations with maternal vitamin B (12) status / C. Mani, P. Kochhar, G. Ravikumar [et al.]. – Текст : непосредственный // *European journal of clinical nutrition*. – 2020. – Vol. 74, № 1. – P. 176–182. DOI: 10.1038/s41430-019-0449-2

276. Placental Growth Factor and Adverse Obstetric Outcomes in a Mixed-Risk Cohort of Women Screened for Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy / C.K. Ekelund, L. Rode, A. Tabor [et al.]. – Текст : непосредственный // *Fetal diagnosis and therapy*. – 2021. – Vol. 48, № 4. – P. 304–312. DOI: 10.1159/000514201

277. Placental pathology and maternal factors associated with stillbirth: An institutional based case-control study in Northern Tanzania / G. Lema, A. Mremi, P. Amsi, J. J. Pyuza, J. P. Alloyce, B. Mchome, P. Mlay. – Текст : непосредственный // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15(12). – P. e0243455. DOI: 10.1371/journal.pone.0243455. PMID: 33382728; PMCID: PMC7775101

278. Placental pathology associated with maternal age and maternal obesity in singleton pregnancy / P. Zhang, T. Haymar, F. Al-Sayyed, S. Dygulski, B. Dygulska, A. Devi, S. Lederman, C. Salafia, R. Baergen. – Текст : непосредственный // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2022. – Vol. 35(25). – P. 9517–9526. DOI: 10.1080/14767058.2022.2044777. Epub 2022 Feb 27. PMID: 35225123

279. PlGF Immunological Impact during Pregnancy / M. Benvenuto, C. Focaccetti, L. Cifaldi, M. T. Miele, F. Limana, R. Bei. – Текст : непосредственный // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21(22). – P. 8714. DOI: 10.3390/ijms21228714

280. Preconception health and care policies, strategies and guidelines in the UK and Ireland: a scoping review / E. H. Cassinelli, M. C. McKinley, L. Kent, K. A. Eastwood, D. A. J. M. Schoenaker, D. Trew, T. Stoikidou, L. McGowan. – Текст : непосредственный // *BMC Public Health*. – 2024. – Vol. 24(1). – P. 1662. DOI: 10.1186/s12889-024-19188-0. PMID: 38909211; PMCID: PMC11193169

281. Prediction of stillbirth: an umbrella review of evaluation of prognostic variables / R. Townsend, F.G. Sileo, J. Allotey [et al.]. – Текст : непосредственный // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2021. – Vol. 128, № 2. – P. 238–250. DOI: 10.1111/1471-0528.16510

282. Preeclampsia at delivery is associated with lower serum vitamin D and higher antiangiogenic factors: a case control study / D. B. Seifer, G. Lambert-Messerlian, G. E. Palomaki, R. M. Silver, C. Parker, C. J. Rowland Hogue, B. J. Stoll, G. R. Saade, R. L. Goldenberg, D. J. Dudley, R. Bukowski, H. Pinar, U. M. Reddy. – Текст : непосредственный // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2022. – Vol. 20(1). – P. 8. DOI: 10.1186/s12958-021-00885-z. PMID: 34991614; PMCID: PMC8734360

283. Preterm birth etiological pathways: a Bayesian networks and mediation analysis approach / D. Elias, H. Campaña, F. A. Poletta [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pediatric research.* – 2022. – Vol. 91, № 7. – P. 1882–1889.

284. Protein-rich food intake and risk of spontaneous abortion: a prospective cohort study / A. K. Wesselink, S. K. Willis, A. S. D. Laursen, E. M. Mikkelsen, T. R. Wang, E. Trolle, K. L. Tucker, K. J. Rothman, L. A. Wise, E. E. Hatch. – Текст : непосредственный // *Eur J Nutr.* – 2022. – Vol. 61(5). – P. 2737–2748. DOI: 10.1007/s00394-022-02849-4. Epub 2022 Mar 13. PMID: 35279733

285. Rademaker, D. Adverse maternal and perinatal pregnancy outcomes related to very advanced maternal age in primigravida and multigravida in the Netherlands: A population-based cohort / D. Rademaker, C. W. P. M. Hukkelhoven, M. G. van Pampus. – Текст : непосредственный // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. – Vol. 100(5). – P. 941–948. DOI: 10.1111/aogs.14064. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33314021

286. Ramlakhan, K. P. Pregnancy and cardiovascular disease / K. P. Ramlakhan, M. R. Johnson, J. W. Roos-Hesselink. – Текст : непосредственный // *Nature reviews. Cardiology.* – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 718–731. DOI: 10.1038/s41569-020-0390-z

287. Rationale and study design for lifestyle intervention in preparation for pregnancy (LIPP): A randomized controlled trial / M. L. Erickson, J. T. Mey, C. L. Axelrod, D. Paul, L. Gordesky, K. Russell, H. Barkoukis, P. O'Tierney-Ginn, R. A. Fielding, J. P. Kirwan, P. M. Catalano. – Текст : непосредственный // *Contemp Clin Trials.* – 2020. – Vol. 94. – P. 106024. DOI: 10.1016/j.cct.2020.106024. Epub 2020 May 8. PMID: 32389808; PMCID: PMC7375196

288. Razafimahefa, R. H. Occupational Factors Affecting Women Workers' Sexual and Reproductive Health Outcomes in Oil, Gas, and Mining Industry: A Scoping

Review / R. H. Razafimahefa, J. F. Pardosi, A. Sav. – Текст : непосредственный // *Public Health Rev.* – 2022. – Vol. 43. – P. 1604653. DOI: 10.3389/phrs.2022.1604653. PMID: 35574566; PMCID: PMC9096608

289. Recurrent pregnancy loss / E. Dimitriadis, E. Menkhorst, S. Saito [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nature reviews. Disease primers.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 98–117. DOI: 10.1038/s41572-020-00228-z

290. Reduced expression in preterm birth of sFLT-1 and PlGF with a high sFLT-1/PlGF ratio in extracellular vesicles suggests a potential biomarker / S. Hussein, W. Ju, S. Pizzella [et al.]. – Текст : непосредственный // *Frontiers in endocrinology.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1024587–1024594. DOI: 10.3389/fendo.2022.1024587

291. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy / C. Palacios [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 2019, № 10.

292. Relationship between Maternal Vitamin D Levels and Adverse Outcomes / H. Zhang, S. Wang, L. Tuo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 20. – P. 4230–4248. DOI: 10.3390/nu14204230

293. Relationship between metalloproteinase-2 and -9 levels in plasma and vaginal secretion with preterm birth / J. Duran-Chávez, C. Grandi, S. Dos, L. Rodrigues, S. F. de Freitas, V. C. Cardoso, R. Carvalho Cavalli. – Текст : непосредственный // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – Vol. 261. – P. 217–221. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.026. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33879349

294. Reynolds, M. L. Chronic Kidney Disease and Pregnancy / M. L. Reynolds, C. A. Herrera. – Текст : непосредственный // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2020. – Vol. 27(6). – P. 461–468. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.04.003. PMID: 33328062

295. Ribeiro, M. M. Physical exercise in pregnancy: benefits, risks and prescription / M. M. Ribeiro, A. Andrade, I. Nunes. – Текст : непосредственный // *J Perinat Med.* – 2021. – Vol. 50(1). – P. 4–17. DOI: 10.1515/jpm-2021-0315. PMID: 34478617

296. Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study / J. C. Kortekaas, B. M. Kazemier, J. K. J. Keulen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* – 2020. – Vol. 99, № 8. – P. 1022–1030. DOI: 10.1111/aogs.13828

297. Robinson, S. L. Polycystic ovary syndrome and preterm birth-what's going on? / S. L. Robinson, E. H. Yeung. – Текст : непосредственный // *Fertil Steril*. – 2021. – Vol. 115(2). – P. 326–327. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.169. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33272639; PMCID: PMC7882017
298. Role for Selenium in Metabolic Homeostasis and Human Reproduction / A. Mojadadi, A. Au, W. Salah [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 3256–3277. DOI: 10.3390/nu13093256
299. Role of zinc in female reproduction / T. B. Garner, J. M. Hester, A. Carothers, F. J. Diaz. – Текст : непосредственный // *Biol Reprod*. – 2021. – Vol. 104(5). – P. 976–994. DOI: 10.1093/biolre/iaab023. PMID: 33598687; PMCID: PMC8599883
300. Rowe, S. Global Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Cause for Concern? / S. Rowe, A. C. Carr. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 12072008–12072028. DOI: 10.3390/nu12072008
301. Sato, Y. Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling / Y. Sato. – Текст : непосредственный // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2020. – Vol. 503. – P. 110699–11706. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110699
302. Say, L. Maternal near miss--towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care / L. Say, J. P. Souza, R. C. Pattinson; WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. – Текст : непосредственный // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2009. – Vol. 23(3). – P. 287–96. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2009.01.007. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19303368
303. Selenium Status and Supplementation Effects in Pregnancy-A Study on Mother-Child Pairs from a Single-Center Cohort / D. Filipowicz, E. Szczepanek-Parulska, M. Kłobus, K. Szymanowski, T. S. Chillon, S. Asaad, Q. Sun, A. A. Mikulska-Sauermann, M. Karaźniewicz-Łada, F. K. Głowska, D. Wietrzyk, L. Schomburg, M. Ruchała. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14(15). – P. 3082. DOI: 10.3390/nu14153082. PMID: 35956267; PMCID: PMC9370234
304. Sergeev, I. N. Vitamin D Status and Vitamin D-Dependent Apoptosis in Obesity / I. N. Sergeev. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(5). – P. 1392. DOI: 10.3390/nu12051392. PMID: 32413960; PMCID: PMC7285123

305. Serum ferritin level is inversely related to number of previous pregnancy losses in women with recurrent pregnancy loss / M. Georgsen, M. C. Krog, A.-S. Korsholm [et al.]. – Текст : непосредственный // *Fertility and Sterility*. – 2021. – Vol. 115, № 2. – P. 389–396. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.1410

306. Serum Netrin-1 and Urinary KIM-1 levels as potential biomarkers for the diagnosis of early preeclampsia / M. G. Berenji, H. G. Berenji, S. Pashapour, S. Sadeghpour. – Текст : непосредственный // *J Obstet Gynaecol*. – 2022. – Vol. 42(4). – P. 636–640. DOI: 10.1080/01443615.2021.1945010. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34569430

307. Serum vascular endothelial growth factor as a marker for tubal pregnancy / F. R. Cabar, P. P. Pereira, M. A. de Oliveira, R. P. V. Francisco. – Текст : непосредственный // *Revista da Associação Médica Brasileira*. – 2022. – Vol. 68, № 6. – P. 860–865. DOI: 10.1590/1806-9282.20220224

308. Severe maternal morbidity and mortality during delivery hospitalization of class I, II, III, and super obese women / M. H. Platner, C. M. Ackerman, R. E. Howland, J. Illuzzi, U. M. Reddy, G. Bourjeily [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol MFM*. – 2021. – Vol. 3. – P. 100420.

309. Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes / H. Shi, L. Chen, Y. Wang, M. Sun, Y. Guo, S. Ma, X. Wang, H. Jiang, X. Wang, J. Lu, L. Ge, S. Dong, Y. Zhuang, Y. Zhao, Y. Wei, X. Ma, J. Qiao. – Текст : непосредственный // *JAMA Netw Open*. – 2022. – Vol. 5(2). – P. e2147046. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47046. PMID: 35113162; PMCID: PMC8814908

310. sFlt-1/PlGF Ratio in Prediction of Short-Term Neonatal Outcome of Small for Gestational Age Neonates / J. Witwicki, K. Chaberek, N. Szymecka-Samaha [et al.]. – Текст : непосредственный // *Children*. – 2021. – Vol. 8, № 8. – P. 718–725. DOI: 10.3390/children8080718

311. Shanghai Birth Cohort. Maternal blood concentrations of toxic metal(loid)s and trace elements from preconception to pregnancy and transplacental passage to fetuses / T. Zhang, X. Wang, Z. C. Luo, J. Liu, Y. Chen, P. Fan, R. Ma, J. Ma, K. Luo, C. H. Yan, J. Zhang, F. Ouyang. – Текст : непосредственный // *Ecotoxicol Environ Saf*.

2023. – Vol. 264. – P. 115394. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.115394. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37625333

312. Shkemi, B. Calcium Absorption from Food Products: Food Matrix Effects / B. Shkemi, T. Huppertz. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 180–211. DOI: 10.3390/nu14010180

313. Shroff, S. Infectious Vaginitis, Cervicitis, and Pelvic Inflammatory Disease / S. Shroff. – Текст : непосредственный // *Med Clin North Am*. – 2023. – Vol. 107(2). – P. 299–315. DOI: 10.1016/j.mcna.2022.10.009. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36759099

314. Skalny, A. V. Zinc / A. V. Skalny, M. Aschner, A. A. Tinkov. – Текст : непосредственный // *Adv Food Nutr Res*. – 2021. – Vol. 96. – P. 251–310. DOI: 10.1016/bs.afnr.2021.01.003. Epub 2021 May 24. PMID: 34112355; PMCID: PMC8208231

315. Stener-Victorin, E. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome – challenges and opportunities for treatment / E. Stener-Victorin, Q. Deng. – Текст : непосредственный // *Nature reviews. Endocrinology*. – 2021. – Vol. 17, № 9. – P. 521–533. DOI: 10.1038/s41574-021-00517-x

316. Superoxide dismutase ameliorates oxidative stress and regulates liver transcriptomics to provide therapeutic benefits in hepatic inflammation / L. Chen, Y. Liu, Y. Zhang, Y. Zhang, W. Wang, H. Han, C. Yang, X. Dong. – Текст : непосредственный // *PeerJ*. – 2023. – Vol. 11. – P. e15829. DOI: 10.7717/peerj.15829. PMID: 37583908; PMCID: PMC10424669

317. Supplementation of Omega 3 during Pregnancy and the Risk of Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Serra, R. Peñailillo, L. J. Monteiro, M. Monckeberg, M. Peña, L. Moyano, C. Brunner, G. Vega, M. Choolani, S. E. Illanes. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13(5). – P. 1704. DOI: 10.3390/nu13051704. PMID: 34069867; PMCID: PMC8157397

318. Targeting Oxidative Stress Involved in Endometriosis and Its Pain / L. Clower, T. Fleshman, W. J. Geldenhuys, N. Santanam. – Текст : непосредственный // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12(8). – P. 1055. DOI: 10.3390/biom12081055. PMID: 36008949; PMCID: PMC9405905

319. Tăuțan, A. M. Artificial intelligence in neurodegenerative diseases: A review of available tools with a focus on machine learning techniques / A. M. Tăuțan, B. Ionescu, E. Santarnecchi. – Текст : непосредственный // *Artif Intell Med.* – 2021. – Vol. 117. – P. 102081. DOI: 10.1016/j.artmed.2021.102081. Epub 2021 Apr 30. PMID: 34127244

320. Tăuțan, A.-M. A review of available tools with a focus on machine learning techniques / A.-M. Tăuțan, B. Ionescu, E. Santarnecchi. – Текст : непосредственный // *Artificial intelligence in medicine.* – 2021. – Vol. 117. – P. 1–22. DOI: 10.1016/j.artmed.2021.102081

321. The Cardiovascular Disease (CVD) Risk Continuum from Prenatal Life to Adulthood: A Literature Review / M. F. Faienza, F. Urbano, G. Lassandro, F. Valente, G. D'Amato, P. Portincasa, P. Giordano. – Текст : непосредственный // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19(14). – P. 8282. DOI: 10.3390/ijerph19148282. PMID: 35886134; PMCID: PMC9317926

322. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health / C. S. Benson, A. Shah, S. J. Stanworth, C. J. Frise, H. Spiby, S. J. Lax, J. Murray, A. A. Klein. – Текст : непосредственный // *Anaesthesia.* – 2021. – Vol. 76, suppl 4. – P. 84–95. DOI: 10.1111/anae.15405. PMID: 33682105

323. The effect of Omega-3 supplementation and fish oil on preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / M. Rajati, F. Rajati, M. Chegeni, R. Rasulehvandi, M. Rezaei, M. Ganjabi, M. Kazeminia. – Текст : непосредственный // *Clin Nutr ESPEN.* – 2024. – Vol. 64. – P. 274–283. DOI: 10.1016/j.clnesp.2024.10.146. Epub 2024 Oct 16. PMID: 39423927

324. The effect of selenium supplementation in pregnant women on maternal, fetal and newborn outcomes: A systematic review and meta-analysis / A. R. McDougall, G. Dore, L. Aboud, M. Makama, P. Y. Nguyen, K. Mills, B. Sanderson, R. Hastie, A. Ammerdorffer, J. P. Vogel. – Текст : непосредственный // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* – 2023. – Vol. 5. – P. 101160.

325. The Effects of Selenium Supplementation on Clinical Symptoms and Gene Expression Related to Inflammation and Vascular Endothelial Growth Factor in Infertile Women Candidate for In Vitro Fertilization / Z. Heidar, N. Hamzepour, S. Zadeh

Modarres [et al.]. – Текст : непосредственный // *Biological trace element research*. – 2020. – Vol. 193, № 2. – P. 319–325. DOI: 10.1007/s12011-019-01715-5

326. The effects of zinc supplementation on clinical response and metabolic profiles in pregnant women at risk for intrauterine growth restriction: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / E. Mesdaghinia, F. Naderi, F. Bahmani, M. Chamani, A. Ghaderi, Z. Asemi. – Текст : непосредственный // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34. – P. 1382–1388.

327. The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences / N. E. Marshall, B. Abrams, L. A. Barbour, P. Catalano [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226(5). – P. 607–632. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.035. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34968458; PMCID: PMC9182711

328. The Maternal Age Cut-Off for an Increase in Composite Adverse Outcomes / E. Kadour-Peero, S. Sagi, J. Awad, D. Vitner. – Текст : непосредственный // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2022. – Vol. 44(4). – P. 372–377. DOI: 10.1016/j.jogc.2021.09.026. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34740851

329. The relation of dietary protein intake before and during the pregnancy with gestational diabetes mellitus (GDM): A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies / Z. Hajhashemy, M. Bagherniya, O. Sadeghi, G. Askari. – Текст : непосредственный // *Clin Nutr.* – 2024. – Vol. 43(2). – P. 505–518. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.01.007. Epub 2024 PMID: 38215681

330. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis / S. Rahmati, M. Azami, G. Badfar, N. Parizad, K. Sayehmiri. – Текст : непосредственный // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33(15). – P. 2679–2689. DOI: 10.1080/14767058.2018.1555811. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30522368

331. The role of mediating factors involved in angiogenesis during implantation / L. Boldeanu, A. L. Dijmărescu, M. Radu, C. A. Siloși, M. V. Popescu-Drigă, I. S. Poenariu, I. Siloși, M. V. Boldeanu, M. B. Novac, L. V. Novac. – Текст : непосредственный // *Rom J Morphol Embryol.* – 2020. – Vol. 61(3). – P. 665–672. DOI: 10.47162/RJME.61.3.04. PMID: 33817707; PMCID: PMC8112745.

332. The role of trace element, mineral, vitamin and total antioxidant status in women with habitual abortion / A.S. Sami, E. Suat, I. Alkis [et al.]. – Текст : непосредственный // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. – 2021. – Vol. 34, № 7. – P. 1055–1062. DOI: 10.1080/14767058.2019.1623872

333. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases / G. A. Cabral-Pacheco, I. Garza-Veloz, C. Castruita-De la Rosa, J. M. Ramirez-Acuña, B. A. Perez-Romero, J. F. Guerrero-Rodriguez, N. Martinez-Avila, M. L. Martinez-Fierro. – Текст : непосредственный // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21(24). – P. 9739. DOI: 10.3390/ijms21249739. PMID: 33419373; PMCID: PMC7767220

334. The Trace Element Concentrations and Oxidative Stress Parameters in Afterbirths from Women with Multiple Pregnancies / K. Grzeszczak, P. Kapczuk, P. Kupnicka, D. K. Simińska, J. Lebdowicz-Knul, S. K. Kwiatkowski, N. Łanocha-Arendarczyk, D. Chlubek, D. I. Kosik-Bogacka. – Текст : непосредственный // Biomolecules. – 2023. – Vol. 13(5). – P. 797. DOI: 10.3390/biom13050797. PMID: 37238667; PMCID: PMC10216804.

335. Tonick, S. Ectopic Pregnancy / S. Tonick, C. Conageski. – Текст : непосредственный // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2022. – Vol. 49(3). – P. 537–549. DOI: 10.1016/j.ogc.2022.02.018. PMID: 36122984

336. Towards Prepared mums (TOP-mums) for a healthy start, a lifestyle intervention for women with overweight and a child wish: Study protocol for a randomised controlled trial in the Netherlands / Y. E. G. Timmermans, K. D. G. Van De Kant, D. Reijnders [et al.]. – Текст : непосредственный // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, № 11. – P. 1–14. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030236

337. UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation and its Core Stillbirth Estimation Group. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment / L. Hug, D. You, H. Blencowe, A. Mishra [et al.]. – Текст : непосредственный // Lancet. – 2021. – Vol. 398(10302). – P. 772–785. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01112-0. PMID: 34454675; PMCID: PMC8417352

338. Updates on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the Cardiovascular Continuum / D. Pop, A. Dădârlat-Pop, R. Tomoaia, D. Zdrenghea, B. Caloian. – Текст : непосредственный // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12(7). – P. 1582. DOI: 10.3390/biomedicines12071582. PMID: 39062156; PMCID: PMC11274767

339. Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a Neglected Area of Research / G. C. Cermisoni, A. Alteri, L. Corti, E. Rabellotti, E. Papaleo, P. Viganò, A. M. Sanchez. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19(8). – P. 2320. DOI: 10.3390/ijms19082320. PMID: 30096760; PMCID: PMC6122064

340. Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis / J. A. Tamblyn, N. S. P. Pilarski, A. D. Markland [et al.]. – Текст : непосредственный // *Fertility and sterility*. – 2022. – Vol. 118, № 1. – P. 111–122. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.017

341. Vitamin D and Obesity/Adiposity-A Brief Overview of Recent Studies / I. Bennour, N. Haroun, F. Sicard, L. Mounien, J. F. Landrier. – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14(10). – P. 2049. DOI: 10.3390/nu14102049. PMID: 35631190; PMCID: PMC9143180.

342. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide / K. Amrein, M. Scherkl, M. Hoffmann, S. Neuwersch-Sommeregger, M. Köstenberger, A. Tmava Berisha, G. Martucci, S. Pilz, O. Malle. – Текст : непосредственный // *Eur J Clin Nutr*. – 2020. – Vol. 74(11). – P. 1498–1513. DOI: 10.1038/s41430-020-0558-y. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31959942; PMCID: PMC7091696

343. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. – Текст : непосредственный // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2024. – Vol. 00. – P. 1–41. DOI: 10.1210/clinem/dgae290

344. Vitamin D in obesity and obesity-related diseases: an overview / L. Barrea, E. Frias-Toral, G. Pugliese [et al.]. – Текст : непосредственный // *Minerva endocrinology*. – 2021. – Vol. 46, № 2. – P. 177–192. DOI: 10.23736/S2724-6507.20.03299-X

345. Vitamin D insufficiency among Danish pregnant women-Prevalence and association with adverse obstetric outcomes and placental vitamin D metabolism /

A. L. Vestergaard, S. Justesen, T. Volqvartz, S. K. Aagaard, M. F. Andreassen, I. Lesnikova, N. Uldbjerg, A. Larsen, P. Bor. – Текст : непосредственный // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. – Vol. 100(3). – P. 480–488. DOI: 10.1111/aogs.14019. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33030742

346. Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis / K. L. Hu, C. X. Zhang, P. Chen, D. Zhang, S. Hunt. – Текст : непосредственный // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14(5). – P. 999. DOI: 10.3390/nu14050999. PMID: 35267975; PMCID: PMC8912474

347. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, 42 randomized clinical trial of safety and effectiveness / B. W. Hollis [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – Vol. 26, № 10. – P. 2341–2357.

348. Walani, S. R. Global burden of preterm birth / S. R. Walani. – Текст : непосредственный // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2020. – Vol. 150(1). – P. 31–33. DOI: 10.1002/ijgo.13195. PMID: 32524596

349. Walkon, L. L. Calcium Overload and Mitochondrial Metabolism / L. L. Walkon, J. O. Strubbe-Rivera, J. N. Bazil. – Текст : непосредственный // *Biomolecules.* – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. 1891–1904. DOI: 10.3390/biom12121891

350. Wardinger, J. E. Placental Insufficiency / J. E. Wardinger, S. Ambati. – Treasure Island (FL), 2022. – P. 1–16. – Текст : непосредственный.

351. Wartena, R. Polycystic ovary syndrome and recurrent pregnancy loss, a review of literature / R. Wartena, M. Matjila. – Текст : непосредственный // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2023. – Vol. 14. – P. 1183060. DOI: 10.3389/fendo.2023.1183060. PMID: 38027110; PMCID: PMC10643146.

352. When to give aspirin to prevent preeclampsia: application of Bayesian decision theory / David Wright, Alan Wright, Min Yi Tan, Kypros H. Nicolaides. – Текст : непосредственный // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2022. – Vol. 226, № 2. – P. 1120–1125

353. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience: Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy. –

Geneva : World Health Organization; 2020. PMID: 32783435. – Текст : непосредственный.

354. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. – Geneva : World Health Organization; 2017. PMID: 28079998. – Текст : непосредственный.

355. Work, marriage and premature birth: the socio-medicalisation of pregnancy in state socialist East-Central Europe / K. Lišková, N. Jarska, A. Gagyiöva, J. L. Aguilar López-Barajas, Š. C. Rábová. – Текст : непосредственный // Med Hist. – 2023. – Vol. 67(4). – P. 285–306. DOI: 10.1017/mdh.2023.28. Epub 2023 Oct 13. Erratum in: Med Hist. 2024 Jan;68(1):109. DOI: 10.1017/mdh.2024.1. PMID: 37828847; PMCID: PMC10616693

356. World Health Organization. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. – Geneva: World Health Organization, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

357. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2021. Country profile: Russian Federation [Электронный ресурс]. – Текст : электронный. – URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/tobacco/who_rgte_2021_russian_federation.pdf?sfvrsn=cfdedb51_5 (дата обращения: 01.02.2023).

358. Wright, D. The competing risk approach for prediction of preeclampsia / D. Wright, A. Wright, K.H. Nicolaides. – Текст : непосредственный // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 223, № 1. – P. 12–23. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.1247

359. Yuan, S. Smoking, alcohol and coffee consumption and pregnancy loss: a Mendelian randomization investigation / S. Yuan, J. Liu, S. C. Larsson. – Текст : непосредственный // Fertil Steril. – 2021. – Vol. 116(4). – P. 1061–1067. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.103. Epub 2021 Jun 27. PMID: 34187701

360. ZBTB24 (Zinc Finger and BTB Domain Containing 24) prevents recurrent spontaneous abortion by promoting trophoblast proliferation, differentiation and migration / H. Ruan, Z. Dai, J. Yan [et al.]. – Текст : непосредственный //

Bioengineered. – 2022. – Vol. 13, № 2. – P. 2777-2790. DOI: 10.1080/21655979.2021.2019655

361. Zehravi, M. Correlation between obesity, gestational diabetes mellitus, and pregnancy outcomes: an overview / M. Zehravi, M. Maqbool, I. Ara. – Текст : непосредственный // International Journal of Adolescent Medicine and Health. – 2021. – Vol. 33, № 6. – P. 339–345. DOI: 10.1515/ijamh-2021-0058

362. Zubaidi, A. Al. The diagnostic utility of placental growth factor in ectopic pregnancy / A. Al Zubaidi, M. M. Eid. – Текст : непосредственный // Archives of gynecology and obstetrics. – 2021. – Vol. 304, № 3. – P. 833–838. DOI: 10.1007 / s00404-021-05965-4

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 49 – Таблица условных вероятностей узлов байесовской сети доверия для диагностики невынашивания беременности

Переменная	Значение	Таблица условной вероятности		
		diag=0	diag=1	
diag	1 --- невынашивание беременности			
	0 --- физиологическая беременность	0.51	0.49	
isOlder35	1 --- старше или равно 35 лет 0 --- младше 35 лет		diag=0	diag=1
		isOlder35=0	0.90	0.66
		isOlder35=1	0.10	0.34
BMI.f	0 --- ИМТ меньше или равен 24.9 1 --- ИМТ больше 24.9		diag=0	diag=1
		BMI.f = 0	0.74	0.69
		BMI.f = 1	0.26	0.31
isZNdef	0 --- уровень цинка выше 10.4 мкмоль/л 1 --- уровень цинка ниже 10.4 мкмоль/л (т.е. есть дефицит)		diag=0	diag=1
		isZNdef = 0	0.74	0.46
		isZNdef = 1	0.26	0.54
isSEdef	0 --- уровень цинка выше 23 мкг/л 1 --- уровень цинка ниже 23 мкг/л (т.е. есть дефицит)		diag=0	diag=1
		isSEdef = 0	0.74	0.75
		isSEdef = 1	0.26	0.25
isCAdef	0 --- уровень цинка выше 2.2 ммоль/л 1 --- уровень цинка ниже 2.2 ммоль/л (т.е. есть дефицит)		diag=0	diag=1
		isCAdef = 0	0.51	0.54
		isCAdef = 1	0.49	0.46
isMGdef	0 --- уровень цинка выше 0.77 ммоль/л 1 --- уровень цинка ниже 0.77 ммоль/л (т.е. есть дефицит)		diag=0	diag=1
		isMGdef = 0	0.71	0.51
		isMGdef = 1	0.29	0.49
isFEdef	0 --- уровень цинка выше 9 мкмоль/л 1 --- уровень цинка ниже 9 мкмоль/л (т.е. есть дефицит)		diag=0	diag=1
		isFEdef = 0	0.93	0.81
		isFEdef = 1	0.07	0.19
angio1	0 --- уровень ММП-2 ниже 12.45 нг/мл 1 --- уровень ММП-2 выше 12.45 нг/мл		diag=0	diag=1
		angio1 = 0	0.79	0.4
		angio1 = 1	0.21	0.6
angio3	1 --- уровень нетрин-1 ниже 143.82 нг/мл 0 --- уровень нетрин-1 выше 143.82 нг/мл		diag=0	diag=1
		angio3 = 1	0.01	0.43
		angio3 = 0	0.99	0.57
angio5	1 --- уровень PLGF-MOM ниже 0.566 0 --- уровень PLGF-MOM выше 0.566		diag=0	diag=1
		angio5 = 1	0.04	0.78
		angio5 = 0	0.96	0.22
isPregnLoss	0 --- отсутствие потери беременности 1 --- потеря беременности в анамнезе		diag=0	diag=1
		isPregnLoss = 0	0.85	0.78
		isPregnLoss = 1	0.15	0.22

Переменная	Значение	Таблица условной вероятности		
isCoffee	1 --- избыточное употребление кофе 0 --- нет		diag=0	diag=1
		isCoffee = 0	0.89	0.79
		isCoffee = 1	0.11	0.21
isAlco	1 --- употребление алкоголя 0 --- нет		diag=0	diag=1
		isAlco = 0	0.74	0.81
		isAlco = 1	0.26	0.19
isHeavyLabour	1 --- неблагоприятные условия труда 0 --- благоприятные		diag=0	diag=1
		isHeavyLabour = 0	0.90	0.84
		isHeavyLabour = 1	0.10	0.16
isThyroidD	1 --- заболевания щитовидной железы 0 --- отсутствие подобных заболеваний		diag=0	diag=1
		isThyroidD = 0	0.93	0.78
		isThyroidD = 1	0.07	0.22
isPCOS	1 --- СПКЯ 0 --- отсутствие СПКЯ		diag=0	diag=1
		isPCOS = 0	0.96	0.75
		isPCOS = 1	0.04	0.25
isCC	0 --- отсутствие ОРВИ 1 --- ОРВИ		diag=0	diag=1
		isCC = 0	0.90	0.87
		isCC = 1	0.10	0.13

Примечание:

	diag = 0	diag = 1
prediction = 0	34	1
prediction = 1	1	32

Качество работы классификатора. Точность, accuracy: 0,97 95 %-ный доверительный интервал (0,898–0,996). Мера каппа Коэна: 0,94.

Таблица 50 – Таблица условных вероятностей узлов байесовской сети доверия для диагностики преждевременных родов

Переменная	Значение	Таблица условной вероятности		
diag	1 --- преждевременные роды 0 --- физиологическая беременность	diag = 0	diag = 1	
		0,48	0,52	
isOlder35	1 --- старше или равно 35 лет 0 --- младше 35 лет		diag = 0	diag = 1
		isOlder35 = 0	0.91	0.73
		isOlder35 = 1	0.09	0.27
BMI.f	0 --- ИМТ меньше или равен 24.9 1 --- ИМТ больше 24.9		diag = 0	diag = 1
		BMI.f = 0	0,74	0,53
		BMI.f = 1	0,26	0,47

Продолжение Таблицы 50

Переменная	Значение	Таблица условной вероятности		
isZNdef	0 --- уровень цинка выше 10.4 мкмоль/л 1 --- уровень цинка ниже 10.4 мкмоль/л (т.е. есть дефицит)		diag = 0	diag = 1
		isZNdef = 0	0.74	0.35
		isZNdef = 1	0.26	0.65
isSEdef	0 --- уровень цинка выше 23 мкг/л 1 --- уровень цинка ниже 23 мкг/л (т.е. есть дефицит)		diag = 0	diag = 1
		isSEdef = 0	0.74	0.7
		isSEdef = 1	0.26	0.3
isCAdef	0 --- уровень цинка выше 2.2 ммоль/л 1 --- уровень цинка ниже 2.2 ммоль/л (т.е. есть дефицит)		diag = 0	diag = 1
		isCAdef = 0	0.51	0.325
		isCAdef = 1	0.49	0.675
isMGdef	0 --- уровень цинка выше 0.77 ммоль/л 1 --- уровень цинка ниже 0.77 ммоль/л (т.е. есть дефицит)		diag = 0	diag = 1
		isMGdef = 0	0.71	0.5
		isMGdef = 1	0.29	0.5
isFEdef	0 --- уровень цинка выше 9 мкмоль/л 1 --- уровень цинка ниже 9 мкмоль/л (т.е. есть дефицит)		diag = 0	diag = 1
		isFEdef = 0	0.94	0.66
		isFEdef = 1	0.06	0.34
angio1	0 --- уровень ММП-2 ниже 13.478 нг/мл 1 --- уровень ММП-2 выше 13.478 нг/мл		diag = 0	diag = 1
		angio1 = 0	0.94	0.66
		angio1 = 1	0.06	0.34
angio3	1 --- уровень нетрин-1 ниже 169.06 нг/мл 0 --- уровень нетрин-1 выше 169.07 нг/мл		diag = 0	diag = 1
		angio3 = 1	0.21	0.58
		angio3 = 0	0.79	0.42
angio5	1 --- уровень PLGF-MOM ниже 0.234 0 --- уровень PLGF-MOM выше 0.234		diag = 0	diag = 1
		angio5 = 1	0.01	0.58
		angio5 = 0	0.99	0.42
CervicalLength	1 --- цервикальный канал короче 28 мм 0 --- цервикальный канал длиннее 28 мм		diag = 0	diag = 1
		CervicalLength = 0	0.96	0.76
		CervicalLength = 1	0.04	0.24
isPretermB	0 --- отсутствие преждевременных родов 1 --- преждевременные роды в анамнезе		diag = 0	diag = 1
		isPretermB = 0	0.97	0.82
		isPretermB = 1	0.03	0.18
isPregnLoss	0 --- отсутствие потери беременности 1 --- НБ в анамнезе		diag=0	diag=1
		isPregnLoss = 0	0.86	0.66
		isPregnLoss = 1	0.14	0.34
isInducedAb	0 --- отсутствие аборт 1 --- аборты в анамнезе		diag=0	diag=1
		isInducedAb = 0	0.89	0.79
		isInducedAb = 1	0.11	0.21

Переменная	Значение	Таблица условной вероятности		
isFirstPr	0 --- не первая беременность 1 --- первая беременность		diag=0	diag=1
		isFirstPr = 0	0.86	0.66
		isFirstPr = 1	0.14	0.34
isPEany	0 --- отсутствие преэклампсии в анамнезе 1 --- преэклампсия в анамнезе или у ближайших родственников		diag=0	diag=1
		isPEany = 0	0.97	0.84
		isPEany = 1	0.03	0.16
isChrHyperT	0 --- отсутствие хронической артериальной гипертензии 1 --- хроническая АГ		diag=0	diag=1
		isChrHyperT = 0	0.97	0.92
		isChrHyperT = 1	0.03	0.08
isKidneyD	0 --- отсутствие заболеваний почек 1 --- заболевания почек		diag=0	diag=1
		isKidneyD = 0	0.86	0.71
		isKidneyD = 1	0.14	0.29
isVascularD	0 --- отсутствие сосудистых заболеваний 1 --- сосудистые заболевания		diag=0	diag=1
		isVascularD = 0	0.86	0.84
		isVascularD = 1	0.14	0.16
isDiabetes	1 --- диабет, в том числе гестационный 0 --- отсутствие		diag=0	diag=1
		isDiabetes = 0	0.89	0.82
		isDiabetes = 1	0.11	0.18
isSmoking	1 --- курение 0 --- нет		diag=0	diag=1
		isSmoking = 0	0.86	0.74
		isSmoking = 1	0.14	0.26
isUTI	1 --- инфекции мочевыводящих путей 0 --- отсутствие		diag=0	diag=1
		isUTI = 0	0.89	0.87
		isUTI = 1	0.11	0.13
isVaginalUTI	1 --- мочеполовая инфекция (ББ, БВ) 0 --- отсутствие		diag=0	diag=1
		isVaginalUTI = 0	0.91	0.82
		isVaginalUTI = 1	0.09	0.18
is1trimester	1 --- кровотечения в первом триместре 0 --- отсутствие		diag=0	diag=1
		is1trimester = 0	0.91	0.82
		is1trimester = 1	0.09	0.18

Примечание:

Параметр	diag = 0	diag = 1
Prediction = 0	33	6
Prediction = 1	2	32

Качество работы классификатора. Точность, accuracy: 0,89 95 %-ный доверительный интервал (0,79–0,95). Мера каппа Коэна: 0,78.

Таблица 51 – Таблица условных вероятностей узлов байесовской сети доверия для диагностики внематочной беременности

Переменная	Значение	Таблица условной вероятности		
diag	1 --- внематочная беременность 0 --- физиологическая беременность	diag=0		diag=1
		0.47		0.53
isOlder35	1 --- старше или равно 35 лет 0 --- младше 35 лет			diag=0
		isOlder35=0		diag=1
		0.90		0.79
		isOlder35=1		0.10
BMI.f	0 --- ИМТ меньше или равен 24.9 1 --- ИМТ больше 24.9			diag=0
		BMI.f = 0		diag=1
		0.74		0.51
		BMI.f = 1		0.26
isZNdef	0 --- уровень цинка выше 10.4 мкмоль/л 1 --- уровень цинка ниже 10.4 мкмоль/л (т.е. есть дефицит)			diag=0
		isZNdef = 0		diag=1
		0.74		0.41
		isZNdef = 1		0.26
isSEdef	0 --- уровень цинка выше 23 мкг/л 1 --- уровень цинка ниже 23 мкг/л (т.е. есть дефицит)			diag=0
		isSEdef = 0		diag=1
		0.74		0.71
		isSEdef = 1		0.26
isCAdef	0 --- уровень цинка выше 2.2 ммоль/л 1 --- уровень цинка ниже 2.2 ммоль/л (т.е. есть дефицит)			diag=0
		isCAdef = 0		diag=1
		0.51		0.49
		isCAdef = 1		0.49
isMGdef	0 --- уровень цинка выше 0.77 ммоль/л 1 --- уровень цинка ниже 0.77 ммоль/л (т.е. есть дефицит)			diag=0
		isMGdef = 0		diag=1
		0.71		0.79
		isMGdef = 1		0.29
isFEdef	0 --- уровень цинка выше 9 мкмоль/л 1 --- уровень цинка ниже 9 мкмоль/л (т.е. есть дефицит)			diag=0
		isFEdef = 0		diag=1
		0.93		0.59
		isFEdef = 1		0.07
angio1	0 --- уровень ММП-2 ниже 11.906 нг/мл 1 --- уровень ММП-2 выше 11.906 нг/мл			diag=0
		angio1 = 0		diag=1
		0.74		0.11
		angio1 = 1		0.26
angio3	1 --- уровень нетрин-1 ниже 159.2 нг/мл 0 --- уровень нетрин-1 выше 159.2 нг/мл			diag=0
		angio3 = 1		diag=1
		0.13		0.86
		angio3 = 0		0.87
angio5	1 --- уровень PLGF-MOM ниже 0.556 0 --- уровень PLGF-MOM выше 0.556			diag=0
		angio5 = 1		diag=1
		0.04		0.19
		angio5 = 0		0.96
isPregnLoss	0 --- отсутствие потери беременности 1 --- потеря беременности в анамнезе			diag=0
		isPregnLoss = 0		diag=1
		0.85		0.79
		isPregnLoss = 1		0.15
isInducedAb	0 --- отсутствие аборт 1 --- аборты в анамнезе			diag=0
		isInducedAb = 0		diag=1
		0.88		0.59
		isInducedAb = 1		0.12

Переменная	Значение	Таблица условной вероятности		
isFTOperated	1 --- операции на маточных трубах 0 --- отсутствие		diag=0	diag=1
		isFTOperated=0	0.96	0.91
		isFTOperated=1	0.04	0.09
isEcPrBefore	1 --- внематочная беременность в анамнезе 0 --- отсутствие		diag=0	diag=1
		isEcPrBefore=0	0.96	0.91
		isEcPrBefore=1	0.04	0.09
isIllness	1 --- ВЗОМТ 0 --- отсутствие		diag=0	diag=1
		isIllness = 0	0.93	0.91
		isIllness = 1	0.07	0.09
isIUD	1 --- внутриматочная спираль 0 --- отсутствие		diag=0	diag=1
		isIUD = 0	0.88	0.89
		isIUD = 1	0.12	0.11
isUOperated	1 --- внутриматочные вмешательства 0 --- отсутствие		diag=0	diag=1
		isUOperated = 0	0.99	0.76
		isUOperated = 1	0.01	0.24
isSmoking	1 --- курение 0 --- нет		diag=0	diag=1
		isSmoking = 0	0.85	0.79
		isSmoking = 1	0.15	0.21

Примечание:

	diag = 0	diag=1
prediction=0	31	4
prediction=1	4	35

Качество работы классификатора. Точность, ассигасу: 0,892 95 %-ный доверительный интервал (0,798–0,952). Мера каппа Коэна: 0,78.

Таблица 52 – Таблица условных вероятностей узлов байесовской сети доверия для диагностики мертворождения

Переменная	Значение	Таблица условной вероятности		
diag	1 --- мертворождение 0 --- физиологическая беременность	diag=0	diag=1	
		0.49	0.51	
isOlder35	1 --- старше или равно 35 лет 0 --- младше 35 лет		diag=0	diag=1
		isOlder35=0	0.90	0.75
		isOlder35=1	0.10	0.25
BMI.f	0 --- ИМТ меньше или равен 24.9 1 --- ИМТ больше 24.9		diag=0	diag=1
		BMI.f = 0	0.74	0.78
		BMI.f = 1	0.26	0.22

Продолжение Таблицы 52

Переменная	Значение	Таблица условной вероятности		
isZNdef	0 --- уровень цинка выше 10.4 мкмоль/л 1 --- уровень цинка ниже 10.4 мкмоль/л (т.е. есть дефицит)		diag=0	diag=1
		isZNdef = 0	0.74	0.54
		isZNdef = 1	0.26	0.46
isSEdef	0 --- уровень цинка выше 23 мкг/л 1 --- уровень цинка ниже 23 мкг/л (т.е. есть дефицит)		diag=0	diag=1
		isSEdef = 0	0.74	0.86
		isSEdef = 1	0.26	0.14
isCAdef	0 --- уровень цинка выше 2.2 ммоль/л 1 --- уровень цинка ниже 2.2 ммоль/л (т.е. есть дефицит)		diag=0	diag=1
		isCAdef = 0	0.51	0.67
		isCAdef = 1	0.49	0.33
isMGdef	0 --- уровень цинка выше 0.77 ммоль/л 1 --- уровень цинка ниже 0.77 ммоль/л (т.е. есть дефицит)		diag=0	diag=1
		isMGdef = 0	0.71	0.75
		isMGdef = 1	0.29	0.25
isFEdef	0 --- уровень цинка выше 9 мкмоль/л 1 --- уровень цинка ниже 9 мкмоль/л (т.е. есть дефицит)		diag=0	diag=1
		isFEdef = 0	0.93	0.86
		isFEdef = 1	0.07	0.16
angio1	1 --- уровень ММП-2 ниже 10.055 нг/мл 0 --- уровень ММП-2 выше 10.055 нг/мл		diag=0	diag=1
		angio1 = 1	0.29	0.7
		angio1 = 0	0.71	0.3
angio3	1 --- уровень нетрин-1 ниже 140.9 нг/мл 0 --- уровень нетрин-1 выше 140.9 нг/мл		diag=0	diag=1
		angio3 = 1	0.01	0.78
		angio3 = 0	0.99	0.22
isPregnLoss	0 --- отсутствие потери беременности 1 --- потеря беременности в анамнезе		diag=0	diag=1
		isPregnLoss = 0	0.85	0.83
		isPregnLoss = 1	0.15	0.17
isInducedAb	0 --- отсутствие аборт 1 --- аборты в анамнезе		diag=0	diag=1
		isInducedAb = 0	0.88	0.83
		isInducedAb = 1	0.12	0.41
isPregnLoss	0 --- отсутствие потери беременности 1 --- потеря беременности в анамнезе		diag=0	diag=1
		isPregnLoss = 0	0.85	0.79
		isPregnLoss = 1	0.15	0.21
isInducedAb	0 --- отсутствие аборт 1 --- аборты в анамнезе		diag=0	diag=1
		isInducedAb = 0	0.88	0.59
		isInducedAb = 1	0.12	0.41
isDiabetes	1 --- диабет, в том числе гестационный 0 --- отсутствие		diag=0	diag=1
		isDiabetes = 0	0.88	0.96
		isDiabetes = 1	0.12	0.04

Переменная	Значение	Таблица условной вероятности		
isNoChBBefore	1 --- отсутствие родов в анамнезе 0 --- отсутствие		diag=0	diag=1
		isNoChBBefore = 0	0.54	0.54
		isNoChBBefore = 1	0.46	0.46
isSmoking	1 --- курение 0 --- нет		diag=0	diag=1
		isSmoking = 0	0.85	0.86
		isSmoking = 1	0.15	0.114

Примечание:

	diag = 0	diag = 1
prediction = 0	33	6
prediction = 1	2	31

Качество работы классификатора. Точность, ассигасу: 0,889 95 %-ный доверительный интервал (0,793–0,951). Мера каппа Коэна: 0,78.