

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 618.39-07-084:614.2

КОСЦОВА
Любовь Владимировна

**ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН
ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2023

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

**Научный
руководитель:**

Гутикова Людмила Витольдовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

**Официальные
оппоненты:**

Воскресенский Сергей Львович,
доктор медицинских наук, профессор, главный
научный сотрудник научно-исследовательской
лаборатории Научно-исследовательского института
экспериментальной и клинической медицины
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

Захаренкова Татьяна Николаевна,
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий
кафедрой акушерства и гинекологии учреждения
образования «Гомельский государственный
медицинский университет»

**Оппонирующая
организация:**

учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита диссертации состоится 20 декабря 2023 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел.: 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 20 ноября 2023 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.01,
кандидат медицинских наук, доцент



О. Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Одна из важнейших нерешенных проблем современного акушерства – невынашивание беременности [Доброхотова Ю. Э. и соавт., 2016; Пустотина О. А. и соавт., 2016]. Мировой клинический опыт свидетельствует, что в настоящее время отмечается устойчивый рост частоты данной патологии, особенно на ранних сроках гестации, приводя к стремительному снижению рождаемости и прогрессирующему ухудшению состояния здоровья женщин, что определяет высокую значимость проблемы улучшения репродуктивно-демографических показателей [Меклецова С. А. и соавт., 2013; Аполихин О. И. и соавт., 2015; Бушмелева Н. Н., 2015].

В обширных и многоплановых исследованиях убедительно продемонстрировано, что невынашивание беременности оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщин за счет последствий самого прерывания гестации и проведения инвазивных процедур, а также влечет за собой психоэмоциональные расстройства, снижает трудоспособность и качество жизни, социальную адаптацию, увеличивает число расторжения браков, что выделяет проблему невынашивания беременности из чисто медицинской, преобразуя ее в социально-экономическую [Меклецова С. А. и соавт., 2013; Трунов А. В., 2018].

По оценкам С. Dugas, W. G. Gossman (2019), до 26% всех беременностей заканчиваются самопроизвольным выкидышем (СВ) и до 10% из них диагностируют как неразвивающуюся беременность (НБ) [Dugas С. et al., 2019].

Согласно современным данным, преобладающая часть спонтанных прерываний (75-80%) приходится на первые 12 недель беременности. Поскольку нарушение течения гестации и механизмов регуляции в первом триместре рассматривается как отправная точка дальнейшего неблагополучия, именно ранние сроки беременности находятся в центре внимания научного сообщества не только в нашей стране, но и во всем мире [Иванов И. И. и соавт., 2013; Перетятко Л. П. и соавт., 2017].

Известно, что каждая новая потеря беременности значимо снижает шанс благополучного исхода следующей гестации [Протопопова Н. В., 2016]. Так, риск репродуктивной потери после первого выкидыша составляет 13-17%, после двух самопроизвольных прерываний беременности – 36-38%, после трех вероятность выкидыша возрастает и составляет 40-45% [Доброхотова Ю. Э. и соавт., 2016].

По данным ряда ученых, в основе большинства необъяснимых репродуктивных потерь важную роль играют иммунологические взаимоотношения между материнским организмом и плодом. Тем не менее, причины нарушения иммунобиологической гестационной толерантности до настоящего времени остаются недостаточно изученными [Тезиков Ю. В., 2013].

Сложность решения проблемы невынашивания беременности ранних сроков объясняется недостаточностью и противоречивостью данных литературы, многофакторностью ее этиологии и патогенеза, нерешенными вопросами относительно прогнозирования, поздним началом лечебно-профилактических мероприятий без учета общих механизмов нарушения гомеостаза при повторяющихся репродуктивных потерях [Волкова В. Г. и соавт., 2020; Ведищев С. И. и соавт., 2013].

На основании вышеизложенного можно заключить, что изучение иммунологических, эндотелиально-гемостазиологических, эндометриальных особенностей и психологических аспектов даже после однократной ранней репродуктивной потери на современном этапе представляется чрезвычайно актуальным [Shi X., et al., 2017; ESHRE, 2022], а разработка комплексной программы прегравидарной подготовки и новых способов оценки риска репродуктивной потери в I триместре беременности будет способствовать сохранению и укреплению репродуктивного и психического здоровья женщин, повышению рождаемости и улучшению демографических показателей в Республике Беларусь.

Совокупность приведенных аргументов послужила основанием для выполнения настоящей работы.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнялась в рамках следующих государственных научно-технических программ: «Нарушение репродуктивного здоровья современной женщины: профилактика, ранняя диагностика и лечение» (№ государственной регистрации 20180538, сроки выполнения: 2018–2022 гг.); «Медицинская профилактика, ранняя диагностика и лечение заболеваний репродуктивной системы женщины» (сроки выполнения: 2023–2027 гг.).

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований в Республике Беларусь, определенных Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы», п. 2 (Здоровье матери и ребенка).

Цель исследования: повысить частоту благоприятных перинатальных исходов у женщин после невынашивания беременности ранних сроков путем разработки комплексной программы прегравидарной подготовки на основании оценки иммунологических, эндотелиально-гемостазиологических и эндометриальных маркеров с учетом объективной значимости особенностей психологического статуса.

Для решения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Сопоставить результаты исследования иммунологических, эндотелиально-гемостазиологических и эндометриальных маркеров у женщин с клинической картиной начавшегося самопроизвольного выкидыша и у женщин с физиологическим течением гестационного процесса в I триместре.

2. Проанализировать особенности психологического статуса женщин после потери беременности ранних сроков.

3. Разработать комплексную программу прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности ранних сроков и оценить ее клиническую эффективность на основе принципов доказательной медицины.

4. Разработать прогностические модели риска развития репродуктивной потери у беременных в I триместре и определить их чувствительность, специфичность и точность.

Объект исследования: 64 женщины с клинической картиной начавшегося самопроизвольного выкидыша, которым не удалось сохранить беременность и 30 женщин с физиологическим течением беременности на сроках 6-12 недель.

Предмет исследования: данные анамнеза; результаты клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических исследований; социально-психологические характеристики женщин и шкала реактивной тревожности Спилберга – Ханина (State – Trait Anxiety Inventory, STAI).

Научная новизна

Установлена роль иммунологических, эндотелиально-гемостазиологических маркеров и показателя функциональной активности эндометрия в возникновении ранних репродуктивных потерь. Доказано, что у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков имеет место ситуативно обусловленная тревожность, проявляющаяся сложностью восприятия репродуктивной потери и невозможностью адаптации в условиях возникших дестабилизирующих факторов.

Разработанная и апробированная новая комплексная программа прегравидарной подготовки женщин с однократной ранней репродуктивной потерей, включающая применение фолиевой кислоты, йодида калия, пентоксифиллина, витекса священного, современных форм психологического консультирования и терапии (дыхательная гимнастика, аутотренинг, нервно-мышечная релаксация, музыка- и арт-терапия) имеет высокую клиническую и экономическую эффективность, приводит к увеличению в 1,96 раза частоты благоприятных перинатальных исходов. Научно обоснованный новый подход к ведению женщин после потери беременности ранних сроков способствует сохранению и укреплению репродуктивного и психического здоровья женщин, оптимизации фертильности, повышению рождаемости.

Полученные в ходе исследования данные позволили разработать и внедрить в практическое здравоохранение новые прогностические методы определения вероятности развития репродуктивной потери в I триместре беременности, которые имеют высокую чувствительность, специфичность, точность и предсказательную способность построенных моделей.

Положения, выносимые на защиту

1. Обследование женщин с клинической картиной начавшего самопроизвольного выкидыша, которым не удалось сохранить беременность, в сравнении с женщинами с физиологическим течением гестации в I триместре выявило наличие изменений иммунологических, эндотелиально-гемостазиологических маркеров и показателя функциональной активности эндометрия, которые количественно объективизируются уровнями интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа, фактора роста плаценты, фибронектина и гликоделина.

2. У женщин с невынашиванием беременности ранних сроков имеет место ситуативно обусловленная тревожность, проявляющаяся сложностью восприятия репродуктивной потери и невозможностью адаптации в условиях возникших дестабилизирующих факторов, что имеет определяющее значение для разработки основных стратегий психологической поддержки для данной категории пациентов.

3. Разработанная и апробированная комплексная программа прегравидарной подготовки женщин после однократной ранней репродуктивной потери с использованием фолиевой кислоты, йодида калия, пентоксифиллина, витекса священного, современных форм психологического консультирования и терапии (дыхательная гимнастика, аутотренинг, нервно-мышечная релаксация, музыка- и арт-терапия) имеет высокую клиническую и экономическую эффективность, вносит существенный вклад в совершенствование врачебной тактики, улучшает психологическое благополучие женщин и способствует увеличению частоты благоприятных перинатальных исходов в 1,96 раза ($p=0,0259$).

4. Высокий риск развития ранней репродуктивной потери определяется на основании результатов исследования уровней интерлейкина-6, лейкоцитов, моноцитов и паритета беременности (значение линейного предиктора Z более $-0,4519$), концентраций гликоделина, фибронектина, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, моноцитов (значение линейного предиктора Z более $-0,3376$) с высокой степенью чувствительности ($Se=87,5\%$ и $Se=95,31\%$), специфичности ($Sp=83,33\%$ и $Sp=90\%$) и точности ($Acc=86,17\%$ и $Acc=93,62\%$).

Личный вклад соискателя

Соискателем совместно с научным руководителем выбрана тема диссертации, определена цель, задачи и методы исследования, разработан дизайн исследования и критерии включения в него пациентов. Самостоятельно проведены патентно-информационный поиск, анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, разработана и оформлена первичная учетная документация, создана электронная база данных. Автором диссертации проведен отбор пациентов для исследования, клинический анализ историй и обменных карт, организовано клиническое наблюдение за пациентами сформированных групп, проведен забор биологического материала, выполнена подготовка проб для лабораторных исследований. В выполнении иммуноферментного анализа помощь автору оказывали сотрудники научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Совместно с сотрудниками УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно», женской консультации № 5 ГУЗ «Городская поликлиника № 6 г. Гродно» осуществлялось ультразвуковое исследование обследованных пациентов, морфологическое исследование abortивного материала, психологическое тестирование, консультирование и терапия.

Автором лично проведена статистическая обработка, оценка и интерпретация полученных результатов с применением компьютерных технологий. Результаты исследования и положения, выносимые на защиту, сформулированы совместно с научным руководителем. Практические рекомендации представлены в виде инструкций по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь [25–А–26–А] и патента [27–А], внедрены в практическое здравоохранение и в учебный процесс (8 актов о практическом использовании). Основные научные результаты, полученные соискателем, отражены в журналах и сборниках научных трудов, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований [1–А–6–А]; опубликованы статьи и тезисы в сборниках научных трудов, материалах конференций [7–А–24–А] – вклад диссертанта до 85%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на VI Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине 2019» (Гродно, 2019); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2020); VII Республиканской научно-практической

конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине-2020» (Гродно, 2020); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2021); VI Международном Междисциплинарном Саммите «Женское здоровье» (Москва, 2022); XI съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2022) и Республиканской конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2022); Республиканской научно-практической конференции «Здоровье современной женщины» (Гродно, 2022); IX Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «ВолгаМед» (Нижний Новгород, 2023); I Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы женского здоровья от пубертата до менопаузы» (Ростов-на-Дону, 2023); Международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и молодежь: конференция по качеству медицинской помощи и медицинской грамотности» (Алматы, 2023).

По результатам исследования получен патент на изобретение, утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 2 инструкции по применению, которые внедрены в практическое здравоохранение и в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (8 актов внедрения).

Опубликованность результатов диссертационного исследования

По материалам диссертации опубликованы 24 печатные работы общим объемом 5,08 авторского листа, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 3,33 авторского листа (2 – единолично, 1,12 авторского листа), 10 статей и 8 тезисов в сборниках научных трудов и материалах международных и республиканских научно-практических конференций объемом 1,75 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы, посвященной объекту наблюдения, методам исследования и лечения женщин, пяти глав с изложением собственных результатов исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Библиографический список включает 221 использованный источник (на русском языке – 142, на иностранном языке – 79), список публикаций соискателя ученой степени – 24 работы.

Диссертационная работа иллюстрирована 35 рисунками, содержит 15 таблиц, 21 формулу и уравнение, включает 4 приложения. Полный объем диссертации составляет 127 страниц компьютерного текста.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Для реализации цели и задач работы на основании информированного согласия пациентов, участвовавших в исследовании, проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 64 женщин с клинической картиной начавшегося самопроизвольного выкидыша, которым не удалось сохранить беременность (основная группа) и 30 женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа) на сроках 6-12 недель.

Критерии отбора в основную группу: пациенты в возрасте от 18 до 40 лет с одноплодной беременностью, у которых беременность наступила без применения препаратов для стимуляции овуляции, с первым эпизодом невынашивания беременности, отсутствием анатомических, эндокринных причин невынашивания беременности и наличием ближайших (в течение 1 года) репродуктивных планов.

Критерии исключения из исследования: пациенты с тяжелой соматической патологией, острой и хронической инфекционной патологией в стадии обострения, АФС, тромбофилией высокого риска и состоявшие на учете у психиатра.

Клинические методы исследования пациентов включали: сбор анамнестических данных, общий осмотр, объективное исследование, специальное акушерско-гинекологическое обследование. Проведено интервью с использованием анкеты, бланк которой включал вопросы о психологическом самочувствии; для оценки ситуативной тревожности использована шкала реактивной тревожности (РТ) Спилбергера – Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI).

Определение иммунологических маркеров: интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), эндотелиально-гемостазиологических маркеров: фактора роста плаценты (ФРП), фибронектина (ФН) и показателя функциональной активности эндометрия – гликоделина проводилось методом иммуноферментного анализа с применением автоматического иммуноферментного анализатора «SUNRISE» (ТЕКАН, Австрия) согласно инструкции изготовителя тест-систем («FineTest», Китайская Народная Республика). Для подсчета лейкоцитарной формулы использовался гематологический анализатор «Sysmex XN-350» (Япония).

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «Chison QBit 7» (Китайская Народная Республика). Для морфологического исследования

абортного материала гистологические срезы изучали светооптически и телеметрически с помощью светового микроскопа «Leica DM2500» (США), цифровой видеокамеры «Leica DFC425 C».

Статистический анализ осуществлен с использованием программ «Statistica 10.0» (лицензионный номер SN AXAR207F394425FA-Q) и языка программирования «R» версии 4.1. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$. Для разработки прогностических математических моделей использовали метод бинарной логистической регрессии.

Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей у женщин с клинической картиной начавшегося самопроизвольного выкидыша и у женщин с физиологическим течением гестационного процесса в I триместре

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, сроку гестации, гинекологической, соматической заболеваемости и генеративной функции. Средний возраст женщин в основной группе составил 28 (25; 34) лет, у женщин в группе контроля – 28 (25; 30) лет ($p=0,439$). Срок гестации на момент осмотра у пациентов группы I составил 9,9 (8,7; 11,1) недели, у пациентов группы II – 10,6 (9,9; 11,4) недели ($p=0,176$).

У женщин с клинической картиной начавшего самопроизвольного выкидыша, в сравнении с женщинами с физиологическим течением гестации в I триместре имеют место изменения медианных значений показателей, характеризующих иммунологические особенности: увеличение концентрации ИЛ-6 в 3,1 раза (0,774 (0,426; 1,58) пг/мл и 0,25 (0,226; 0,795) пг/мл, $p=0,001$), снижение уровня ФНО- α в 4,2 раза (0,512 (0,23; 7,9) пг/мл и 2,15 (0,25; 6,99) пг/мл, $p=0,516$); эндотелиально-гемостазиологические нарушения: снижение концентрации ФРП в 1,5 раза (3,38 (1,66; 6,25) пг/мл и 5,02 (3,94; 15,81) пг/мл, $p=0,001$), увеличение уровня ФН в 1,1 раза (332,98 (305,91; 358,03) нг/мл и 295,41 (268,23; 325,62) нг/мл, $p=0,001$) и функциональную недостаточность эндометрия: снижение концентрации гликоделина в 17,4 раза (0,69 (0,41; 15,96) нг/мл и 11,99 (2,62; 54,23) нг/мл, $p=0,001$).

Для беременных основной группы, относительно группы контроля, характерно увеличение медианного значения лейкоцитов в 1,4 раза (8,7 (7,47; 10,46) $\times 10^9$ /л и 6,4 (5,6; 7,2) $\times 10^9$ /л, $p=0,001$); сегментоядерных нейтрофилов в 1,05 раза (63 (56; 67)% и 60 (54; 69)%, $p=0,445$); моноцитов в 1,5 (6 (5; 7)% и 4 (3; 4)%, $p=0,001$); СОЭ в 1,3 раза (8 (5; 13) мм/час и 6 (4; 14) мм/час, $p=0,163$); снижение медианного значения лимфоцитов в 1,1 раза (26 (23; 31)% и 28 (19; 34)%, $p=0,706$).

Выявлено наличие умеренной отрицательной корреляционной связи между ИЛ-6 и лимфоцитами ($r=-0,397$, $p=0,0299$), ФНО- α и лимфоцитами

($r=-0,408$, $p=0,0254$); умеренной положительной корреляционной связи между ИЛ-6 и сегментоядерными клетками ($r=0,422$, $p=0,0202$); заметной положительной корреляционной взаимосвязи между ФРП и гликоделином ($r=0,66$, $p=0,0001$) у женщин с клинической картиной начавшегося самопроизвольного выкидыша.

Ситуативно-обусловленные факторы в психоэмоциональном состоянии женщин с ранней репродуктивной потерей

После потери беременности ранних сроков у женщин преобладал низкий уровень самочувствия и активности (41,4% опрошенных), а также сниженное настроение (50,3%). Женщины сообщали о рассеянности (45,2%), сонливости (39,3%), усталости (50,3%) и желании отдохнуть (54,1%). Большинство из них описывали свое состояние как напряженное (65,1%), испытывали грусть, уныние и печаль (40,3%). Кроме того, женщины отмечали, что стали более раздражительными и плаксивыми (58,1%). При этом, 69,4% женщин испытывали чувство вины за сложившуюся ситуацию и обвиняли себя во невнимательности, 54,1% сообщали о проблемах со сном. Более половины женщин выборки (57,12%) постоянно думали о потере беременности, при этом в 43,3% наблюдений сознательно избегали мыслей об утрате, у 32,4% дополнительно фиксировалось нежелание с кем-либо говорить о случившемся.

У женщин с историей ранней репродуктивной потери выявлен высокий уровень РТ. По итогам психологического тестирования показатель РТ в подгруппе 1 изменялся в пределах от 40 до 59 и составил 50 (46; 54), в подгруппе 2 уровень РТ варьировал в пределах 32-61 и составил 51 (46; 54) ($p=0,787$); показатели РТ в обеих подгруппах при первом тестировании были сопоставимы, соответствовали очень высокому уровню РТ. Низкого уровня РТ не отмечено ни в одном из случаев исследования.

Оценка эффективности разработанной комплексной программы прегравидарной подготовки женщин после потери беременности ранних сроков

Программа ведения пациентов после невынашивания беременности ранних сроков включала комплексную прекоцепционную подготовку. Через одну неделю после прерывания гестации женщины в подгруппе 1 ($n=34$) проходили прегравидарную подготовку в общепринятом объеме с применением фолиевой кислоты – 400 мкг/сут, йодида калия – 200 мкг/сут внутрь в течение 3 месяцев. В подгруппе 2 ($n=30$) осуществлялась разработанная комплексная программа прегравидарной подготовки с использованием фолиевой кислоты – 400 мкг/сут внутрь, 3 месяца, йодида калия – 200 мкг/сут внутрь, 3 месяца, пентоксифиллина – 200 мг 3 раза в сутки внутрь, 3 недели, витекса священного –

20 мг/сут внутрь, 3 месяца и современных форм амбулаторной психологической интервенции. На теоретическом уровне осуществлялось ознакомление женщин с понятием «стресс», стадиями и путями прохождения каждой стадии стресса и о последствиях непроработанных стрессовых состояний. Практический блок включал проведение разных форм психологического консультирования и терапии: дыхательная гимнастика, аутотренинг, нервно-мышечная релаксация, музыка- и арт-терапия психологами женских консультаций.

Использование разработанной программы прегравидарной подготовки у женщин с однократной ранней репродуктивной потерей приводит к большим относительным изменениям, относительно группы сравнения, ИЛ-6: -0,34 (-0,83; -0,07) против -0,87 (-0,92; -0,30) ($p=0,037$ для относительных сдвигов), ФН: -0,02 (-0,12; 0,07) против -0,13 (-0,28; -0,004) ($p=0,007$ для относительных сдвигов) и гликоделина: 0,07 (-0,38; 0,28) против 8,94 (-0,73; 74,37) ($p=0,024$ для относительных сдвигов). Кроме того, установлено снижение медианного значения ИЛ-6 в 3,2 раза (0,076 (0,068; 0,477) пг/мл против 0,246 (0,222; 0,528) пг/мл, $p=0,014$ для абсолютных значений) и ФН в 1,1 (298,34 (229,27; 321,12) нг/мл против 338,5 (302,04; 367,52) нг/мл, $p=0,001$ для абсолютных значений); увеличение медианного значения гликоделина в 26,4 раза (14,97 (1,44; 53,25) нг/мл и 0,568 (0,41; 6,15) нг/мл, $p=0,001$ для абсолютных значений). При оценке концентрации ФНО- α значимых изменений в обеих подгруппах не установлено ($p=0,091$ для абсолютных значений), относительные сдвиги также значимо не различались ($p=0,097$ для относительных сдвигов).

Результаты психологического тестирования спустя 3 месяца после проведения прегравидарной подготовки и работы с психологами в подгруппе 2 демонстрируют уменьшение медианного значения показателя РТ в 1,4 раза относительно группы с общепринятым подходом к планированию беременности, что подтверждается низким уровнем реактивной тревожности (30 (29; 30), $p=0,002$) и сбалансированным эмоциональным состоянием.

В подгруппе 2 после комплексной программы прегравидарной подготовки показатель наступления беременности, вынашивания и рождения живого доношенного ребенка наблюдался у 63,33 (45,51; 78,13)% женщин, в 1,96 раза превышая аналогичный показатель у пациентов 1-й подгруппы. В подгруппе 1 после прегравидарной подготовки в общепринятом объеме в 32,35 (19,13; 49,16)% случаев наблюдалось наступление беременности, вынашивание и рождение живого доношенного ребенка.

С использованием принципов доказательной медицины проведена оценка эффективности программы ведения женщин после однократной ранней репродуктивной потери.

На первом этапе анализа при помощи онлайн-калькуляторов рассчитывали значения вспомогательных показателей с помощью следующих формул:

– частота благоприятных исходов у женщин с применением фолиевой кислоты, йодида калия, пентоксифиллина и витекса священного (ЧБИЛ) (1):

$$\text{ЧБИЛ} = A/(A+B) = 19/(19+11) = 63,33\% \text{ (95\% ДИ 43,91-79,46)}, \quad (1)$$

– частота благоприятных исходов у женщин с применением фолиевой кислоты и йодида калия (ЧБИК) (2):

$$\text{ЧБИК} = C/(C+D) = 11/(11+23) = 32,35\% \text{ (95\% ДИ 17,08-50,63)}. \quad (2)$$

На втором этапе на основе значений вспомогательных показателей проводили расчет требуемых параметров:

– повышение относительной пользы (ПОП) (3):

$$\begin{aligned} \text{ПОП} &= (\text{ЧБИЛ}-\text{ЧБИК})/\text{ЧБИК} = (63,33 - 32,35)/32,35 \times 100\% = \\ &= 95,76\% \text{ (95\% ДИ 12,14-241,7)}, \end{aligned} \quad (3)$$

– повышение абсолютной пользы (ПАП) (4):

$$\text{ПАП} = \text{ЧБИЛ}-\text{ЧБИК} = 63,33\% - 32,35\% = 30,98\% \text{ (95\% ДИ 7,64-54,32)}, \quad (4)$$

– для расчета показателя ЧБНЛ требуется получить абсолютное (а не выраженное в процентах) количество пациентов, поэтому значение показателя ПАП умножали на 0,01 и подставляли в соответствующую формулу (5):

$$\text{ЧБНЛ} = 1/\text{ПАП} = 1/0,3098 = 3,2 \text{ (95\% ДИ 1,8-13,1)}, \quad (5)$$

где 3,2 – число женщин, в отношении которых необходимо использовать определенные лечебные мероприятия в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одной женщины.

Отношение шансов (ОШ) рассчитывали по формуле (6):

$$\text{ОШ} = (A/B)/(C/D) = (19/11)/(11/23) = 3,61 \text{ (95\% ДИ 1,28-10,15)}. \quad (6)$$

Показатель ОШ свидетельствует о том, что применение разработанной программы прегравидарной подготовки по предлагаемой схеме у женщин 2-й подгруппы оказалось в 3,61 раза (95% ДИ 1,28-10,15) эффективнее, чем в 1-й подгруппе.

Проведенный расчет экономической эффективности показал, что использование комплексной программы прегравидарной подготовки у женщин с невынашиванием беременности в I триместре фармакоэкономически целесообразно и социально рентабельно вследствие достижения суммарного годового экономического эффекта в размере 149 186,48 бел. руб.

Определение риска развития репродуктивной потери у беременных в I триместре

Имеющиеся результаты измерений биохимических показателей в обеих группах позволили построить уравнения бинарной регрессии с логит-функцией связи и оценить степень риска возникновения репродуктивной потери у беременных в I триместре (7):

$$Z = -12,7628 - 1,1792 \times X1 + 0,8053 \times X2 + 1,266 \times X3 + 0,6962 \times X4, \quad (7)$$

где Z – линейный предиктор;

$X1$ – первобеременные («Да» – 1, «Нет» – 0);

$X2$ – ИЛ-6 пг/мл;

$X3$ – количество лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$;

$X4$ – моноциты, %.

При значении Z более $-0,4519$ прогнозируется высокий риск прерывания беременности в I триместре.

При выбранном пороге отсечения чувствительность – $Se=87,5\%$, специфичность – $Sp=83,33\%$, точность $Acc=86,17\%$; прогностические значимости: положительная (PPV) и отрицательная (NPV) равны, соответственно, $91,8\%$ и $75,76\%$. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,93$ ($0,879-0,981$), что свидетельствует о хорошей предсказательной способности построенной модели (рисунок 1).

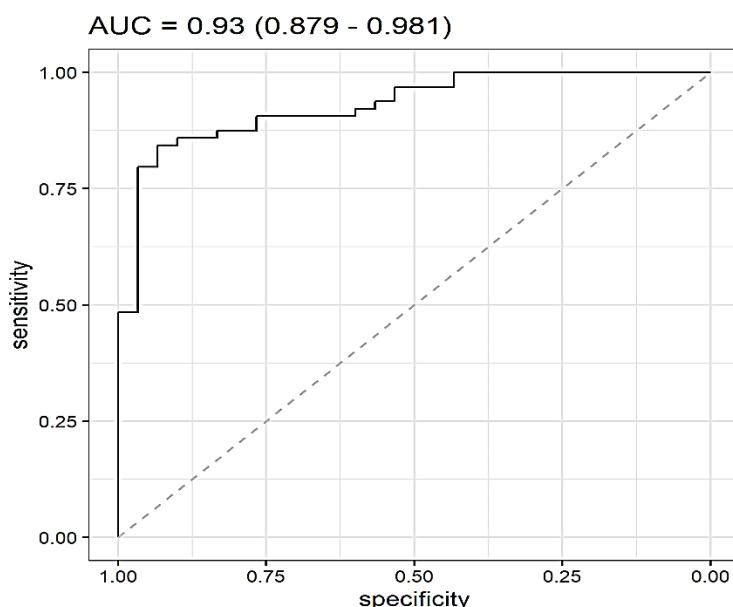


Рисунок 1 – ROC-кривая модели

Предложенный метод для оценки степени риска возникновения ранней репродуктивной потери у беременных рекомендован к использованию в условиях лечебных учреждений II уровня оказания акушерско-гинекологической помощи.

В условиях лечебных учреждений III и IV уровней оказания акушерско-гинекологической помощи рекомендуется проводить оценку степени риска возникновения ранней репродуктивной потери с использованием уравнения логистической регрессии, которое обладает более высокой чувствительностью, специфичностью, точностью и прогностической ценностью (8):

$$Z = -25,0529 - 0,0724 \times X1 + 0,0347 \times X2 + 1,49 \times X3 + 0,1381 \times X4 + 0,788 \times X5, \quad (8)$$

где Z – линейный предиктор;

$X1$ – гликоделин, нг/мл;

$X2$ – фибронектин, нг/мл;

$X3$ – количество лейкоцитов $\times 10^9$ /л;

$X4$ – СОЭ, мм/час;

$X5$ – моноциты, %.

При значении линейного предиктора Z более $-0,3376$ прогнозируется высокий риск прерывания беременности в I триместре.

При выбранном пороге отсечения чувствительность – $Se=95,31\%$, специфичность – $Sp=90\%$, точность классификации – $Acc=93,62\%$; прогностические значимости: положительная (PPV) и отрицательная (NPV) равны $95,31\%$ и 90% , соответственно. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,976 (0,95-1)$, что свидетельствует о высокой предсказательной способности построенной модели (рисунок 2).

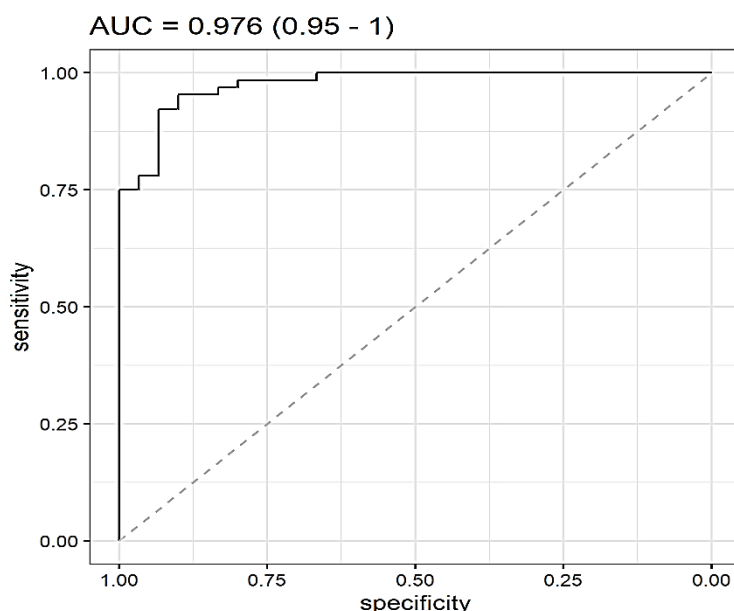


Рисунок 2 – ROC-кривая модели

Разработанные и предложенные для практического использования прогностические модели позволяют выделить категорию беременных с высоким риском развития ранней репродуктивной потери и проводить

лечебно-диагностические мероприятия в соответствии с клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» от 19.02.2018 № 17 для повышения частоты благоприятных перинатальных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У женщин с клинической картиной начавшего самопроизвольного выкидыша, которым не удалось сохранить беременность, в сравнении с женщинами с физиологическим течением гестации в I триместре имеют место изменения медианных значений показателей, характеризующих иммунологические особенности: увеличение концентрации интерлейкина-6 в 3,1 раза ($p=0,001$), снижение уровня фактора некроза опухоли-альфа в 4,2 раза ($p=0,516$); эндотелиально-гемостазиологические нарушения: снижение концентрации фактора роста плаценты в 1,5 раза ($p=0,001$), увеличение уровня фибронектина в 1,1 раза ($p=0,001$); функциональную недостаточность эндометрия: снижение концентрации гликоделина в 17,4 раза ($p=0,001$). Обнаруженные изменения подтверждаются наличием умеренной отрицательной корреляционной связи между интерлейкином-6 и лимфоцитами ($r=-0,397$, $p=0,0299$), фактором некроза опухоли-альфа и лимфоцитами ($r=-0,408$, $p=0,0254$), умеренной положительной корреляционной связи между интерлейкином-6 и сегментоядерными клетками ($r=0,422$, $p=0,0202$) и наличием заметной положительной корреляционной взаимосвязи между фактором роста плаценты и гликоделином ($r=0,66$, $p=0,0001$) [1–А, 2–А, 11–А, 12–А, 14–А, 15–А, 16–А, 17–А, 18–А, 19–А, 21–А, 23–А, 24–А].

2. Результаты анализа структурированного интервью и оценки уровней реактивной тревожности по шкале STAI у женщин после невынашивания беременности ранних сроков демонстрируют, что наиболее сложны для преодоления ситуации ранней репродуктивной потери идеи самообвинения (у 69,4% пациентов) и ситуативно обусловленная тревожность (у 100% женщин). Высокий и умеренный уровни реактивной тревожности у женщин с однократной ранней репродуктивной потерей (79,7% и 20,3%, соответственно) определяют необходимость выделения этих пациентов в группу риска по психологической дезадаптации и ранней оценки психического состояния данной категории женщин для проведения последующих корригирующих мероприятий психологами женских консультаций [4–А, 7–А, 9–А, 22–А].

3. Использование разработанной программы прегравидарной подготовки у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков (фолиевая кислота,

йодид калия, пентоксифиллин и витекс священный) приводит к бóльшим относительным изменениям, в отличие от группы сравнения, интерлейкина-6: -0,34 (-0,83; -0,07) против -0,87 (-0,92; -0,30) ($p=0,037$ для относительных сдвигов), фибронектина: -0,02 (-0,12; 0,07) против -0,13 (-0,28; -0,004) ($p=0,007$ для относительных сдвигов) и гликоделина: 0,07 (-0,38; 0,28) против 8,94 (-0,73; 74,37) ($p=0,024$ для относительных сдвигов). Установлено снижение медианного значения интерлейкина-6 в 3,2 раза ($p=0,014$ для абсолютных значений) и фибронектина в 1,1 раза ($p=0,001$ для абсолютных значений), увеличение медианного значения гликоделина в 26,4 раза ($p=0,001$ для абсолютных значений) [3–А, 25–А].

4. Включение в программу прегравидарной подготовки к планируемой беременности современных форм психологического консультирования и терапии (дыхательная гимнастика, аутотренинг, нервно-мышечная релаксация, музыка- и арт-терапия) через 1 неделю после прерывания гестации является эффективным и позволяет улучшить психологическое благополучие женщин. После применения разработанной комплексной программы прегравидарной подготовки у женщин с однократной ранней репродуктивной потерей результаты психологического тестирования демонстрируют уменьшение медианного значения показателя реактивной тревожности в 1,4 раза относительно группы с общепринятым подходом к планированию беременности, что подтверждается низким уровнем реактивной тревожности (30 (29; 30) ($p=0,002$)) и сбалансированным эмоциональным состоянием [4–А, 22–А].

5. Разработанная и предложенная для практического использования комплексная программа прегравидарной подготовки женщин после потери беременности ранних сроков с позиции доказательной медицины более эффективна в сравнении с общепринятым подходом (частота благоприятных исходов достоверно выше в 1,96 раза ($p=0,0259$) и составляет 63,33% (95% ДИ 43,91-79,46) и 32,35% (95% ДИ 17,08-50,63), соответственно); демонстрирует повышение относительной пользы: ПОП = 95,76% (95% ДИ 12,14-241,7); повышение абсолютной пользы: ПАП = 30,98% (95% ДИ 7,64-54,32); число женщин, в отношении которых необходимо использовать определенные лечебные мероприятия в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одной женщины: ЧБНЛ = 3,2 (95% ДИ 1,8-13,1); отношение шансов: ОШ = 3,61 (95% ДИ 1,28-10,15). Применение разработанной программы прегравидарной подготовки у женщин с невынашиванием беременности в I триместре является фармакоэкономически целесообразным и социально рентабельным вследствие достижения суммарного годового экономического эффекта в размере 149 186,48 бел. руб. [3–А, 25–А].

6. Разработанные прогностические модели, основанные на результатах исследования концентрации интерлейкина-6, лейкоцитов, моноцитов и паритета

беременности при значении линейного предиктора Z более $-0,4519$ и концентрации гликоделина, фибронектина, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, моноцитов при значении линейного предиктора Z более $-0,3376$, позволяют выделить категорию беременных с высоким риском развития репродуктивной потери в I триместре и проводить лечебно-диагностические мероприятия в соответствии с действующим клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Предложенные уравнения логистической регрессии, обладающие высокой степенью чувствительности ($Se=87,5\%$ и $Se=95,31\%$), специфичности ($Sp=83,33\%$ и $Sp=90\%$) и точности ($Acc=86,17\%$ и $Acc=93,62\%$), имеют высокую предсказательную способность построенных моделей (площадь под ROC-кривой составляет $0,93$ ($0,879-0,981$) и $0,976$ ($0,95-1$)) [5–А, 6–А, 26–А, 27–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Выбор лечебно-профилактических мероприятий после однократной ранней репродуктивной потери необходимо проводить на основании оценки иммунологических (увеличение концентрации интерлейкина-6, снижение уровня фактора некроза опухоли-альфа), эндотелиально-гемостазиологических (снижение концентрации фактора роста плаценты, увеличение уровня фибронектина) маркеров, показателя функциональной активности эндометрия (снижение концентрации гликоделина) и ситуативно обусловленной тревожности по шкале STAI (увеличение значения показателя реактивной тревожности) с учетом репродуктивных планов женщины [1–А, 2–А, 4–А, 11–А, 12–А, 14–А, 15–А, 16–А, 17–А, 18–А, 19–А, 21–А, 23–А, 24–А].

2. При планировании беременности рекомендуется прегравидарная подготовка с использованием фолиевой кислоты – 400 мкг/сут внутрь, 3 месяца, йодида калия – 200 мкг/сут внутрь, 3 месяца, пентоксифиллина – 200 мг 3 раза в сутки внутрь, 3 недели, витекса священного – 20 мг/сут внутрь, 3 месяца и проведением современных форм психологического консультирования и терапии (дыхательная гимнастика, аутотренинг, нервно-мышечная релаксация, музыка- и арт-терапия) психологами женских консультаций. При отсутствии желания женщины планировать беременность рекомендуется контрацепция [3–А, 4–А, 22–А, 25–А].

3. Контроль эффективности прегравидарной подготовки следует осуществлять путем количественной объективизации иммунологического: снижение концентрации интерлейкина-6, эндотелиально-гемостазиологического: снижение уровня фибронектина и эндометриального: увеличение уровня гликоделина маркеров; оценки уровня ситуативной тревожности по шкале STAI (уменьшение значения показателя реактивной тревожности) через 3 месяца. Конечный результат проведенных индивидуализированных мероприятий

оценивается на основании наступления беременности и ее клинического исхода [3–А, 25–А].

4. В условиях лечебных учреждений II уровня оказания акушерско-гинекологической помощи рекомендуется проводить оценку степени риска возникновения ранней репродуктивной потери с использованием уравнения логистической регрессии, основанного на оценке уровней интерлейкина-6, лейкоцитов, моноцитов и паритета беременности. При значении линейного предиктора Z более $-0,4519$, прогнозируется высокий риск прерывания беременности [6–А, 27–А].

5. В условиях лечебных учреждений III и IV уровней оказания акушерско-гинекологической помощи рекомендуется проводить оценку степени риска возникновения ранней репродуктивной потери с использованием уравнения логистической регрессии, основанного на оценке уровней гликоделина, фибронектина, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов и моноцитов. При значении линейного предиктора Z более $-0,3376$, прогнозируется высокий риск прерывания беременности [5–А, 26–А].

6. При установлении высокой вероятности развития репродуктивной потери у беременных в I триместре необходимо проводить дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия в соответствии с клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» от 19.02.2018 № 17 [5–А, 6–А, 26–А, 27–А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных журналах

1–А. Косцова, Л. В. Провоспалительные маркеры ранних репродуктивных потерь // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 182-186.

2–А. Лабораторные критерии угрожающего невынашивания беременности ранних сроков / Л. В. Косцова, Л. В. Гутикова, М. Н. Курбат, В. Р. Шулика, А. З. Косцова // Пробл. здоровья и экологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 76-81.

3–А. Косцова Л. В., Гутикова Л. В., Жегздрин О. А. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 339-347.

4–А. Косцова Л. В., Гутикова Л. В., Бойко С. Л. Медико-социологические и ситуативно-обусловленные факторы в психоэмоциональном состоянии женщин с ранней репродуктивной потерей // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 414-418.

5–А. Метод оценки риска развития репродуктивной потери у беременных в I триместре / Л. В. Косцова, Л. В. Гутикова, А. В. Копыцкий, М. Н. Курбат // Мед. новости. – 2022. – № 10 (337). – С. 50-53.

6–А. Косцова Л. В. Метод определения риска развития репродуктивной потери в I триместре беременности // Пробл. здоровья и экологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 41-47.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

7–А. Косцова Л. В. Психоэмоциональный статус женщин после потери беременности ранних сроков в зависимости от типа темперамента [Электронный ресурс] // Современные достижения молодых ученых в медицине 2019: Сб. материалов VI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 29 ноября 2019 г. / [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]]. – Гродно: ГрГМУ, 2019. – С. 143-146. – 1 эл. опт. диск.

8–А. Косцова Л. В., Гутикова Л. В., Кухарчик Ю. В. Анализ факторов риска неразвивающейся беременности в ранние сроки [Электронный ресурс] // Актуальные проблемы медицины: Сб. материалов итог. науч.-практ. конф., 24 января 2020 г. / редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2020. – С. 366-368. – 1 электрон. опт. диск.

9–А. Косцова Л. В. Психологические особенности женщин после потери беременности ранних сроков [Электронный ресурс] // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященный 80-летию со дня рождения профессора Болтрукевича Станислава Ивановича, Гродно, май 2020 г. / [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) и др.]. – Гродно, 2020. – С. 275-276. – 1 электрон. опт. диск.

10–А. Косцова Л. В. Диагностика потери беременности ранних сроков [Электронный ресурс] // Сборник научных статей, посвященный памяти профессора Евгения Михайловича Тищенко : (к 60-летию со дня рождения) / [гл. ред. В. А. Снежицкий ; редкол.: В. В. Воробьев, С. Б. Вольф, М. Ю. Сурмач (отв. ред.)]. – Гродно, 2020. – С. 242-244. – 1 электрон. опт. диск.

11–А. Косцова Л. В., Гутикова Л. В. Современные методы диагностики ранних репродуктивных потерь [Электронный ресурс] // Актуальные вопросы перинатологии: Материалы обл. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», 20 ноября 2020 г. / редкол.: Л. В. Гутикова, В. Л. Зверко, А. И. Пальцева. – Гродно, 2020. – С. 67-69. – 1 электрон. опт. диск.

12–А. Косцова Л. В. Иммунологические аспекты ранних репродуктивных потерь [Электронный ресурс] // Современные достижения молодых ученых в медицине 2020: Сб. материалов VII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 27 ноября 2020 г. / редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2020. – С. 132-134. – 1 электрон. опт. диск.

13–А. Косцова Л. В. Социологические факторы риска ранних репродуктивных потерь [Электронный ресурс] // Актуальные проблемы медицины: Сб. материалов итог. науч.-практ. конф., 28-29 января 2021 г. / редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.), С. Б. Вольф. М. Н. Курбат. – Гродно, 2021. – С. 462-464. – 1 электрон. опт. диск.

14–А. Косцова Л. В., Гутикова Л. В., Биркос В. А. Цитокины и С-реактивный белок при физиологическом и патологическом течении беременности [Электронный ресурс] // Актуальные проблемы медицины: Сб. материалов итог. науч.-практ. конф., 28-29 января 2021 г. / редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.), С. Б. Вольф. М. Н. Курбат. – Гродно, 2021. – С. 464-466. – 1 электрон. опт. диск.

15–А. Косцова Л. В. Ангиогенные факторы роста в генезе ранних репродуктивных потерь [Электронный ресурс] // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященного 100-летию со дня рождения профессора Парамея Владимира Трофимовича, 29-20 апреля 2021 г. / [редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) и др.]. – Гродно, 2021. – С. 277-278. – 1 электрон. опт. диск.

16–А. Косцова Л. В. Роль альфа2-микроглобулина фертильности в невынашивании беременности ранних сроков [Электронный ресурс] // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященного 100-летию со дня рождения профессора Парамея Владимира Трофимовича, 29-20 апреля 2021 г. / [редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) и др.]. – Гродно, 2021. – С. 278-279. – 1 электрон. опт. диск.

Тезисы докладов

17–А. Косцова Л. В. Механизм развития раннего невынашивания // Актуальні питання клінічної медицини: Тезиса матеріалами XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Запоріжжя, 20 листопада 2020 р. – Запоріжжя, 2020. – С. 100-101.

18–А. Косцова Л. В. Сосудисто-эндотелиальный ростовой фактор у беременных с физиологической и прервавшейся беременностью // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2021: Сб. тез. докл. LXXV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 14-16 апреля 2021 г. / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2022. – С. 31.

19–А. Косцова Л. В. Оценка маркера функциональной активности децидуальной оболочки матки у беременных в зависимости от исхода I триместра гестации // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2021: Сб. тез. докл. LXXV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 14-16 апреля 2021 г. / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2021. – С. 32.

20–А. Косцова Л. В., Косцова А. З. Возможности ультразвукового исследования в ранней диагностике маточной неразвивающейся беременности [Электронный ресурс] // Современные достижения молодых ученых в медицине-2021: Сб. материалов VIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 26 ноября 2021 г. / редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.), В. В. Воробьев, С. Б. Вольф, А. В. Глуткин. – Гродно, 2021. – С. 126-127. – 1 электрон. опт. диск.

21–А. Косцова Л. В., Гутикова Л. В. Роль универсального маркера состояния системы гемостаза при физиологическом и патологическом течении беременности I триместра [Электронный ресурс] // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сб. материалов респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию создания кафедры акушерства и гинекологии Гродненского государственного медицинского университета (3 декабря 2021) / [редсовет: Л. В. Гутикова]. – Гродно, 2021. – С. 56-57. – 1 электрон. опт. диск.

22–А. Косцова Л. В., Гутикова Л. В. Психоэмоциональное состояние женщин с ранней репродуктивной потерей в анамнезе, пути реабилитации // Тезисы XI съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 28 октября 2022 г. – Минск, 2022. – С. 126-128.

23–А. Косцова Л. В., Косцова А. З. Оценка уровня фактора роста плаценты, фибронектина и гликоделина у беременных в зависимости от исхода I триместра гестации [Электронный ресурс] // Сборник тезисов IX Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «ВолгаМед» (Нижний Новгород,

15-17 марта 2023 г.) : сборник тезисов. – Нижний Новгород, Издательство Приволжского исследовательского медицинского университета, 2023. – С. 255-257. – 1 электрон. опт. диск.

24–А. Косцова Л. В., Косцова А. З. Роль фактора роста плаценты и фибронектина в генезе ранних репродуктивных потерь [Электронный ресурс] // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Туревского Абрама Аркадьевича, 27-28 апреля 2023 г. / [редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) и др.]. – Гродно, 2023. – С. 72-74. – 1 электрон. опт. диск.

Инструкции по применению

25–А. Метод прегравидарной подготовки женщин после самопроизвольного аборта, погибшего плодного яйца и непузырного заноса на ранних сроках беременности в анамнезе: инструкция по применению № 028-0522 : утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 23.12.2022 / Л. В. Косцова, Л. В. Гутикова ; Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2023. – 4 с.

26–А. Метод оценки риска развития погибшего плодного яйца и непузырного заноса у беременных в I триместре: инструкция по применению № 089-0722 : утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 24.11.2022 / Л. В. Косцова, Л. В. Гутикова ; Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2023. – 4 с.

Патент

27–А. Способ оценки риска развития репродуктивной потери у беременных в I триместре: Евразийский патент на изобретение № 043444 (25.05.2023) / Л. В. Косцова.

РЭЗІЮМЭ

Касцова Любоў Уладзіміраўна

Прэгравідарная падрыхтоўка жанчын пры невыношванні цяжарнасці ранніх тэрмінаў

Ключавыя словы: невыношванне цяжарнасці, прэгравідарная падрыхтоўка, псіхалагічная дапамога, прагназаванне

Мэта даследавання: павысіць частату спрыяльных перынатальных зыходаў у жанчын пасля невыношвання цяжарнасці ранніх тэрмінаў шляхам распрацоўкі комплекснай праграмы прэгравідарнай падрыхтоўкі на падставе ацэнкі імуналагічных, эндатэліяльна-гемастазіялагічных і эндаметрыяльных маркераў з улікам аб'ектыўнай значнасці асаблівасцей псіхалагічнага статусу.

Метады даследавання: клініка-лабараторныя, імунаферментныя, інструментальныя, марфалагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню распрацавана, навукова абгрунтавана і ўкаранёна ў медыцынскую практыку комплексная праграма прэгравідарнай падрыхтоўкі жанчын з аднаразовай ранняй рэпрадуктыўнай стратай на аснове выяўленых агульных біяхімічных і псіхалагічных асаблівасцей, характэрных для гэтай паталогіі, вызначана клінічная і эканамічная эфектыўнасць выкарыстання прапанаванай праграмы. Распрацаваныя новыя прагнастычныя метады з адчувальнасцю 87,5% і 95,31%, спецыфічнасцю 83,33% і 90%, дакладнасцю 86,17% і 93,62% дазваляюць вылучыць катэгорыю жанчын з высокай рызыкай развіцця невыношвання цяжарнасці ў I трыместры і праводзіць лячэбна-дыягнастычныя мерапрыемствы ў адпаведнасці з дзейным клінічным пратаколам Міністэрства аховы здароўя Рэспублікі Беларусь для павышэння частаты спрыяльных перынатальных зыходаў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны акушэрамі-гінеколагамі жаночых кансультацый і стацыянараў, прыменены ў навучальным працэсе медыцынскіх устаноў адукацыі.

Галіна прымянення: акушэрства і гінекалогія.

РЕЗЮМЕ

Косцова Любовь Владимировна

Прегавидарная подготовка женщин при невынашивании беременности ранних сроков

Ключевые слова: невынашивание беременности, прегавидарная подготовка, психологическая помощь, прогнозирование

Цель исследования: повысить частоту благоприятных перинатальных исходов у женщин после невынашивания беременности ранних сроков путем разработки комплексной программы прегавидарной подготовки на основании оценки иммунологических, эндотелиально-гемостазиологических и эндометриальных маркеров с учетом объективной значимости особенностей психологического статуса.

Методы исследования: клинико-лабораторные, иммуноферментные, инструментальные, морфологические, статистические.

Результаты исследования и их новизна. Впервые разработана, научно обоснована и внедрена в медицинскую практику комплексная программа прегавидарной подготовки женщин с однократной ранней репродуктивной потерей на основе выявленных общих биохимических и психологических особенностей, характерных для данной патологии, определена клиническая и экономическая эффективность использования предложенной программы. Разработанные новые прогностические методы с чувствительностью 87,5% и 95,31%, специфичностью 83,33% и 90%, точностью 86,17% и 93,62% позволяют выделить категорию женщин с высоким риском развития невынашивания беременности в I триместре и проводить лечебно-диагностические мероприятия в соответствии с действующим клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Беларусь для повышения частоты благоприятных перинатальных исходов.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы акушерами-гинекологами женских консультаций и стационаров, применены в учебном процессе медицинских учреждений образования.

Область применения: акушерство и гинекология.

SUMMARY

Kastsova Liubou Vladimirovna

Preconception preparation for women with early miscarriage

Keywords: miscarriage, preconception preparation, psychological assistance, prognosis

Aim of the study: to increase the frequency of favorable perinatal outcomes in women after early pregnancy loss by developing a comprehensive program of preconception preparation based on the assessment of immunological, endothelial-hemostasiological and endometrial markers, taking into account the objective significance of the characteristics of the psychological status.

Methods of the study: clinical and laboratory, enzyme immunoassay, instrumental, morphological, statistical.

Research results and their novelty. For the first time, a comprehensive program of preconception training for women with a single early reproductive loss has been developed, scientifically substantiated and introduced into medical practice, based on the identified general biochemical and psychological characteristics characteristic of this pathology, and the clinical and economic effectiveness of using the proposed program has been determined. Developed new prognostic methods with sensitivity 87.5% and 95.31%, specificity 83.33% and 90%, accuracy 86.17% and 93.62% make it possible to identify a category of women at high risk of developing miscarriage pregnancy in the first trimester and carry out therapeutic and diagnostic measures in accordance with the current clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Belarus to increase the frequency of favorable perinatal outcomes.

Recommendations for use: the obtained results can be used by obstetricians and gynecologists of in-patient and out-patient clinics, they can also be applied in the educational process of medical educational institutions.

Area of application: obstetrics and gynecology.

Научное издание

Косцова Любовь Владимировна

**ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН
ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Подписано в печать 16.11.2023.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл.-печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,32. Тираж 60 экз. Заказ 156.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.