

«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КеАҚ

8D10100 "Медицина"мамандығының
Философия докторы дәрежесін алу үшін
диссертациялық жұмыстың

АННОТАЦИЯСЫ

Тақырыбы: "Әйелдердің репродуктивті жоғалту қаупін көп факторлы болжау"

Орындаушы: докторант Зубков Дмитрий Владимирович

Ғылыми кеңесші: Тайжанова Дана Жумагалиевна - м.ғ.д., «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ Ішкі аурулар кафедрасының профессоры. Қарағанды.қ., Қазақстан.

Шетелдік ғылыми кеңесші:

Комличенко Эдуард Владимирович, м.ғ.д., Медициналық білім беру институтының денсаулық сақтауды ұйымдастыру және қоғамдық денсаулық кафедрасының профессоры, Санкт-Петербург мемлекеттік университетінің акушерлік, гинекология және репродуктология кафедрасының доценті, Санкт-Петербург қ., Ресей Федерациясы

Тақырыптың өзектілігі

Қазіргі уақытта біздің елімізде қолданыстағы нормативтік актілерге, атап айтқанда "Қазақстан Республикасындағы азаматтардың денсаулығын қорғау туралы" Заңға, "Ел Президентінің Қазақстан халқына Жолдауына" және т.б. сәйкес Қазақстан әйелдерінің репродуктивті денсаулығын қорғаудың ұлттық стратегиясының бағдарламасы іске асырылуда, онда бағыттардың бірі: әйелдердің репродуктивті денсаулығының көрсеткіштерін жақсарту болып табылады.

Жүктіліктің жоғалуы-қазіргі кезеңдегі әйелдердің репродуктивті қызметіне теріс әсер ететін Акушерлік және гинекологияның негізгі мәселелерінің бірі. Бұл патология жүктілік жағдайларының 10% -25% - кездеседі [1]. Еуропалық репродуктивті медицина және эмбриология қоғамы жүктіліктің алғашқы 12 аптасында жүктіліктің екі немесе одан да көп қолайсыз нәтижелері ретінде жүктіліктің қайталануын анықтайды [2]. Әлемдік тәжірибеде жүкті әйелдердің шамамен 10% -12% - ы ерте түсік түсіреді, репродуктивті жастағы барлық әйелдердің 1% -4% - ы әдеттегі түсік түсіруден зардап шегеді [3]. Фибрин түзілуі мен фибринолиз арасындағы динамикалық тепе-теңдіктің бұзылуы протромботикалық күйге және тромбофилияға әкеліп соғады, эмбрион имплантацияланған жерде микротромбоз түзеді, Бұл имплантациядан бас тартуға және жүктіліктің әдеттегі түсік тастауына әкеледі [4].

Бұл жұмысты орындаудың алғышарттары Қарағанды облысы бойынша репродуктивті шығындардың жиілеп кеткен жағдайлары болып табылады. 2019 жылы жүргізілген зерттеу нәтижелері бірінші триместрдегі жүкті әйелдердің Қарағанды облысының емдеу мекемелеріне жүгінулерінің орта есеппен 30% - дан астамы дамымаған жүктілікпен байланысты екенін көрсетті және тұтастай алғанда бұл қолайсыз динамиканың жыл сайын 6,7% - ға дейін өсуі байқалады [5].

Жүйелі немесе жергілікті қабыну эмбрионды қалыпты имплантациялау және толық жүктілікті дамыту үшін маңызды рөл атқарады. Прокоагуляция маркерлері арасындағы гомеостатикалық тепе-теңдік - плазминогенді белсендіру ингибиторы (ПАИ - 1), антикоагуляция-тромбомодулин (ТМ) және микроваскулярлық қабыну - интерлейкин-6 (ИЛ-6), физиологиялық жүктіліктің дамуы үшін маңызды.

Физиологиялық жағдайларда да өзіне тән гиперкоагуляциясы бар жүктілік коагуляция маркерлерінің жоғарылауымен бірге жүреді. Мұны жүкті әйелдердегі тромбофилия маркерлерінің көрсеткіштерін бағалау кезінде ескеру қажет. Алайда, жүктіліктің асқынбаған кезеңінде молекулалық маркерлер деңгейінің жоғарылауы жүктіліктің екінші триместрінен ерте емес байқалады. Трофобласт инвазиясы және имплантация кезеңіндегі прокоагулянттық, антикоагулянттық, қабынуға қарсы белсенділіктің тепе-теңдігінің бұзылуы ұрық жұмыртқасының эндометрияға жеткіліксіз нидациясының себебі болуы мүмкін және кейіннен гестациялық асқынулардың дамуын алдын ала анықтайды [6]. Коагуляциялық және фибринолитикалық потенциал жүктілік кезінде белгілі бір өзгерістерге

ұшырайды, бұл олардың жүктіліктің ерте кезеңдерінде жағымсыз репродуктивті нәтижелерді болжаудағы рөлін егжей-тегжейлі бағалауды талап етеді [7]. Қалыпты жүктілік босанғаннан кейін гемостазға дайындық кезінде аналық плазманың гиперкоагуляция күйіне ауысуына әкелетіні дәлелденді [8]. Коагуляция мен фибринолиз арасындағы тепе-теңдік ерте жүктіліктің маңызды бөлігі болып табылады және тромбофилия мерзімінен бұрын босанудың патофизиологиясына ықпал етеді деп болжануда [9]. Трофобласттың жеткіліксіз инвазиясы децидуальды тіндердің тамырларында микротромбтардың көбеюіне байланысты жүктіліктің қайта жоғалуының патогенезінде маңызды рөл атқарады [10]. Мерзімінен бұрын босанған репродуктивті жастағы әйелдердің кейінгі жүктілік кезінде асқыну қаупі жалпы халықпен салыстырғанда жоғарылайды [11].

Зерттеудің мақсаты

Жүктіліктің ерте кезеңінде репродуктивті жоғалту қаупіне зертханалық және әлеуметтік - клиникалық факторлардың әсерінің интегративті маңыздылығын бағалау.

Зерттеудің міндеттері

1. Репродуктивті шығындардың даму қаупін бағалау кезінде коагулограмма мен гемостаздың тромбоциттік буынының параметрлерін қоса алғанда, коагуляциялық потенциалдың бұзылу көрсеткіштерінің болжамдық маңыздылығына талдау жүргізу.

2. Қанның болжамды зертханалық маркерлерінің (тромбомодулин және интерлейкин -6) және жүктіліктің ерте кезеңдеріндегі репродуктивті жоғалту кезіндегі гистопатологиялық өзгерістердің өзара байланысын бағалау.

3. Жүктіліктің ерте кезеңдерінде репродуктивті жоғалтудың дамуына әлеуметтік-клиникалық факторлардың әсерін бағалау.

4. Прегравидарлық кезеңде репродуктивті жастағы әйелдерде эндотелий эндометриясының дисфункциясы болған кезде репродуктивті жоғалту қаупін болжау үшін модель (логистикалық регрессия теңдеуі) жасаңыз.

5. Прегравидарлық кезеңде репродуктивті жастағы әйелдерді тексерудің скринингтік алгоритмін әзірлеу және енгізу.

Ғылыми жаңалығы

1. Алғаш рет репродуктивті жастағы әйелдердің осал тобындағы биохимиялық, гистопатологиялық және әлеуметтік факторлардың өзара байланысына прегравидарлық кезеңде репродуктивті жоғалту қаупін болжау скринингі әзірленуімен талдау жүргізілді.

2. Тромбомодулин мен интерлейкин -6 биохимиялық маркерлерінің жүктіліктің гистологиялық нәтижелерімен (тиісінше геморрагиялық және қабыну өзгерістерімен) байланысы алғаш рет анықталды және расталды.

3. Репродуктивті шығындарды болжаудағы клиникалық-диагностикалық және практикалық маңыздылығын анықтай отырып, тромбомодулин мен интерлейкин-6 биохимиялық болжаушыларының анықтамалық мәндері алғаш рет.

4. Алғаш рет жоғары сезімталдығы (se-90%), ерекшелігі (sp-93%) және істерді жіктеудің дұрыстығы (92%) бар зертханалық болжаушылардың (интерлейкин-6 және тромбомодулин) негізінде репродуктивті жоғалту тәуекелдерін болжаудың логистикалық регрессиясының моделі әзірленді.

Қорғауға ұсынылатын негізгі ережелер

1. Тромбомодулин геморрагиялық/ ишемиялық өзгерістерді және/немесе васкулогенездің бұзылуын диагностикалаудың негізгі болжамды болжаушысы болып табылады, мысалы, ерте тамырлы кариорексис, версикальды қан кету, геморрагиялық гестациялық эндометрия, парабазальды инфаркт және парабазальды некрозы бар базальды ламинадан қан кету, хорионды вилланың ауыр гипоплазиясы және аваскулярлық виллалар. Аталған эндометриялық васкулопатиялардың нәтижесінде тромбомодулиннің жоғарылауы зерттелетін басқа топтармен салыстырғанда 64,5 % (Me = 8,360ng/mL [Q1: 7,120ng/mL–Q3:9,030ng/mL], p = 0,001) байқалады. Геморрагиялық және ишемиялық васкулогенез бұзылыстарына байланысты жатыр эндотелийінің коагулопатиялық ақауы орнында тромбомодулин көрсеткіштерінің статистикалық маңызды өзгерістері анықталды.

2. Жедел және созылмалы виллит, жедел интервиллозит, фибриннің жаппай перивиллозды шөгіндісі, созылмалы гистиоцитарлы интервиллозит, лимфоплазмоцитарлы децидуит, интерлейкин-6 деңгейінің жоғарылауы бойынша әйелдерде репродуктивті жоғалту кезінде децидуальды васкулит түріндегі қабыну генезінің эндотелий дисфункциясының болуы анықталды (Me = 7,090ng/mL [Q1: 5,730ng/mL–Q3: 8.715ng/mL], p = 0,001) қосулы Қалған зерттеу топтарына қатысты 66,5 %. Бұл факт эндотелий эндометриясының қабыну бұзылыстарының дамуы туралы гипотезаны растайды-виллит, тамырлы төсекте иммундық реакцияны жұмылдырумен васкулит (интерлейкин-6 өндірісінің ұлғаюы).

3. Зертханалық маркерлер қауымдастығы - тромбомодулин (AUC = 0,836, p < 0,001, 95% сi:0,742 - 0,9072) және интерлейкин-6 (AUC = 0,830, p < 0,001, 95% сi:0,735-0,902) әлеуметтік-клиникалық факторлармен: гестациялар саны (ОШ -2,0255, сi 95%; 0,9149 - 4,4839; p деңгей-0,081) және дене салмағының индексімен (ОШ -1,1606, сi 95%; 0,8985 - 1,4997; p деңгей - 0,025) прегравидарлық кезеңде репродуктивті жоғалту қаупін ерте анықтаудың болжаушыларына жатады. Логистикалық регрессияның дамыған моделі жоғары жіктеу дәлдігіне ие болды (92,05%), ал ROC қисығының диагностикалық дәлдігі (AUC 0,964, 95% сi 0,901-0,992; p < 0,0001) репродуктивті шығындарды болжау құралы ретінде сенімділікті көрсетті.

4. Репродуктивті жастағы әйелдерді тексерудің әзірленген скринингтік алгоритмі репродуктивті шығындардың даму қаупін жоғары дәлдікпен (дұрыс жіктелген жағдайлар - 87,05%) болжауға мүмкіндік береді, жоғары "сезімталдыққа" (Se - 87,3%) және "ерекшелікке" (Sp - 86,8%) ие.

Практикалық маңыздылығы

Репродуктивті жоғалту тарихы бар әйелдердегі гистологиялық зерттеу нәтижелерімен бірге интерлейкин-6 және тромбомодулин деңгейін анықтаудың клиникалық-диагностикалық және болжамдық маңыздылығы

көрсетілді. Осы көрсеткіштерді кешенді бағалау гестациялық шығындардың даму қаупі жоғары әйелдер тобын анықтауға мүмкіндік береді және жүктіліктің қолайсыз нәтижелерін ерте болжау үшін пайдаланылуы мүмкін. Диссертациялық зерттеу нәтижелері "Қарағанды темір жол ауруханасы" ЖШС, "№1 көпсалалы аурухана" КМК емханасының пациенттерін тексерудің амбулаториялық кезеңінде енгізілді.

Жүргізілген зерттеу нәтижелері негізінде Қарағанды қ. "№1 көпсалалы аурухана" КМК және "Қарағанды темір жол ауруханасы" ЖШС әйелдерді тексерудің прегравидарлық кезеңінде репродуктивті шығындар қаупін болжаудың скринингтік алгоритмі әзірленіп, амбулаториялық деңгейде енгізілді. Бұл алгоритмді енгізу ультрадыбыстық зерттеу әдістерінің нәтижелерімен расталған гестациялық шығындардың патогенетикалық механизмдерінің бірі ретінде қарастырылатын эндотелий дисфункциясының белгілері бар әйелдерді анықтау тиімділігін арттыруға мүмкіндік берді.

Репродуктивті шығындардың даму қаупін стратификациялаудың болжамды моделін енгізу репродуктивті жастағы әйелдерде жүктіліктің қолайсыз нәтижесінің даму қаупін ерте болжауға ықпал етеді..

Диссертация авторының қосқан үлесі

Жұмыста пайдаланылған барлық деректер ерте репродуктивті шығындары бар әйелдерге жеке сауалнама жүргізген автордың қатысуымен, бастапқы материалдарды жинау және өңдеу, алынған нәтижелерді талдау және қорытындылау арқылы алынады. Зерттеу тақырыбы бойынша ғылыми әдебиеттерге жүргізілген шолу негізінде жүргізілген зерттеудің гипотезалары, мақсаттары мен міндеттері әзірленді. Жүргізілген зертханалық және гистопатологиялық зерттеулер диссертацияның тікелей қатысуымен жүргізілді. Алынған мәліметтерге сүйене отырып, автор нәтижелерге талдау жасады және статистикалық мәліметтерді өңдеді, олардың нәтижелері қорытындылар мен практикалық ұсыныстарда келтірілген. Прегравидальды кезеңде әйелдерде қолайсыз репродуктивті нәтижелердің ерте болжамын жетілдірудің негізгі бағыттары ғылыми негізделген.

Диссертацияны апробациялау

Диссертацияның негізгі ережелері ұсынылды, баяндалды және талқыланды:

- Еуропалық гинекологтар, эндоскопистер қоғамының 33-ші Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (ESGE 33), Марсель, Франция, 27-30 қазан 2024 ж.

- Ішкі аурулар және акушерлік, гинекология және перинатология кафедраларының кеңейтілген отырысы (26.12.2024 ж. № 5 хаттама)

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланған ғылыми еңбектердің тізімі

Диссертациялық жұмыс материалдары бойынша Scopus импакт-факторы бар журналда 1 жарияланым (29 перцентиль), Web of Science (Q3), ҚР БҒМ Ғылым және жоғары білім саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда 4 жарияланым, шетелдік конференция материалдарында 2 тезис жарияланды. Авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу

туралы 3 куәлік алынды.

Алынды

1. 2024 жылғы 27 желтоқсандағы № 53075 авторлық құқық куәлігі. Объект атауы: "Прегравидарлық кезеңде репродуктивті жоғалту қаупін болжауға арналған логрегессияның математикалық моделі".

2. 2025 жылғы 21 қаңтардағы № 53690 авторлық құқық куәлігі. Объект атауы: "Репродуктивті жоғалту қаупін болжау скринингі".

3. 2025 жылғы 24 ақпандағы № 55077 авторлық құқық куәлігі. Объект атауы: "Әйелдерде прегравидарлық кезеңде репродуктивті жоғалту қаупін болжаудағы тромбомодулин мен интерлейкин 6 анықтамалық мәндері"

Зерттеу материалдары мен әдістері

Ретроспективті-проспективалық жағдайды бақылау зерттеуі [7], этикалық принциптерге сәйкес жүргізілді. Зерттеуге қатысушылардың барлығынан ақпараттандырылған келісім алынды. Зерттеу хаттамасын биоэтика комитеті мақұлдады 14.04.2021 ж. №18 хаттама.

Зерттеу "Облыстық клиникалық аурухана" КМК, "№1 көпсалалы аурухана "КМК, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ." Қарағанды теміржол ауруханасы " ЖШС клиникалық базаларында жүргізілді, 2020 жылдан 2023 жылға дейін зерттеу Дүниежүзілік медициналық қауымдастықтың Хельсинки декларациясына (2013ж.) сәйкес жүргізілді. Зерттеуді "Қарағанды медициналық университеті, № 23 Хаттама" КЕАҚ Медицина мектебінің этикалық комитеті мақұлдады.

Зерттеу кезеңдері

Қойылған мақсаттар мен міндеттерді іске асыру үшін өзара байланысты 2 кезеңді қамтитын зерттеу стратегиясы айқындалған. Бірінші кезеңде стационарлық науқастың медициналық картасын және жүкті және босанған әйелдің айырбастау картасын зерттеуді қамтитын медициналық құжаттамаға ретроспективті талдау жасалды. Зерттеудің екінші кезеңі проспективалық сипатта болды және пациенттердің үлгісін қалыптастыруды, содан кейін әлеуметтік-Клиникалық, зертханалық және гистологиялық деректерді статистикалық талдауды қамтыды.

Бірінші кезең коагуляциялық потенциал маркерлерінің бұзылуының болжамды маңыздылығын талдау үшін бір мезгілде ретроспективті зерттеу жүргізілді.

Зерттеуге екі топқа бөлінген құнарлы жастағы 215 әйел қатысты.

Топ (байқаулар) 2020-2022 жылдар аралығында Қарағанды қаласының "Облыстық клиникалық аурухана" КМК гинекологиялық бөлімшесіне медициналық көмекке жүгінген құнарлы жастағы 127 пациентті құрады. Анамнезінде жүктіліктің екі немесе одан да көп қолайсыз нәтижелері болған кезде 12 аптаға дейінгі жүктілік мерзіміндегі репродуктивті шығындар айналымға негіз болды.

2-топқа (салыстырулар) жүктілікке байланысты 12 аптаға дейінгі мерзімге диспансерлік бақылауда болған, акушерлік анамнезі ауыртпалықсыз құнарлы жастағы 88 әйел "№ 1 көпсалалы аурухана" КМК ұқсас уақыт

кезеңінде кірді. Бұл топ салыстыру тобы ретінде құрылды.

Барлық әйелдер стационарлық пациенттің медициналық картасында (байқаулар) және жүкті және босанған әйелдің айырбастау картасында (салыстырулар) көрсетілген зертханалық зерттеулердің нәтижелеріне ретроспективті бағалау жүргізді. Қосымша салыстыруларғы пациенттерде жүктіліктің барысы мен нәтижесіне талдау жүргізілді. Қолайлы нәтиженің критерийі гестоздың клиникалық белгілерінсіз толық мерзімді жүктілік кезінде уақтылы физиологиялық босану болды (деректер жүкті және босанған әйелдің айырбастау картасынан алынған). Ретроспективті талдау нәтижесінде алынған зертханалық зерттеулердің деректері олардың болжамдық маңыздылығын анықтау мақсатында статистикалық өңдеуге ұшырады.

Екінші кезең: жағдайды бақылауды перспективалық зерттеу.

Бірінші қадам.

Зерттеуге репродуктивті жастағы 271 әйел қатысты. Зерттеуге қатысу үшін клиникалық диагнозы бар пациенттер: "дамымаған жүктілік", "өздігінен түсік түсіру басталды", "жүріп жатқан түсік", сондай-ақ жүктілік мерзімі 12 аптаға дейін жүктілікті өз еркімен тоқтату мақсатында жүгінген пациенттер енгізілді. Зерттелгендердің орташа жасы 28 ± 6 жасты құрады. Клиникалық диагнозды тексеру клиникалық тексеру деректері және стационардың қабылдау бөлімшесі деңгейінде орындалған бірінші триместрдегі жүкті әйелдерді күнделікті ультрадыбыстық зерттеу қорытындысы негізінде жүзеге асырылды.

Қойылған міндетті іске асыру үшін – РШ дамуына әлеуметтік-клиникалық факторлардың әсерін талдау үшін, түсу кезінде осы зерттеуді енгізу критерийлеріне сәйкестігін айқындау мақсатында ЭДП және медициналық құжаттамаға мұқият талдау жүргізілді. Стационарлық пациенттің медициналық картасын ресімдеу барысында пациенттен стандартталған сауалнама жүргізілді. Ақпараттандырылған келісім алу пациенттерді зерттеуге қосудың міндетті шарты болды. Ақпаратты құрылымдау үшін алынған деректер блоктарға бөлінген кестеге енгізілді: 1-блок - "төлқұжат бөлігі" - аты-жөні мен жасын қамтыды; 2-блок - "анамнез және объективті деректер" - бой, салмақ, темекі шегу, жүктілік паритеті туралы ақпаратты қамтыды; 3-блок - "әлеуметтік бөлім" - жұмыс жағдайларын сипаттады сауалнамаға қатысқандар. Биіктігі мен салмағы туралы мәліметтер негізінде ВМІ стандартталған хаттамаларды қолдана отырып есептелді. Анамнез деректерінің, стационарлық пациенттің медициналық картасының және ЭДП деректерінің негізінде зерттелетін факторлардың жүктілік нәтижесіне әсерін кейіннен статистикалық талдау үшін әлеуметтік-клиникалық ақпарат жиналды.

Алғашқы тексеру аяқталғаннан кейін және ақпараттандырылған келісім алынғаннан кейін зертханалық зерттеулер жүргізу үшін аш қарынға веноздық қан алынды. Жағдайдың клиникалық верификациясын ескере отырып (жүктіліктің қолайсыз нәтижесінің болуы немесе жүктіліктің 12 аптаға дейінгі мерзімде ерікті түрде үзілуі) күнделікті зертханалық зерттеулерді

орындау үшін бір мезгілде қан алу жүргізілді. Тізімге мыналар кірді: жалпы қан анализі (лейкоциттер мен тромбоциттер деңгейін бағалау) және коагулологиялық зерттеу (PV, АСНТВ, фибриноген деңгейі, РТИ). Зерттелетін маркерлердің концентрациясын сандық анықтау стандартты коммерциялық жиынтықтарды пайдалана отырып, ферменттік талдау әдісімен жүзеге асырылды: Elisa Kit for Thrombomodulin (TM) 96Т, Elisa Kit for Interleukin-6 (IL-6) 96Т және Elisa Kit for Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) 96Т (Cloud&clone Corp., Қытай). Барлық зерттеулер зерттеу авторының тікелей қатысуымен "Қарағанды медициналық университеті" КЕАҚ ұжымдық пайдалану зертханасы базасында өндірушінің нұсқауларына сәйкес орындалды.

Ультрадыбыстық зерттеу.

Зерттеу науқас ауруханаға түскен кезде бір рет жүргізілді және міндетті компонент болды. Зерттеу трансвагинальды және трансабдоминальды датчиктерді қолдану арқылы жүргізілді, бұл эмбрионды және жатыр қуысындағы эмбрионнан тыс құрылымдарды кешенді бағалауды қамтамасыз етті. Негізгі диагностикалық критерий эмбрионның жүрек қызметін бағалау болды. Эмбрионды расталған бейнелеу кезінде жүрек белсенділігінің болмауы эмбриональды өлімнің белгісі ретінде қарастырылды және дамымайтын жүктілік диагнозын тексеруге негіз болды. Зерттеудің бақылау тобына енгізудің міндетті шарттарының бірі жүктіліктің 12 аптасына дейінгі мерзімде ультрадыбыстық зерттеу әдісімен расталған жатырдың жүктілігі болды. Осы мақсатта әйелдің қалауы бойынша жүктілікті жасанды түрде тоқтатпас бұрын, ұрықтың жүктілік мерзіміне сәйкестігін, ішкі дамудың кешігуінің болмауын, сондай-ақ ұрықтың дамуындағы генетикалық ауытқулардың болмауын тексеру үшін бақылау ультрадыбыстық зерттеу жүргізілді.

Тіндерді гистологиялық зерттеу

Автор жүктіліктің дәрі-дәрмекпен үзілуі, вакуум-аспирация немесе жатыр қуысының кюретажы нәтижесінде алған биологиялық материал "Облыстық клиникалық аурухана"КМК патологиялық-анатомиялық блогына жіберілді. Материалды өңдеу Қолданыстағы ұлттық стандарттарға сәйкес жүзеге асырылды. Әдеттегі гистологиялық зерттеу аяқталғаннан кейін және патологиялық-анатомиялық қорытынды жасалғаннан кейін автор парафиндік блоктар мен микропрепараттарды қайта сараптамалық бағалау жүргізу үшін алып қойды. "Облыстық клиникалық аурухана" КМК "Қарағанды медициналық университеті" КЕАҚ клиникалық базасы болып табылады, бұл университеттің патологиялық-анатомиялық блогы базасында материалды одан әрі талдау мүмкіндігін қамтамасыз етті. Алынған гистологиялық препараттарды қайта қарау бөлімше меңгерушісі — жоғары санатты дәрігер-патологоанатом, PhD, қауымдастырылған профессор Е. К. Камышанскийдің басшылығымен "Қарағанды медициналық университеті" КЕАҚ клиникасының патологиялық-анатомиялық блогы негізінде толық көлемде жүргізілді. Гистологиялық зерттеу нәтижелері бойынша барлық қатысушылар кіші топтарға бөлінді.

Екінші қадам

Зерттеуге қатысушыларды зерттелетін материалдың гистоморфологиялық белгілерінің нәтижелері негізінде кіші топтар бойынша бөлгеннен кейін терең салыстырмалы талдау жүргізілді.

1-кіші топ үшін (N = 106) — "хорион вилласының Тармақталуының бұзылуы және хорионның дисморфты виллалары" - және 3-кіші топ (N = 39) — "басқа өзгерістер: децидуальды ұлпадағы реактивті жасушалық инфильтрация, хорион вилласының ісінуі" - келесі морфологиялық белгілермен сипатталды: виллус ағашының архитектурасының айқын бұзылыстары өте біркелкі емес пішіндермен трофобласттық инвазияның және/немесе бірнеше инвагинацияның кем дегенде бір ошағының болуы; децидуальды тіннің реактивті жасушалық инфильтрациясы; миксоидты стромальды дегенерация құбылыстарымен хорион вилласының ісінуі; склероз және виллус фиброзы; трофобласт гиперплазиясы бар виллалардың диффузды гидropикалық ұлғаюы; жекелеген жағдайларда — неопласттық өзгерістер. Көрсетілген морфологиялық құбылыстар мен РП ықтимал себептері арасындағы сенімді тікелей патогенетикалық байланыстың жоқтығын, сондай-ақ осы топтардың морфологиялық гетерогенділігінің жоғары деңгейін ескере отырып, оларды статистикалық және клиникалық тұрғыдан дұрыс емес қорытындылар алу қаупіне байланысты аналитикалық модельге одан әрі қосу әдіснамалық тұрғыдан тиімсіз деп танылды.

Зерттеудің келесі кезеңі үшін 2 (N = 33) кіші топтағы пациенттер таңдалды — "қабыну өзгерістері: жедел және созылмалы виллит, жедел интервиллозит, лимфоплазмocитарлы децидуит, децидуальды васкулит" — және 3 (n = 25) кіші топтары — "геморрагиялық/ишемиялық өзгерістер және/немесе васкулогенездің бұзылуы". Аталған кіші топтар жүктіліктің қолайсыз нәтижелерінің дамуымен патогенетикалық негізделген байланысы бар қабыну және геморрагиялық-ишемиялық сипаттағы айқын сараланған гистоморфологиялық өзгерістерге байланысты зерттеудің негізгі тобына біріктірілді. Бастапқы кезеңде бақылау тобы ретінде 5 (N = 68) кіші тобы қарастырылды — "қалыпты децидуальды реакция", оның ішінде патологиялық морфологиялық өзгерістер белгілері жоқ жүктіліктің ерікті түрде үзілуі бар әйелдер. Зерттеудің екінші кезеңін өткізу үшін қажетті іріктеме көлемін есептеу Epi info™ 7.0 (Centers for Disease Control and Prevention, АҚШ) бағдарламалық қамтамасыз етуін пайдалана отырып орындалды. Берілген статистикалық қуаты 80%, сенімділік интервалы 95% және маңыздылық деңгейі $\alpha = 0,05$ болғанда, іріктеменің есептелген ең төменгі көлемі 88 пациентті құрады.

Есеп айырысу нәтижелерін ескере отырып, негізгі топты (N = 58) анамнезінде екі және одан да көп РП жағдайлары бар әйелдер құрады, олардың ішінде:

* Гистологиялық расталған қабыну өзгерістері бар 33 пациент (бастапқы таралудың 2-кіші тобы);

* Васкулогенездің бұзылу белгілері және геморрагиялық-ишемиялық

өзгерістері бар 25 пациент (бастапқы таралудың 3-кіші тобы).

Бақылау тобының саны зерттеу қуатының есептік параметрлеріне сәйкес оңтайландырылды және 30 әйелді құрады. Бақылау тобына жүктіліктің қолайсыз нәтижелерінің тарихы жоқ, жүктілік мерзімі 12 аптаға дейін жүктілікті өз еркімен тоқтату мақсатында жүгінген пациенттер кірді.

Зерттеудің екінші кезеңінің соңғы кезеңінде жүктіліктің қолайсыз нәтижелерін қалыптастыру механизмдерін сипаттайтын статистикалық маңызды заңдылықтарды анықтау мақсатында Негізгі және бақылау топтарының зертханалық және гистологиялық көрсеткіштеріне салыстырмалы статистикалық талдау жасалды. РП даму қаупіне әлеуметтік-клиникалық факторлардың әсерін талдау жүргізілді. Алынған мәліметтер негізінде РП даму қаупін болжауға мүмкіндік беретін логистикалық регрессияның статистикалық моделі жасалды. Зерттеудің қорытындысы жоғары тәуекел тобындағы пациенттерді ерте сәйкестендіруге және профилактикалық және емдеу шараларын жекелендіруге бағытталған репродуктивті жастағы әйелдерді тексерудің скринингтік алгоритмін қалыптастыру және енгізу болды.

Статистикалық талдау

Статистикалық талдау Statistica статистикалық бағдарламалар пакетін (Trial нұсқасы) пайдалана отырып жүргізілді (<https://statistica.software.informer.com/12.6/>) және IBM SPSS статистикасы (Trial 26 нұсқасы, IBM, Armonk, NY, USA <https://www.ibm.com/products/spss-statistics>). Барлық сандық айнымалылар таралуын тексеру үшін талданды (Shapiro-Wilk критерийі). Деректер сипаттамалық Статистика әдістерін қолдана отырып ұсынылды: медиана (Median), жоғарғы және төменгі квартильдер (Q1 және Q3) және абсолютті сандар түріндегі категориялық деректер үшін диапазон (Range) арқылы қалыпты үлестіруден ерекшеленетін сандық деректер үшін және бүкіл топқа пайыздық (үлес). Манн-Уитнидің параметрлік емес U критерийін қолдана отырып, қалыпты үлестірімнен басқа үлестірімі бар жұпталмаған (тәуелсіз) топтардағы сандық айнымалыларды салыстырмалы талдау жүргізілді. Барлық р мәндері Бонферрони түзетуін ($p=0.005$) қолдана отырып, тесттер саны бойынша бірнеше жұптық салыстырулар үшін түзетілді. Категориялық айнымалылар бойынша топтарды салыстыру үшін Пирсонның χ^2 (хи-квадрат) критерийін есептеудің параметрлік емес әдісі қолданылды, еркіндік дәрежелерінің саны = 1, үздіксіздікті түзету (Йетс) қолданылды, аз бақылаулармен (5-тен аз) Фишердің дәл критерийі қолданылды [109]. ROC талдау (MedCalc <https://www.medcalc.org/>), биохимиялық болжаушылардың сезімталдығы мен ерекшелігін анықтау үшін қолданылған. Логистикалық регрессия-болжаушылардың байланысы арқылы айнымалының мәнін анықтауға арналған математикалық модель. Маңызды болжаушының әрбір статистикасы үшін коэффициенттік талдау жүргізілді (Odds Ratio, OR). Модельдің сапасын бағалау қисық астындағы аймақ бойынша (AUC) және Хосмер–Лемешов сынағы арқылы жүргізілді.

Логистикалық регрессия моделінің жалпылау қабілетін бағалау үшін 5

есе кросс-валидация қолданылды (k-fold cross-validation, k=5). Бастапқы деректер кездейсоқ түрде бірдей өлшемдегі бес қиылыспайтын қосалқы үлгілерге (бүктемелерге) бөлінді. Әр итерацияда модельді үйрету үшін төрт бүктеме, ал қалған бүктеме тестілеу үшін пайдаланылды. Әрбір кіші үлгі сынақ ретінде әрекет ету үшін процесс бес рет қайталанды. Модельдің өнімділік көрсеткіші ретінде жіктеу дәлдігі (accuracy), F1-Score және ROC-AUC қолданылды. Модельдің тұрақтылығы мен сенімділігінің барлық ұпайлары үшін барлық қатпарлар бойынша орташа дәлдік пен Стандартты ауытқу есептелді. Логистикалық регрессия scikit-learn кітапханасының көмегімен жүзеге асырылды (Python, 1.0.2 нұсқасы), ал белгілер (IL-6, тромбомодулин) стандартты масштабтау (StandardScaler) арқылы алдын-ала масштабталды

Зерттеу нәтижелері

1. Тромбоциттер мен фибриногеннің көрсеткіштері негізгі және бақылау топтарындағы жүкті әйелдерде статистикалық тұрғыдан айтарлықтай өзгерді ($p=0,04$, $p=0,01$ сәйкесінше $P<0,05$). Алайда, тек фибриноген деңгейінің минималды болжамдық мәні болды. Осы болжаушыға негізделген дұрыс болжамдардың пайызы 63,26% құрады, $\beta_2=7,283$; $p=0,007$.

2. Геморрагиялық/ ишемиялық өзгерістері және/немесе васкулогенез бұзылыстары бар негізгі топтағы тромбомодулин көрсеткіштері ($me = 8,360\text{ng/mL}$ (Q1: 7,120ng/mL–Q3:9,030ng/mL) бақылау тобына қарағанда 64,5 % жоғары болды ($me = 5.390\text{ng/mL}$ (Q1: 5.214ng/mL–Q3: 6.300ng/mL, $p = 0,001$ кезінде) және дисфункцияның болуын көрсетті эндотелий. Тромбомодулин деңгейінің және басқа салыстырылатын топтар арасындағы статистикалық маңызды айырмашылық дәлелденді: 1-me тобы = 5.496ng/mL (Q1: 5.051ng/mL–Q3: 6.219ng/mL), 2 - me тобы = 5.850ng/mL (Q1: 5.430ng/mL–Q3:6.463ng/mL), 4 - me тобы = 5.320ng/mL (Q1: 5.241ng/mL–Q3: 6.667ng/mL), $p = 0,001$ кезінде, ($p<0.005$).

Гистологиялық өзгерістердің қабыну сипаты бар негізгі топтағы интерлейкин-6 деңгейі ($me = 7,090\text{ng/mL}$ (Q1: 5,730ng/mL–Q3: 8.715ng/mL) бақылау тобына қарағанда 66,5 % жоғары болды ($me = 4.331$ (Q1: 3.362 –Q3: 6.133ng/mL, $p = 0,001$) және эндотелий эндометриясының қабыну бұзылыстарының болуын көрсетті қабынуға қарсы маркер өндірісі. Интерлейкин-6 мәні басқа топтар арасында да айтарлықтай ерекшеленді: 1-топ ($Me = 4.044\text{ng/mL}$ (Q1: 3.220ng/mL–Q3: 6.119ng/mL), 3 - топ ($me = 4.480\text{ng/mL}$ (Q1: 3.540ng/mL –Q3: 6.910ng/mL), 4 - Топ ($Me = 4.760\text{ng/mL}$ (Q1:3.110ng/mL–Q3: 6.234ng/mL), $p = 0,001$ кезінде, ($p<0.005$).

3. Әлеуметтік-клиникалық факторлар репродуктивті жоғалту қаупін арттырады: егер анамнезінде 5 немесе одан да көп жүктілік болса ($Me = 5$. Q1:4–Q3: 6) бақылау тобына қарағанда 2,5 есе жоғары ($Me = 2$ (Q1: 1–Q3:3), $p = 0,0001$); "ауыр физикалық еңбек" ($df=3$, $\chi^2= 15,40$, $p = 0,03$, $p<0,05$ кезінде) 35% - ға;" темекі шегу " ($df=1$, $\chi^2= 4,73$, $p = 0,02$ $p<0,05$ кезінде) 21% - ға жоғарылайды; семіз әйелдерде ($BMI 25,0\text{кг/м}^2$ және одан жоғары) ($Me = 24,60\text{кг/м}^2$. Q1:22.15кг/м²–Q3: 29.31кг/м²) репродуктивті тәуекел бақылау

тобына қарағанда жоғары ($Me = 21.99 \text{ кг/м}^2$ ($Q1: 21.3 \text{ кг/м}^2 - Q3: 23.2 \text{ кг/м}^2$), $p = 0.0004$); егде жастағы әйелдер (31 жастан асқан) бақылау тобына қарағанда репродуктивті шығындарға ($Me = 31,5 \text{ ж}$ ($Q1: 24 \text{ ж} - Q3: 37 \text{ ж}$) көбірек ұшырайды ($me = 25,0 \text{ ж}$ ($Q1: 21 \text{ ж} - Q3: 28 \text{ ж}$), $p = 0,0003$);

4. Әзірленген модель (логистикалық регрессия теңдеуі) прегравидарлы кезеңде репродуктивті жастағы әйелдерде эндотелий эндометриясының дисфункциясы болған кезде репродуктивті жоғалту қаупін дәл болжайды. Модель жағдайлардың 92,05% - дұрыс жіктеді және логистикалық регрессия қисығының астындағы аймақ AUC 0,964 (95% сi 0,901-0,992; $p < 0,0001$) болды, бұл модельдің жоғары болжамдық қабілетін растайды. Анамнезінде репродуктивті жоғалуы бар адамдарды дұрыс анықтау 93,1%, ауырлатылған анамнезі жоқ адамдарды -90,0% құрады. Хосмер - Лемешевтің әзірленген модельге арналған сынағы $\beta_2 = 3,1611$, $p = 0,8702$ болды, бұл логистикалық регрессия моделінің жақсы сәйкестігін көрсетеді.

5. Прегравидарлық кезеңде репродуктивті жастағы әйелдерді тексерудің скринингтік алгоритмі әзірленді, оның келесі статистикалық маңызды сипаттамалары бар: " сезімталдық " - Se - 87,3%, " ерекшелік " - Sp - 86,8% және дұрыс жіктелген жағдайлардың пайызы - 87,05%.

Практикалық ұсыныстар

1. Анамнезінде жүктіліктің қолайсыз нәтижелері бар әйелдерде интерлейкин 6 және тромбомодулин деңгейлерін гистологиялық зерттеулердің нәтижелерімен және анамнестикалық әлеуметтік-клиникалық факторлармен бірге Бағалау жүктіліктің ерте кезеңінде репродуктивті жоғалту қаупін азайтады.

2. Әлеуметтік - клиникалық факторлары бар тромбомодулин - ($AUC = 0,836$, $p < 0,001$, 95% сi: 0,742-0,9072) және интерлейкин-6 ($AUC = 0,830$, $p < 0,001$, 95% сi: 0,735-0,902) зертханалық маркерлер қауымдастығы: гестация саны (ОШ -2,0255, сi 95%; 0,9149 - 4,4839; p деңгейі-0,081) және дене салмағының индексі (ОШ -1,1606, сi 95%; 0,8985 - 1,4997; p деңгейі - 0,025), прегравидарлық кезеңде репродуктивті жоғалту қаупін ерте анықтаудың болжаушылары ретінде ұсынылады.

3. Репродуктивті жастағы әйелдерде жүктіліктің қолайсыз нәтижесінің даму қаупін болжау үшін репродуктивті шығындардың даму қаупін стратификациялаудың болжамды моделі ұсынылады.

4. Прегравидарлы кезеңде әйелдерді бақылайтын мамандардың амбулаториялық-емханалық практикасы және репродуктивті жоғалту тарихы бар пациенттер үшін зерттелушілерде эндотелий эндометриясының дисфункциясын анықтауға мүмкіндік беретін әзірленген скринингтік алгоритм ұсынылады.

Пайдаланылған әдебиеттер тізімі

1. Гончарова А.А. Кравченко Е.Н. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике // *Мать и дитя в Кузбассе.* – 2018. – №1. – С. 52-56

2. Пурит Е.И., Шахметов А.А., Турдунова Г.С. Анализ динамики неразвивающейся беременности в Карагандинской области (Казахстан). // Молодой ученый. 2019.№3 (241).-С. 93-95.
3. Lava C, Udumudi A. Genetic markers for inherited thrombophilia related pregnancy loss and implantation failure in Indian population—implications for diagnosis and clinical management. J Maternal-Fetal Neonatal Med. 2022;9:1-9.
4. Alijotas-Reig J, Palacio-Garcia C, Llurba E, Vilardell-Tarres M. Cell-derived microparticles and vascular pregnancy complications: a systematic and comprehensive review. Fertil Steril. 2013;99(2):441-449.
5. Ticconi C, Pietropolli A, Specchia M, Nicastrì E, Chiaramonte C, Piccione E, Scambia G, Di Simone N. Pregnancy-related complications in women with recurrent pregnancy loss: a prospective cohort study. J Clin Med. 2020;9(9):2833.
6. Yang Y., Hu Y., Wu M., Xiang Z. Changes of new coagulation markers in healthy pregnant women and establishment of reference intervals in Changsha // J. Central South Univ. Med. Sci. – 2022. – Vol. 47(4). – P. 469-478.
7. Холматова К.К., Харьковская О.А., Гржибовский А.М. Классификация научных исследований в здравоохранении. Экология человека. 2016. 1. 57-64.
8. Hakvoort R.A., Lisman B.A., Boer K. Histological classification of chorionic villous vascularization in early pregnancy. // Hum Reprod. – 2006. - Vol.21(5). - P. 1291-1294.
9. Wallan S.W., Writer S., MedPage Today. ACOG’s Guide to Managing Miscarriage: Follow Patient Preference. Updated clinical management of early pregnancy loss focuses on patient choice // MedPage Today. – 22.04.2015.
10. Volkov V.G., Granatovich N.N., Survillo E.V., Pichugina L.V., Achilgova Z.S. Abortion in the Structure of Causes of Maternal Mortality // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2018. – Vol. 40(6). – P. 309-312.
11. Youssef A., Lashley L., Dieben S., Verburg H., Van der Hoorn M.L. Defining recurrent pregnancy loss: associated factors and prognosis in couples with two versus three or more pregnancy losses // Reprod. Biomed. Online. – 2020. – Vol. 41(4). – P. 679-685.