

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на соискание степени доктора философии (PhD)

по специальности: 8D10100 «Медицина»

**Тема: «Многофакторное прогнозирование риска развития
репродуктивных потерь у женщин»**

Исполнитель: Зубков Дмитрий Владимирович

Научный руководитель: Тайжанова Дана Жумагалиевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан

Зарубежный научный консультант: Комличенко Эдуард Владимирович, д.м.н., профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Института медицинского образования, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Актуальность исследования:

В настоящее время в нашей стране реализуется программа национальной стратегии охраны репродуктивного здоровья женщин Казахстана в соответствии с действующими нормативными актами, в частности Законом "Об охране здоровья граждан в Республике Казахстан", "Посланием Президента страны народу Казахстана" и др., в которых одним из направлений является: улучшение показателей репродуктивного здоровья женщин.

Невынашивание беременности – одна из основополагающих проблем акушерства и гинекологии, которая оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию женщин в современном периоде. Данная патология встречается в 10%-25% случаев беременности [1]. Европейское общество репродуктивной медицины и эмбриологии определяет повторную потерю беременности, как два или более неблагоприятных исхода беременности в течение первых 12 недель беременности [2]. В мировой практике около 10%–12 % беременных переживают ранние выкидыши, при этом 1%-4% всех женщин репродуктивного возраста страдают привычным невынашиванием беременности [3]. Нарушение динамического равновесия между образованием фибрина и фибринолизом приводит к протромботическому состоянию и тромбофилии с образованием микротромбоза в месте имплантации эмбриона, что приводит к отторжению имплантации и привычному невынашиванию беременности [4].

Предпосылками для выполнения данной работы являются учащенные случаи репродуктивных потерь по Карагандинской области. Результаты исследования проведенного в 2019 году, показали, что в среднем более 30% обращений в лечебные учреждения Карагандинской области беременных в первом триместре связаны с неразвивающейся беременностью, и в целом отмечается ежегодный прирост этой неблагоприятной динамики до 6,7% [5].

Системное или локальное воспаление играет важную роль для нормальной имплантации эмбриона и развития полноценной беременности. Гомеостатический баланс между маркерами прокоагуляции - ингибитор активации плазминогена (ПАИ-1), антикоагуляции - тромбомодулин (ТМ) и микрососудистого воспаления - интерлейкин-6 (ИЛ-6), важен для развития физиологической беременности.

Беременность со свойственной ей гиперкоагуляцией даже в физиологических условиях сопровождается повышением маркеров коагуляции. Это необходимо учитывать при оценке показателей маркеров тромбофилии у беременных. Однако повышение уровней молекулярных маркеров при неосложненном течении беременности отмечается не ранее второго триместра беременности. Нарушение баланса прокоагулянтной, антикоагулянтной, провоспалительной активности на этапе инвазии трофобласта и имплантации может быть причиной неполноценной nidации плодного яйца в эндометрий и предопределять в последующем развитие гестационных осложнений [6]. Коагуляционный и фибринолитический

потенциал претерпевают определенные изменения во время беременности, что требует детальной оценки их роли в прогнозировании неблагоприятных репродуктивных исходов на ранних сроках беременности [7]. Доказано, что нормальная беременность приводит к сдвигу материнской плазмы в сторону состояния гиперкоагуляции при подготовке к гемостазу после родов [8]. Баланс между коагуляцией и фибринолизом является важной частью ранней беременности, и предполагается, что тромбофилия вносит свой вклад в патофизиологию преждевременных родов [9]. Недостаточная инвазия трофобласта играет важную роль в патогенезе повторной потери беременности из-за повышенного присутствия микротромбов в сосудах децидуальной ткани [10]. Женщины репродуктивного возраста с преждевременными родами в анамнезе подвергаются повышенному риску осложнений во время последующих беременностей по сравнению с населением в целом [11].

Цель исследования:

Оценить интегративную значимость влияния лабораторных и социально - клинических факторов на риск развития репродуктивных потерь в ранних сроках беременности.

Задачи исследования:

1. Провести анализ прогностической значимости показателей нарушения коагуляционного потенциала, включая параметры коагулограммы и тромбоцитарного звена гемостаза, при оценке риска развития репродуктивных потерь.
2. Исследовать взаимосвязь между прогностическими лабораторными маркерами крови — тромбомодулином, интерлейкином-6 и ингибитором активатора плазминогена-1 — и гистопатологическими изменениями при репродуктивных потерях на ранних сроках беременности.
3. Оценить влияние социально-клинических факторов на риск возникновения репродуктивных потерь в ранние сроки гестации.
4. Разработать прогностическую модель на основе уравнения логистической регрессии для оценки риска гестационных потерь при наличии эндотелиальной дисфункции эндометрия у женщин репродуктивного возраста на этапе прегравидарной подготовки.
5. Разработать и внедрить скрининговый алгоритм обследования женщин репродуктивного возраста на прегравидарном этапе с целью раннего выявления факторов риска неблагоприятных репродуктивных исходов.

Научная новизна исследования:

1. Впервые проведен анализ взаимосвязи биохимических, гистопатологических и социальных факторов в уязвимой группе женщин репродуктивного возраста с разработкой скрининга прогнозирования риска репродуктивных потерь на прегравидарном этапе.
2. Впервые выявлена и подтверждена связь биохимических маркеров тромбомодулина и интерлейкина-6 с гистологическими исходами беременности (геморрагическими и воспалительными изменениями соответственно).

3. Впервые выявлены референсные значения биохимических предикторов тромбомодулина и интерлейкина-6 с определением их клинико-диагностической и практической значимости в прогнозировании репродуктивных потерь.

4. Впервые разработана модель логистической регрессии прогнозирования рисков репродуктивных потерь на основании лабораторных предикторов (интерлейкина-6 и тромбомодулина), имеющих высокую чувствительность (Se-90%), специфичность (Sp-93%) и правильность классификации случаев (92%).

Положения, выносимые на защиту

1. Тромбомодулин является основным прогностическим предиктором в диагностике геморрагических/ ишемических изменений и/или нарушении васкулогенеза, таких как ранний сосудистый кариорексис, межворсинчатое кровоизлияние, геморрагический гестационный эндометриоз, парабазальные инфаркты и кровоизлияния в базальную пластинку с парабазальными некрозами, тяжелая гипоплазия ворсин хориона и аваскулярные ворсины. В результате перечисленных васкулопатий эндометрия повышение тромбомодулина отмечается на 64,5 % (Me = 8,360 ng/mL [Q1: 7,120 ng/mL—Q3:9,030 ng/mL], $p = 0,001$) в сравнении с остальными исследуемыми группами. Выявлены статистически значимые изменения показателей тромбомодулина в месте коагулопатического дефекта эндотелия матки вследствие геморрагических и ишемических нарушений васкулогенеза.

2. Установлено наличие дисфункции эндотелия воспалительного генеза в виде острого и хронического виллита, острого интервиллозита, массивного перивиллозного отложения фибрина, хронического гистиоцитарного интервиллозита, лимфоплазмозитарного децидуита, децидуального васкулита при репродуктивных потерях у женщин по увеличению уровня интерлейкина-6 (Me = 7,090 ng/mL [Q1: 5,730 ng/mL—Q3: 8.715 ng/mL], $p = 0,001$) на 66,5 % по отношению к остальным исследуемым группам. Данный факт подтверждает гипотезу о развитии воспалительных нарушений эндотелия эндометрия - виллит, васкулит с мобилизацией иммунного ответа в сосудистом русле (увеличение продукции интерлейкина-6).

3. Ассоциация лабораторных маркеров - тромбомодулина (AUC = 0,836, $p < 0,001$, 95% ДИ:0,742- 0,9072) и интерлейкина-6 (AUC = 0,830, $p < 0,001$, 95% ДИ:0,735-0,902) с социально-клиническими факторами: количеством гестаций (ОШ -2,0255, ДИ 95%; 0,9149 - 4,4839; p уровень- 0,081) и индексом массы тела (ОШ -1,1606, ДИ 95%; 0,8985 - 1,4997; p уровень- 0,025) относятся к предикторам раннего выявления риска репродуктивных потерь на прегравидарном этапе. Разработанная модель логистической регрессии имела высокую точность классификации (92,05%), а диагностическая точность по кривой ROC (AUC 0,964, 95% ДИ 0,901-0,992; $p < 0,0001$) указывала на надежность, как инструмента для прогнозирования репродуктивных потерь.

4. Разработанный скрининговый алгоритм обследования женщин репродуктивного возраста позволяет с высокой точностью (правильно

классифицированные случаи - 87,05%) прогнозировать риск развития репродуктивных потерь, обладает высокой «чувствительностью» (Se- 87,3%) и «специфичностью» (Sp - 86,8%).

Практическая значимость исследования:

Продemonстрирована клинико-диагностическая и прогностическая значимость определения уровней интерлейкина-6 и тромбомодулина в сочетании с результатами гистологического исследования у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе. Комплексная оценка данных показателей позволяет выявлять группы женщин с повышенным риском развития гестационных потерь и может быть использована для раннего прогнозирования неблагоприятных исходов беременности. Результаты диссертационного исследования внедрены на амбулаторном этапе обследования пациентов поликлиники ТОО «Карагандинская железнодорожная больница», КГП «Многопрофильная больница №1».

На основании результатов проведенного исследования разработан и внедрён на амбулаторном уровне КГП «Многопрофильная больница №1» г. Караганда и ТОО «Карагандинская железнодорожная больница» скрининговый алгоритм прогнозирования риска репродуктивных потерь на прегравидарном этапе обследования женщин. Внедрение данного алгоритма позволило повысить эффективность выявления женщин с признаками эндотелиальной дисфункции, рассматриваемой как один из патогенетических механизмов гестационных потерь, что подтверждено результатами ультразвуковых методов исследования.

Внедрение прогностической модели стратификации риска развития репродуктивных потерь способствует раннему прогнозированию риска развития неблагоприятного исхода беременности у женщин репродуктивного возраста.

Вклад автора диссертационной работы

Все использованные в работе данные получены при участии автора, который лично проводил опрос женщин с ранними репродуктивными потерями, сбор и обработку первичных материалов, а также анализ и обобщение полученных результатов. На основании проведенного обзора научной литературы по теме исследования разработаны гипотезы, цели и задачи проведенного исследования. Проведенные лабораторные и гистопатологические исследования проводились с непосредственным участием диссертанта. На основании полученных данных автор произвел анализ результатов и статистическую обработку данных, результаты которых представлены в выводах и практических рекомендациях. Научно обоснованы основные направления совершенствования раннего прогноза неблагоприятных репродуктивных исходов у женщин на прегравидарном этапе.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации представлены, доложены и обсуждены на: - 33-й Международной научно-практической конференции Европейского общества гинекологов, эндоскопистов (ESGE 33), Марсель, Франция, 27-30 октября 2024г.

- Расширенном заседании кафедр внутренних болезней и акушерства, гинекологии и перинатологии (Протокол № 5 от 26.12.2024г.)

Список научных трудов, опубликованных по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликованы 1 публикация в журнале с импакт-фактором Scopus (29 перцентиль), Web of Science (Q3), 4 публикации в журналах, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере науки и высшего образования МОН РК, 2 тезиса в материалах зарубежной конференции. Получено 3 свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права.

Свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом:

1. Авторское свидетельство № 53075 от 27 декабря 2024 года «Математическая модель логрегрессии для прогнозирования риска репродуктивных потерь на прегравидарном этапе».
2. Авторское свидетельство № 53690 от 21 января 2025 года «Скрининг прогнозирования риска репродуктивных потерь».
3. Авторское свидетельство № 55077 от 24 февраля 2025 года «Референсные значения тромбомодулина и интерлейкина 6 в прогнозировании риска репродуктивных потерь на прегравидарном этапе у женщин».

Материалы и методы исследования:

Ретроспективно-проспективное исследование случай-контроль [7], проведено в соответствии с этическими принципами. От всех участников исследования было получено информированное согласие. Протокол исследования одобрен Комитетом по биоэтике протокол №18 от 14.04.2021 г.

Исследование проводилось на клинических базах КГП «Областная клиническая больница», КГП «Многопрофильная больница №1, ТОО «Карагандинская железнодорожная больница» г. Караганды, Республика Казахстан, с 2020 по 2023 гг. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013г.) Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Этическим комитетом Медицинской школы НАО «Карагандинский медицинский университет, протокол №23).

Этапы исследования

Для реализации поставленных цели и задач определена стратегия исследования, включающая 2 взаимосвязанных этапа. На первом этапе был выполнен ретроспективный анализ медицинской документации, включающий изучение медицинской карты стационарного пациента и обменной карты беременной и родильницы. Второй этап исследования носил проспективный характер и включал формирование выборки пациенток с последующим статистическим анализом социально-клинических, лабораторных и гистологических данных.

Первый этап Для анализа прогностической значимости нарушения маркеров коагуляционного потенциала, было выполнено одномоментное ретроспективное исследование.

В исследование были включены 215 женщин фертильного возраста, распределённых на две группы.

Группу наблюдения составили 127 пациенток фертильного возраста, обратившихся за медицинской помощью в гинекологическое отделение КГП «Областная клиническая больница» г. Караганды в период с 2020 по 2022 годы. Основанием для обращения являлись репродуктивные потери в сроке беременности до 12 недель при наличии в анамнезе двух и более неблагоприятных исходов беременности.

В группу сравнения вошли 88 женщин фертильного возраста без отягощенного акушерского анамнеза, находившиеся на диспансерном наблюдении по поводу беременности сроком до 12 недель в КГП «Многопрофильная больница № 1» за аналогичный временной период. Данная группа была сформирована в качестве группы сравнения.

Всем женщинам провели ретроспективную оценку результатов лабораторных исследований, отраженных в медицинской карте стационарного пациента (группа наблюдения) и обменной карте беременной и родильницы (группа сравнения). Дополнительно проведен анализ течения и исхода беременности у пациенток группы сравнения. Критерием благоприятного исхода являлось своевременное физиологическое родоразрешение при доношенной беременности без клинических признаков гестоза (данные также получены из обменной карты беременной и родильницы). Полученные в результате ретроспективного анализа данные лабораторных исследований, подвергнуты статистической обработке с целью определения их прогностической значимости.

Второй этап: Проспективное исследование случай-контроль.

Первый шаг.

В исследование были включены 271 женщин репродуктивного возраста. Для участия в исследовании включались пациентки с клиническими диагнозами: «неразвивающаяся беременность», «начавшийся самопроизвольный аборт», «аборт в ходу», а так же пациентки, обратившиеся с целью добровольного прерывания беременности при сроке гестации до 12 недель. Средний возраст обследованных составил 28 ± 6 лет. Верификация клинического диагноза осуществлялась на основании данных клинического осмотра и заключения рутинного ультразвукового исследования беременных первого триместра, выполненного на уровне приемного отделения стационара.

Для реализации поставленной задачи – анализа влияния социально-клинических факторов на развитие РП, при поступлении проводился тщательный анализ ЭПЗ и медицинской документации с целью определения соответствия критериям включения настоящего исследования. В процессе оформления медицинской карты стационарного пациента осуществлялся стандартизированный опрос пациентки. Получение информированного согласия являлось обязательным условием включения пациенток в исследование. Полученные данные для структуризации информации заносились в таблицу, которая подразделялась на блоки: блок 1 – «паспортная часть» – включал ФИО и возраст; блок 2 – «анамнез и

объективные данные» – включал информацию о росте, весе, курении, паритете беременности; блок 3 – «социальная часть» – характеризовал условия работы опрашиваемых. На основе данных роста и веса, рассчитывали ИМТ с использованием стандартизированных протоколов. На основании данных анамнеза, медицинской карты стационарного пациента и ЭПЗ проводился сбор социально-клинической информации для последующего статистического анализа влияния изучаемых факторов на исход беременности.

После завершения первичного осмотра и получения информированного согласия осуществлялся забор венозной крови натощак для выполнения лабораторных исследований. С учетом клинической верификации состояния (наличие неблагоприятного исхода беременности, либо добровольное прерывание беременности при сроке до 12 недель) одномоментно проводился забор крови для выполнения рутинных лабораторных исследований. В перечень вошли: общий анализ крови (оценка уровня лейкоцитов и тромбоцитов) и коагулологическое исследование (ПВ, АЧТВ, уровень фибриногена, ПТИ). Количественное определение концентрации исследуемых маркеров осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих наборов: ELISA Kit for Thrombomodulin (TM) 96T, ELISA Kit for Interleukin-6 (IL-6) 96T и ELISA Kit for Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) 96T (Cloud&Clone Corp., Китай). Все исследования выполнялись в соответствии с инструкциями производителя на базе лаборатории коллективного пользования НАО «Карагандинский медицинский университет» с непосредственным участием автора исследования.

Ультразвуковое исследование.

Исследование выполнялось однократно при поступлении пациентки в стационар и являлось обязательным компонентом. Обследование проводилось с использованием трансвагинального и трансабдоминального датчиков, что обеспечивало комплексную оценку эмбриона, и внезародышевых структур в полости матки. Ключевым диагностическим критерием являлась оценка сердечной деятельности эмбриона. Отсутствие сердечной активности при подтвержденной визуализации эмбриона расценивалось как признак эмбриональной гибели и служило основанием для верификации диагноза неразвивающейся беременности. Одним из обязательных условий включения в контрольную группу исследования являлось наличие маточной беременности, подтвержденной ультразвуковым методом исследования на сроке до 12 недель гестации. С этой целью перед искусственным прерыванием беременности по желанию женщины, проводилось контрольное ультразвуковое исследование, для верификации соответствия плода сроку беременности, отсутствия задержки внутреннего развития, а так же отсутствие генетических аномалий развития плода.

Гистологическое исследование тканей

Биологический материал, полученный автором в результате медикаментозного прерывания беременности, вакуум-аспирации либо

выскабливания полости матки, направлялся в патологоанатомический блок КГП «Областная клиническая больница». Обработка материала осуществлялась в соответствии с действующими национальными стандартами. После завершения рутинного гистологического исследования и формирования патологоанатомического заключения парафиновые блоки и микропрепараты были изъяты автором для проведения повторной экспертной оценки. КГП «Областная клиническая больница» является клинической базой НАО «Карагандинский медицинский университет», что обеспечило возможность дальнейшего анализа материала на базе патологоанатомического блока университета. Повторный пересмотр изъятых гистологических препаратов проводился в полном объеме на базе патологоанатомического блока клиники НАО «Карагандинский медицинский университет» под руководством заведующего подразделением — врача-патологоанатома высшей категории, PhD, ассоциированного профессора Е.К. Камышанского. По результатам гистологического исследования все участницы были распределены на подгруппы.

Второй шаг.

После распределения участниц исследования по подгруппам на основании результатов гистоморфологических признаков исследуемого материала, был проведен углубленный сравнительный анализ.

Для подгруппы 1 ($n = 106$) — «Нарушения ветвления ворсин хориона и дисморфные ворсины хориона» — и подгруппы 3 ($n = 39$) — «Прочие изменения: реактивная клеточная инфильтрация в децидуальной ткани, отек ворсин хориона» — были характерны следующие морфологические признаки: выраженные нарушения архитектоники ворсинчатого дерева с крайне неровными формами и контурами ворсин, наличие по крайней мере одного очага трофобластической инвазии и/или множественных инвагинаций; реактивная клеточная инфильтрация децидуальной ткани; отек ворсин хориона с явлениями миксоидной стромальной дегенерации; склероз и фиброз ворсин; диффузное гидропическое увеличение ворсин с гиперплазией трофобласта; в отдельных случаях — неопластические изменения. Учитывая отсутствие убедительной прямой патогенетической взаимосвязи между указанными морфологическими феноменами и вероятными причинами РП, а также высокий уровень морфологической гетерогенности данных групп, дальнейшее включение их в аналитическую модель было признано методологически нецелесообразным ввиду риска получения статистически и клинически некорректных выводов.

Для последующего этапа исследования были отобраны пациентки подгруппы 2 ($n = 33$) — «Воспалительные изменения: острый и хронический villitis, острый интервиллозит, лимфоплазмочитарный децидуит, децидуальный васкулит» — и подгруппы 3 ($n = 25$) — «Геморрагические/ишемические изменения и/или нарушения васкулогенеза». Указанные подгруппы были объединены в основную группу исследования ввиду четко дифференцируемых гистоморфологических изменений воспалительного и геморрагически-ишемического характера, имеющих патогенетически

обоснованную связь с развитием неблагоприятных исходов беременности. В качестве контрольной группы на первоначальном этапе рассматривалась подгруппа 5 ($n = 68$) — «Нормальная децидуальная реакция», включавшая женщин с добровольным прерыванием беременности без признаков патологических морфологических изменений. Расчет необходимого объема выборки для проведения второго этапа исследования выполнялся с использованием программного обеспечения Epi Info™ 7.0 (Centers for Disease Control and Prevention, США). При заданной статистической мощности 80%, доверительном интервале 95% и уровне значимости $\alpha = 0,05$ расчетный минимальный объем выборки составил 88 пациенток.

С учетом результатов расчетов **основную группу** ($n = 58$) сформировали женщины, имеющие в анамнезе два и более случаев РП, из них:

- 33 пациентки с гистологически подтвержденными воспалительными изменениями (подгруппа 2 первичного распределения);
- 25 пациенток с признаками нарушений васкулогенеза и геморрагически-ишемическими изменениями (подгруппа 3 первичного распределения).

Численность **контрольной** группы была оптимизирована в соответствии с расчетными параметрами мощности исследования и составила 30 женщин. В контрольную группу включались пациентки, не имевшие в анамнезе неблагоприятных исходов беременности, обратившиеся с целью добровольного прерывания беременности при сроке гестации до 12 недель.

На заключительном этапе второго этапа исследования был выполнен сравнительный статистический анализ лабораторных и гистологических показателей основной и контрольной групп с целью выявления статистически значимых закономерностей, характеризующих механизмы формирования неблагоприятных исходов беременности. Проведен анализ влияния социально-клинических факторов на риск развития РП. На основании полученных данных разработана статистическая модель логистической регрессии, позволяющая прогнозировать риск развития РП. Итогом исследования стало формирование и внедрение скринингового алгоритма обследования женщин репродуктивного возраста, направленного на раннюю идентификацию пациенток группы высокого риска и персонализацию профилактических и лечебных мероприятий.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием пакета статистических программ Statistica (Trial версия <https://statistica.software.informer.com/12.6/>) и IBM SPSS Statistics (Trial версия 26, IBM, Armonk, NY, USA <https://www.ibm.com/products/spss-statistics>). Все количественные переменные были проанализированы для проверки распределения (критерий Shapiro-Wilk). Данные представляли с использованием методов описательной статистики: для количественных данных с отличным от нормального распределением с помощью медианы (Median), верхнего и нижнего квартилей (Q_1 и Q_3) и диапазона (Range) для категориальных данных в виде абсолютных чисел и процентного соотношения (доли) ко всей группе.

Сравнительный анализ количественных переменных в непарных (независимых) группах с распределением отличным от нормального распределения проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Все значения p были скорректированы для множественных парных сравнений по количеству тестов с использованием поправки Бонферрони ($p=0.005$). Для сравнения групп по категориальным переменным использовали непараметрический метод вычисления критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, при числе степеней свободы =1, применялась поправка на непрерывность (Йетса), при небольшом количестве наблюдений (меньше 5) использовался точный критерий Фишера. ROC – анализ (MedCalc <https://www.medcalc.org/>), применялся для определения чувствительности и специфичности биохимических предикторов. Логистическая регрессия-математическая модель для определения значения переменной по взаимосвязи предикторов. Для каждого статистически значимого предиктора проводился анализ отношения шансов (Odds Ratio, OR). Оценка качества модели проводилась по площади под кривой (AUC) и с использованием теста Хосмера–Лемешова.

Для оценки обобщающей способности модели логистической регрессии использовалась 5-кратная перекрестная валидация (k-fold cross-validation, $k=5$). Логистическая регрессия была реализована с использованием библиотеки scikit-learn (Python, версия 1.0.2), а признаки (ИЛ-6, тромбомодулин) предварительно масштабировались с помощью стандартного шкалирования (Standard Scaler)

Выводы исследования

1. Показатели тромбоцитов и фибриногена статистически значимо различались ($p=0,04$, $p=0,01$ соответственно при $p<0,05$) у беременных женщин в группах наблюдения и сравнения. Однако только уровень фибриногена имела минимальное прогностическое значение. Процент правильных прогнозов на основе данного предиктора составил 63,26%, при $\chi^2=7,283$; $p=0,007$.

2. Показатели тромбомодулина в основной группе с геморрагическими/ишемическими изменениями и/или нарушениями васкулогенеза ($Me = 8,360\text{ng/mL}$ ($Q1: 7,120\text{ng/mL}$ – $Q3: 9,030\text{ng/mL}$)) были на 64,5 % выше, чем контрольной группе ($Me = 5.390\text{ng/mL}$ ($Q1: 5.214\text{ng/mL}$ – $Q3: 6.300\text{ng/mL}$, при $p = 0,001$) и указывали на наличие дисфункции эндотелия. Доказано статистически значимое различие уровня тромбомодулина и между остальными сравниваемыми группами: группа 1 - $Me = 5.496\text{ng/mL}$ ($Q1: 5.051\text{ng/mL}$ – $Q3: 6.219\text{ng/mL}$), группа 2 - $Me = 5.850\text{ng/mL}$ ($Q1: 5.430\text{ng/mL}$ – $Q3: 6.463\text{ng/mL}$), группа 4 - $Me = 5.320\text{ng/mL}$ ($Q1: 5,241\text{ng/mL}$ – $Q3: 6.667\text{ng/mL}$), при $p = 0,001$, ($p<0.005$).

Уровень интерлейкина-6 в основной группе с воспалительным характером гистологических изменений ($Me = 7,090\text{ng/mL}$ ($Q1: 5,730\text{ng/mL}$ – $Q3: 8.715\text{ng/mL}$)) был на 66,5 % выше, чем контрольной группе ($Me = 4.331\text{ng/mL}$ ($Q1: 3.362\text{ng/mL}$ – $Q3: 6.133\text{ng/mL}$, $p = 0,001$)) и указывало на наличие воспалительных нарушений эндотелия эндометрия с продукцией

провоспалительного маркера. Значение интерлейкина-6 также достоверно отличалось и между остальными группами: группа 1 - (Me = 4.044ng/mL (Q1: 3.220ng/mL –Q3: 6.119ng/mL), группа 3 - (Me = 4.480ng/mL (Q1: 3.540ng/mL –Q3: 6.910ng/mL), Группа 4 - (Me = 4.760ng/mL (Q1:3,110ng/mL–Q3: 6.234ng/mL), при $p = 0,001$, ($p < 0.005$).

3. Социально-клинические факторы увеличивают риск репродуктивных потерь: при наличии в анамнезе 5 и более беременностей (Me = 5. Q1:4–Q3: 6) в 2,5 раза выше, чем в группе контроля (Me = 2 (Q1: 1–Q3:3), $p = 0,0001$); «тяжелый физический труд» ($df=3$, $\chi^2= 15,40$, $p = 0,03$, при $p < 0,05$) повышает на 35%; «курение» ($df=1$, $\chi^2= 4,73$, $p = 0,02$ при $p < 0,05$) повышает на 21%; у женщин с предожирением (ИМТ 25,0 кг/м² и выше) (Me = 24,60. Q1:22,15–Q3: 29,31) риск репродуктивных выше, чем в контрольной группе (Me = 21,99кг/м² (Q1:21,3кг/м²–Q3: 23,2кг/м²), $p = 0,0004$); возрастные женщины (старше 31 года), более подвержены к репродуктивным потерям (Me = 31,5лет (Q1:24лет–Q3: 37лет), чем в контрольной группе (Me = 25,0лет (Q1: 21лет–Q3:28лет), $p = 0,0003$);

4. Разработанная модель (уравнение логистической регрессии) достаточно точно прогнозирует риск репродуктивных потерь при наличии эндотелиальной дисфункции эндометрия у женщин репродуктивного возраста на прегравидарном этапе. Модель правильно классифицировала 92,05% случаев и площадь под кривой логистической регрессии составила AUC 0,964 (95%ДИ 0,901-0,992; $p < 0,0001$), что подтверждает высокую прогностическую способность модели. Правильное выявление лиц с репродуктивными потерями в анамнезе составило 93,1%, лиц с отсутствием отягощенного анамнеза -90,0%. Тест Хосмера- Лемешев для разработанной модели составил $\chi^2 = 3,1611$, $p = 0,8702$, что указывает на хорошее соответствие модели логистической регрессии.

5. Разработан скрининговый алгоритм обследования женщин репродуктивного возраста на прегравидарном этапе, имеющий следующие статистически значимые характеристики: «чувствительность»- Se- 87,3%, «специфичность» - Sp - 86,8% и процент правильно классифицированных случаев - 87,05%.

Практические рекомендации

1. У женщин, имеющих в анамнезе неблагоприятные исходы беременности, оценка уровней интерлейкина 6 и тромбомодулина в сочетании с результатами гистологических исследований и анамнестическими социально-клиническими факторами позволит снизить риск репродуктивных потерь в ранних сроках беременности.

2. Ассоциация лабораторных маркеров тромбомодулина - (AUC = 0,836, $p < 0,001$, 95% ДИ: 0,742- 0,9072) и интерлейкина-6 (AUC = 0,830, $p < 0,001$, 95% ДИ: 0,735-0,902) с социально-клиническими факторами: количество гестаций (ОШ -2,0255, ДИ 95%; 0,9149 - 4,4839; p уровень- 0,081) и индекс массы тела (ОШ -1,1606, ДИ 95%; 0,8985 - 1,4997; p уровень- 0,025), рекомендованы в качестве предикторов раннего выявления риска репродуктивных потерь на прегравидарном этапе.

3. Прогностическая модель стратификации риска развития репродуктивных потерь рекомендуется для прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода беременности у женщин репродуктивного возраста.
4. Для амбулаторно-поликлинической практики специалистов, наблюдающих женщин на прегравидарном этапе и пациентов с репродуктивными потерями в анамнезе, предлагается разработанный скрининговый алгоритм, позволяющий выявлять дисфункцию эндотелия эндометрия у обследованных.

Список используемой литературы

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.