

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.39:618.33-007]-06-071-072.8

**КЕДА**  
**Людмила Николаевна**

**ИСКУССТВЕННОЕ ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ В ПОЗДНИХ  
СРОКАХ ПО МЕДИЦИНСКИМ ПОКАЗАНИЯМ СО СТОРОНЫ ПЛОДА:  
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И  
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2021

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:** **Сидоренко Валентина Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Семененя Игорь Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского научно-исследовательского унитарного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 1 декабря 2021 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; e-mail: uchsovets@bsmu.by; тел: (017) 302 16 21.

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

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ октября 2021 года.

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



О.Н. Волкова

## ВВЕДЕНИЕ

Своевременная пренатальная диагностика врожденных пороков развития (ВПР), деформаций и хромосомных нарушений у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни, решение вопроса об искусственном прерывании беременности (ИПБ) – действенная мера предупреждения младенческой и детской инвалидности и смертности [Кравченко Е. Н. и соавт., 2016].

В научной литературе представлены данные об отрицательном влиянии ИПБ на физическое и психологическое здоровье женщины, функционирование репродуктивной системы [Руженков В. А. и соавт., 2010, 2012; DiMiceli-Zsigmond M. et al., 2015; Галимова И. Р. и соавт., 2015; Добряков И. В., 2015; Кан Н. Е. и соавт., 2016; Кравченко Е. Н. и соавт., 2016; Эгамбердиева Л. Д. и соавт., 2016]. При этом сведения об особенностях психического состояния, происходящих метаболических процессах в организме беременных женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода, а также об их изменениях в результате проведения ИПБ, малочисленны и разобщены. Учитывая тот факт, что именно аминокислотам (АК) принадлежит связующая роль в интеграции основных метаболических процессов, а закономерности формирования аминокислотного фонда в организме объективно отражают состояние метаболического баланса [Климович И. И., 2003; Лелевич В. В. и соавт., 2007; Гречанина Е. Я. и соавт., 2008; Шейбак В. М., 2010, 2014], актуально изучение аминокислотного статуса у женщин с ИПБ по медицинским показаниям со стороны плода.

В ряде исследований также отмечено, что внутриутробный онтогенез сопровождается динамически изменяющимися, глубокими биохимическими и метаболическими процессами в материнском организме с целью удовлетворения потребностей растущего плода, обеспечения функционирования плаценты и гомеостаза системы мать-плацента-плод, и как следствие – нормального развития гестации на всем ее протяжении [Lain, K. Y. et al., 2007; Погорелова Т. Н. и соавт., 2013, 2014]. Поэтому представляется целесообразным изучение как содержания АК у беременных женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода, выявление общих и специфических изменений, так и применение полученных новых сведений для расширения возможностей прогнозирования врожденных аномалий у плода.

Разнообразие существующих методов и схем ИПБ, а также отсутствие комплексного подхода при оказании медицинской помощи женщинам с ИПБ по медицинским показаниям со стороны плода определяют важность и необходимость разработки метода прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода и алгоритма оказания медицинской помощи этим

женщинам с учетом выявленных изменений аминокислотного статуса и психического состояния, что позволит минимизировать отрицательное влияние ИПБ на метаболические процессы в организме, обеспечить максимальное сохранение репродуктивного и психического здоровья женщин.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами и темами**

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»: «Нарушения репродуктивного здоровья современной женщины: профилактика, ранняя диагностика и лечение» (№ государственной регистрации 20180538 от 02.05.2018), сроки выполнения – 2018-2022 гг.

Тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению научно-технической деятельности Республики Беларусь – охрана здоровья матери и ребенка, утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. № 190 и Указом Президента Республики Беларусь от 22 апреля 2015 г. № 166.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** на основании клинико-лабораторных параметров метаболизма свободных аминокислот (САК), особенностей психического статуса беременных женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода, требующими ИПБ, разработать способ прогнозирования врожденных аномалий развития плода и алгоритм оказания медицинской помощи пациентам с ИПБ.

### **Задачи исследования**

1. Изучить содержание САК и их азотсодержащих производных в плазме крови беременных женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода, требующими ИПБ, и женщин с физиологическим течением беременности в сроке 13-22 недели.

2. Выявить общие и специфические особенности изменения содержания САК и их азотсодержащих производных в плазме крови беременных женщин при разных ВПР и хромосомных нарушениях у плода, требующих ИПБ.

3. На основании изучения уровней САК и их азотсодержащих производных в плазме крови беременных женщин в сроке 13-22 недели выделить диагностически значимые аминокислоты, определение пороговых уровней которых позволит прогнозировать наличие врожденных аномалий и хромосомных нарушений у плода, разработать прогностическую математическую модель.

4. Оценить изменения уровней САК и их азотсодержащих производных в плазме крови женщин до и после ИПБ по медицинским показаниям со стороны плода.

5. Выявить особенности психического состояния женщин с ИПБ по медицинским показаниям со стороны плода.

6. Разработать алгоритм оказания медицинской помощи женщинам с патологическими состояниями плода, требующими прерывания беременности в поздние сроки, оценить его эффективность.

Объект исследования – 104 беременные женщины с ВПР и хромосомными нарушениями у плода, требующими ИПБ, и 25 женщин с физиологически протекающей беременностью в сроке 13-22 недели.

Предметом исследования стали показатели венозной крови, характеризующие аминокислотный обмен, данные, отражающие течение и исходы ИПБ, психический статус женщин.

### **Научная новизна**

Впервые изучены особенности содержания САК и их азотсодержащих производных в плазме крови беременных женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода, требующими ИПБ в поздних сроках; проведен анализ их изменений и определены диагностически значимые уровни их содержания в плазме крови. Новой является разработанная математическая модель прогнозирования наличия врожденных аномалий у плода.

Впервые установлено отрицательное влияние ИПБ на психическое состояние и аминокислотный статус женщин.

Обоснована целесообразность осмотра женщин врачом-психотерапевтом и проведения оценки их психического статуса до и после ИПБ с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и 21-пунктовой шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D-21).

Разработан и внедрен в практику здравоохранения алгоритм оказания медицинской помощи женщинам с патологическими состояниями плода, требующими прерывания беременности в поздние сроки, предложен новый эффективный медикаментозный метод прерывания беременности, что позволяет снизить риск осложнений, сохранить репродуктивное и психическое здоровье женщин.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У беременных женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода, требующими ИПБ, в плазме крови выявлены количественные, имеющие общую тенденцию к повышению, изменения уровней САК, их азотсодержащих

производных и суммарных пулов по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью.

2. Общие и специфические особенности изменения содержания САК и их азотсодержащих производных, их суммарных пулов в плазме крови беременных женщин коррелируют с установленными пренатально множественными врожденными пороками развития (МВПР), ВПР центральной нервной системы (ЦНС), ВПР органов грудной клетки, сердечно-сосудистой системы (ССС), органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой системы (МПС) у плода, ВПР скелетно-мышечной системы, хромосомными нарушениями у плода по сравнению с аналогичными показателями у женщин с физиологически протекающей беременностью.

3. У беременных женщин в сроке 13-22 недели с высокой степенью точности можно прогнозировать наличие врожденных аномалий у плода с помощью прогностической модели на основании показателей содержания 5-гидрокситриптофана: глицина, аспарагина и серина в плазме крови либо определения содержания трех из шести аминокислот с диагностически значимыми пороговыми значениями глицина  $\geq 165,7$  мкмоль/л,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты  $\geq 23,97$  мкмоль/л, гидроксилизина  $\leq 11,07$  мкмоль/л, глутаминовой кислоты  $\geq 274,47$  мкмоль/л, цитруллина  $\geq 16,97$  мкмоль/л, серина  $\geq 138,27$  мкмоль/л в плазме крови.

4. ИПБ дестабилизирует аминокислотный баланс в организме женщины: у пациентов после ИПБ на первые сутки зарегистрировано увеличение содержания практически всех исследуемых САК, в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) суммарного пула аминокислот (АК), пулов незаменимых и заменимых АК, глюкогенных и кетогенных АК, пулов аминокислот с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ) – в 1,39 раза ( $p < 0,001$ ), ароматических аминокислот (ААК) – в 1,32 раза ( $p < 0,001$ ), содержания метионина – в 1,71 раза ( $p < 0,001$ ),  $\alpha$ -аминомасляной кислоты в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ), аланина – в 1,74 раза ( $p < 0,001$ ), тирозина – в 1,59 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с уровнем до ИПБ. На пятые сутки после ИПБ (по сравнению с уровнями до ИПБ) и на первые сутки после ИПБ выше было содержание триптофана, глутамина, глицина, аргинина, орнитина и лизина.

5. У беременных женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода, являющимися показаниями для ИПБ, в 2,1 раза чаще встречается субклинически выраженная депрессия и клинически выраженная тревога, депрессивный эпизод легкой степени по сравнению с таковыми у женщин с физиологически протекающей беременностью ( $p < 0,05$ ).

6. Разработанный и внедренный в практическое здравоохранение алгоритм оказания медицинской помощи беременным при патологических состояниях плода, требующих прерывания беременности в поздние сроки, позволяет

эффективно, максимально бережно и с минимальным количеством осложнений прервать беременность, минимизировать отрицательные последствия ИПБ. Новый медикаментозный метод ИПБ с использованием мифепристона и мизопростола по схеме, предложенной в алгоритме, обеспечивает при снижении дозы лекарственных средств прерывание беременности в течение 24 часов.

### **Личный вклад соискателя**

Выбор темы диссертации, определение цели и задач разработаны совместно с научным руководителем, доктором медицинских наук, профессором Л. В. Гутиковой.

Автором диссертации проведен патентно-информационный поиск, изучена отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, разработана первичная учетная документация и создана электронная база данных. Самостоятельно проведен отбор пациентов для исследования, организовано клиническое наблюдение за пациентами сформированных групп, произведен забор биологического материала, выполнена подготовка проб для лабораторных исследований. В проведении лабораторных исследований помощь автору оказывали сотрудники научно-исследовательской части УО «Гродненский государственный медицинский университет», клинко-диагностической лаборатории УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр», участие которых отражено в ряде совместных публикаций.

Соискателем самостоятельно выполнены клинический анализ индивидуальных карт беременной и родильницы, медицинских карт стационарного пациента, формирование компьютерной базы данных, статистическая обработка, оценка и интерпретация полученных результатов, подготовка публикаций, оформление диссертационной работы с применением компьютерных технологий. Все теоретические и практические результаты представлены в виде научных публикаций, диссертации и автореферата. По материалам диссертации опубликованы статьи и тезисы в сборниках научных трудов, материалах конференций, в которых отражены особенности аминокислотного обмена [4, 5, 6, 10, 17] и психического статуса у женщин с ВПР и хромосомными нарушениями, требующими ИПБ [1, 13, 16]; специфичность их изменения после ИПБ; возможности прогнозирования врожденных аномалий у плода [2, 10, 17]; современные, научно обоснованные методы ИПБ в поздних сроках [3, 7, 8, 9, 11, 12, 14]; обоснована целесообразность и эффективность комплексного подхода в оказании медицинской помощи женщинам с ИПБ по медицинским показаниям со стороны плода [3, 15] – вклад соискателя 85%. Разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 2 инструкции по

применению: «Медикаментозный метод прерывания беременности» № 113-1014 [18] и «Алгоритм оказания медицинской помощи беременным при патологических состояниях плода, требующих прерывания беременности в поздние сроки» № 041-0520 [19], получен патент Республики Беларусь на изобретение № 23085 «Способ прогнозирования врожденных аномалий развития плода» [20] – вклад соискателя 85%. Предложенный алгоритм оказания медицинской помощи беременным при патологических состояниях, требующих прерывания беременности в поздние сроки, внедрен в практическое здравоохранение, что подтверждено актами о внедрении в ряде учреждений здравоохранения Республики Беларусь.

### **Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследований и основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Международном междисциплинарном конгрессе «Проблемы репродукции» (г. Минск, 27-28 апреля 2017 г.); X съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (г. Минск, 8-10 ноября 2017 г.); II Международном междисциплинарном конгрессе «Проблемы репродукции: инновационные технологии в репродуктивной медицине» (г. Минск, 24-25 апреля 2018 г.); II Евразийском Саммите «Женское здоровье» (г. Москва, 29-30 мая 2018 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (г. Минск, 7 декабря 2018 г.); III Международном междисциплинарном конгрессе «Проблемы репродукции: инновационные технологии в репродуктивной медицине» (г. Минск, 25-26 апреля 2019 г.); XII Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (г. Минск, 22 октября 2020 г.); II Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Вспомогательные репродуктивные технологии: проблемы и перспективы» (г. Минск, 12-13 ноября 2020 г.); областной юбилейной научно-практической видеоконференции «Актуальные вопросы перинатологии», посвященной 75-летию учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» (г. Гродно, 20 ноября 2020 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (г. Минск, 26 ноября 2020 г.).

Разработанный алгоритм оказания медицинской помощи беременным при патологических состояниях, требующих прерывания беременности в поздние сроки, внедрен в лечебный процесс ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», УЗ «Витебский



областной клинический родильный дом», УЗ «Гомельская городская клиническая больница», УЗ «Гомельская областная клиническая больница», УЗ «Брестский областной родильный дом», УЗ «Могилевская городская больница скорой медицинской помощи», УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр», УЗ «Клинический родильный дом Минской области».

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 6,0 авторского листа (240 430 печатных знаков), 3 статьи в научных журналах, 7 научных работ в материалах международного конгресса, научных конференций и в виде тезисов, 2 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 1 патент на изобретение «Способ прогнозирования врожденных аномалий развития плода».

В моноавторстве опубликовано 5 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах объемом 1,72 авторского листа (69 208 печатных знаков).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 165 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, основной части, включающей 6 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, содержащего список использованных источников и список публикаций соискателя, приложений.

Диссертация содержит 15 рисунков, 28 таблиц, 1 формулу, 1 уравнение.

Библиографический список включает 244 источника (166 русскоязычных, 78 англоязычных), 20 собственных публикаций соискателя.

Раздел «Приложения» содержит 6 приложений.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами наше проспективное исследование включало 2 этапа. На первом этапе исследования была сформирована группа I-B (сравнения), в которую вошла 71 женщина с ИПБ по медицинским показаниям со стороны плода медикаментозным методом. Критерии включения в группу I-B: репродуктивный возраст 18-45 лет; срок беременности 13-22 недели; установленные пренатально врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни, не имеющие эффективного лечения и (или) сопровождающиеся умственной отсталостью (МКБ-10 Q 00-Q 99); решение врачебно-консультационной комиссии о показанном ИПБ по медицинским показаниям со стороны плода; письменное согласие пациента на медицинское вмешательство и ИПБ медикаментозным методом; отсутствие у пациента противопоказаний для медицинского применения лекарственных средств и медицинских изделий, необходимых для ИПБ. Группу II (контрольную) составили 25 женщин с физиологическим течением беременности, закончившимся рождением здоровых доношенных детей. Критерии включения в контрольную группу: репродуктивный возраст 18-45 лет; срок беременности 13-22 недели; письменное согласие женщины на участие в исследовании.

У всех пациентов осуществлялось клиническое, лабораторное, инструментальное исследование. Для лабораторных исследований проводился забор венозной крови до медицинского вмешательства, на 1-е и 5-е сутки после ИПБ. Содержание тирозина, триптофана, аспартата, глутаминовой кислоты, аспарагина, серина, глутамин, гистидина, глицина, треонина, цитрулина, аргинина,  $\beta$ -аланина, аланина, таурина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, этаноламина, валина, метионина, цистатионина, фенилаланина, изолейцина, гидроксизина, лейцина, орнитина, лизина, дигидроксифенилаланина, дигидроксифенилуксусной кислоты, гомованилиновой кислоты, 5-гидрокситриптофана, серотонина, оксииндолуксусной кислоты в плазме крови определялись на хроматографической системе HPLC Agilent 1200 (Германия). Для оценки психического статуса женщин использовались госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и 21-пунктовая шкала депрессии Гамильтона (HAM-D – 21).

На основании полученных результатов исследования нами разработан алгоритм оказания медицинской помощи беременным при патологических состояниях плода, требующих прерывания беременности в поздние сроки.

С целью оценки эффективности предложенного алгоритма проведен второй этап исследования. На втором этапе исследования сформирована группа I-A (основная) – 33 женщины с ИПБ по разработанному алгоритму. Критерии

включения в группу I-A и исключения из группы были те же, что и в группе I-B.

С целью изучения особенностей содержания САК и их азотсодержащих производных в организме матери при разных ВПР и хромосомных нарушениях у плода, разработки способа прогнозирования врожденных аномалий развития плода пациенты групп I-B и I-A были объединены в группу I (n=104). В группе I были выделены подгруппы в зависимости от наличия патологических состояний у плода: подгруппа I-1 – 22 беременные женщины с МВПР плода; подгруппа I-2 – 30 беременных женщин с ВПР ЦНС плода; подгруппа I-3 – 20 беременных женщин с ВПР органов грудной клетки, ССС, органов ЖКТ и МПС плода; подгруппа I-4 – 8 беременных женщин с ВПР скелетно-мышечной системы плода; подгруппа I-5 – 24 беременные женщины с хромосомными заболеваниями плода.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10.0. Нормальность распределения проверяли по результатам тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для качественных признаков рассчитывали долю (%), для количественных признаков – медиану (Me) и интерквартильный размах ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ). Для сравнения качественных показателей двух независимых выборок использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона; при сравнении двух зависимых выборок – критерий  $\chi^2$  Мак-Немара. Для сравнения количественных показателей двух независимых выборок применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (U), при сравнении двух зависимых выборок – критерий Вилкоксона для парных сравнений (T). При создании прогностической модели для определения вероятности наличия врожденных аномалий у плода использовалась множественная логистическая регрессия, проведено сравнение многофакторных регрессионных моделей, прогностическая эффективность выбранной модели оценена с помощью ROC-анализа. Для изучения связи бинарного признака с количественным показателем проводился ROC-анализ с получением численного значения клинической значимости данного количественного показателя.

### **Клиническая характеристика обследованных женщин**

Женщины исследуемых групп были сопоставимы по сроку беременности (срок беременности в группах I составил 19 (13-20) недель, I-A – 18 (13-20), I-B – 19 (13-20), в группе II – 19 (17-19) недель); по возрасту (средний возраст пациентов в группах I – 28 (24-34), I-A – 28 (24-33) лет, I-B – 28 (24-34) лет, в группе II – 28 (26-30) лет); по социальному статусу (преобладающее большинство женщин всех групп были работающими); по семейному положению (подавляющее большинство обследованных женщин состояли в официальном браке: в группе II – 84%, в группе I – 76,9% ( $\chi^2_{(I-II)}=0,25$ ,  $p=0,617$ ), в группах I-A – 84,8% и I-B – 73,2% ( $\chi^2_{(I-A-I-B)}=1,12$ ,  $p=0,290$ ). Сравнимые группы статистически

не различались по характеристике репродуктивной функции, продолжительности менструации, регулярности менструального цикла, по частоте гинекологической и экстрагенитальной патологии у женщин.

Группы были однородными по клиническим признакам, что позволяло осуществлять сравнительный анализ и сопоставлять результаты их изучения в рамках одного исследования.

### **Характеристика содержания свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в плазме крови у беременных женщин с врожденными пороками развития и хромосомными нарушениями**

В плазме крови беременных женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода (по сравнению с группой II) выявлены статистически значимо более высокие уровни пула незаменимых АК в 1,14 раза ( $p=0,003$ ), заменимых АК – в 1,16 раза ( $p<0,001$ ), глюкогенных АК – в 1,14 раза ( $p=0,001$ ), кетогенных АК – в 1,45 раза ( $p<0,001$ ), АРУЦ ( $p=0,009$ ) – в 1,16 раза, пула ААК – в 1,12 раза ( $p=0,001$ ), суммарного пула АК – в 1,18 раза ( $p<0,001$ ), а также более высокое содержание лейцина ( $p<0,001$ ), изолейцина ( $p=0,006$ ), лизина ( $p<0,001$ ), триптофана ( $p=0,009$ ), метионина ( $p=0,001$ ), тирозина ( $p=0,002$ ), глутаминовой кислоты ( $p<0,001$ ), аспарагина ( $p<0,001$ ), серина ( $p<0,001$ ), глицина ( $p<0,001$ ), цитруллина ( $p<0,001$ ), аланина ( $p=0,004$ ),  $\alpha$ -аминомасляной кислоты ( $p<0,001$ ) и орнитина ( $p<0,001$ ). Исключением признано изменение уровня только гидроксилизина – отмечено снижение в 5,4 раза ( $p<0,001$ ). Статистически значимо ниже было содержание в плазме крови 5-гидрокситриптофана – в 3,7 раза, серотонина – в 1,7 раза.

Выявлены также статистически значимые изменения содержания САК и их азотсодержащих производных в плазме крови у женщин с разными пороками развития и хромосомными нарушениями по сравнению с группой II.

### **Прогнозирование врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода**

На основании выполненной множественной логистической регрессии уровней содержания в плазме крови женщин группы I САК и их азотсодержащих производных, а также промежуточных веществ синтеза и конечных продуктов метаболизма – дофамина и серотонина, построенной регрессионной модели рассчитаны уравнение и формула для определения вероятности наличия врожденных аномалий у плода:

$$Z = -132,5 \times 5\text{НТР} + 0,019 \times \text{Gly} + 0,05 \times \text{Asn} - 0,037 \times \text{Ser},$$

где 5НТР – концентрация 5-гидрокситриптофана, мкмоль/л;

Gly – концентрация глицина, мкмоль/л;

Asn – концентрация аспарагина, мкмоль/л;

Ser – концентрация серина, мкмоль/л.

При значении  $Z \geq 0,26$  прогнозируется высокая вероятность наличия врожденных аномалий у плода.

Прогностическая эффективность полученной модели оценена с помощью ROC-анализа. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,898 [95% ДИ 0,833; 0,963]. Чувствительность метода составляет 90%, специфичность – 72%, прогностическая ценность положительного результата (PPV) – 88,5%, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – 75%.

С помощью ROC-анализа нами определены также пороговые значения САК для прогнозирования ВПР и хромосомных нарушений у плода. Уровень концентрации глицина –  $\geq 165,7$  мкмоль/л,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты –  $\geq 23,97$  мкмоль/л, гидроксизина –  $\leq 11,07$  мкмоль/л, глутаминовой кислоты –  $\geq 274,47$  мкмоль/л, цитруллина –  $\geq 16,97$  мкмоль/л, серина –  $\geq 138,27$  мкмоль/л – диагностически значимые пороговые значения САК в плазме крови беременных женщин для прогнозирования ВПР и хромосомных нарушений у плода. Определение в плазме крови у беременной женщины трех диагностически значимых уровней САК из шести перечисленных позволяет с точностью 85,3% прогнозировать наличие ВПР и хромосомных нарушений у плода.

#### **Содержание свободных аминокислот в плазме крови у женщин до и после искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода**

На первые сутки после ИПБ отмечено статистически значимое (по сравнению с уровнем до ИПБ) увеличение уровней 22 из 26 исследуемых САК и их азотсодержащих производных, в 1,4 раза – увеличение значения суммарного пула АК ( $p < 0,001$ ), пулов незаменимых ( $p < 0,001$ ), заменимых ( $p < 0,001$ ), глюкогенных ( $p < 0,001$ ), кетогенных АК ( $p < 0,001$ ), пулов АРУЦ – в 1,39 раза ( $p < 0,001$ ), ААК – в 1,32 раза ( $p < 0,001$ ). Наряду с этим зарегистрировано статистически значимое повышение (по сравнению с уровнем до ИПБ) содержания  $\alpha$ -аминомасляной кислоты – в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ), аланина – в 1,74 раза ( $p < 0,001$ ), метионина – в 1,71 раза ( $p < 0,001$ ), тирозина – в 1,59 раза ( $p < 0,001$ ), фенилаланина – в 1,34 раза ( $p < 0,001$ ).

По сравнению с уровнем до ИПБ на пятые сутки после ИПБ статистически значимо выше было значение суммарного пула АК – в 1,29 раза ( $p < 0,001$ ), в 1,3 раза – пулов незаменимых ( $p < 0,001$ ), заменимых ( $p < 0,001$ ), глюкогенных ( $p < 0,001$ ), кетогенных ( $p < 0,001$ ) АК, АРУЦ ( $p < 0,001$ ), в 1,17 раза – пула ААК ( $p < 0,001$ ), 22 из 26 исследуемых САК и их азотсодержащих производных. Уровень ряда АК на пятые сутки после ИПБ (по сравнению с уровнем на первые сутки) снизился – тирозина, аспартата, аспарагина, серина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, метионина, фенилаланина, гидроксизина, лейцина, при этом уровни этаноламина и орнитина выросли.

### **Особенности психического статуса женщин с искусственным прерыванием беременности по медицинским показаниям со стороны плода**

Результаты оценки уровней тревоги и депрессии по шкале HADS демонстрируют статистически значимо большее (в 2,1 раза) количество пациентов с субклинически выраженной депрессией и клинически выраженной тревогой в группе женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода до ИПБ по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью ( $p < 0,05$ ). Установлено также, что высокий уровень тревоги и депрессии по шкале HADS сохраняется и после ИПБ. При оценке после ИПБ по шкале HADS субклинически выраженная тревога отмечена у 57,7% женщин, клинически выраженная тревога – у 14,1%, субклинически выраженная депрессия – у 64,8%, клинически выраженная депрессия – у 7%. Наряду с этим проведенное клиническое интервью с оценкой по шкале HAM-D-21 у женщин после ИПБ выявило у 69% из их числа наличие депрессивного эпизода легкой степени.

### **Алгоритм оказания медицинской помощи беременным при патологических состояниях плода, требующих прерывания беременности, анализ его эффективности**

Предлагаемый нами алгоритм состоит из шести последовательных этапов: I этап – диагностика состояний, при которых ИПБ данным методом противопоказано; II этап – осмотр врачом-психотерапевтом с выполнением и оценкой результатов клинического исследования с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), 21-пунктовой шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D-21); III этап – прерывание беременности; IV этап – осмотр врачом-психотерапевтом с получением и оценкой результатов клинического исследования с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), 21-пунктовой шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D-21); V этап – проведение комплекса лечебных мероприятий после прерывания беременности; VI этап – диагностика наличия осложнений прерывания беременности и (или) заболеваний, лечение. В алгоритме предложен новый медикаментозный метод прерывания беременности с использованием лекарственных средств: мифепристон 200 мг внутрь, мизопростол 800 мкг интравагинально через 24 часа и дополнительно через каждые 3 часа 200 мкг, но не более 800 мкг суммарно. Назначение после ИПБ антибактериальных лекарственных средств, подавляющих лактацию, и дополнительно – лекарственного средства триптофан 500 мг, 2 раза в сутки.

При сравнении течения ИПБ и случаев осложнений у женщин групп I-A и I-B нами не выявлено статистически значимых различий продолжительности ИПБ, величины объема матки, развития осложнений. У женщин группы I-A на первые сутки после ИПБ отмечено статистически значимое увеличение

уровня только триптофана – на 16,2% ( $p=0,0084$ ). Значение соотношения триптофан/суммарный пул АРУЦ у женщин в группе I-A до ИПБ составило 0,19, после ИПБ на первые сутки – 0,25, на пятые сутки – 0,24. После ИПБ в группе I-A не выявлено женщин с клинически выраженной тревогой (в группе I-B – 10 женщин – 14,1% ( $p=0,018$ ), достоверно выраженные симптомы депрессии отсутствовали у 54,5% женщин, что в 1,9 раза меньше, чем в группе I-B – 28,2% женщин ( $p=0,009$ ), в группе I-A на 26,6% больше было пациентов с отсутствием депрессивной симптоматики – 57,6% женщин (в группе I-B – 31%); на 26,6% меньше женщин с депрессивным эпизодом легкой степени – 42,4% (в группе I-B – 69% ( $p=0,010$ )).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. У женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода, требующими ИПБ, в плазме крови выявлены количественные, имеющие общую тенденцию к повышению, изменения содержания САК и их азотсодержащих производных по сравнению с аналогичными показателями у женщин с физиологически протекающей беременностью: статистически значимо более высокие уровни содержания лейцина ( $p<0,001$ ), изолейцина ( $p=0,006$ ), лизина ( $p<0,001$ ), триптофана ( $p=0,009$ ) и метионина ( $p=0,001$ ), тирозина ( $p=0,002$ ), глутаминовой кислоты ( $p<0,001$ ), аспарагина ( $p<0,001$ ), серина ( $p<0,001$ ), глицина ( $p<0,001$ ), цитруллина ( $p<0,001$ ), аланина ( $p=0,004$ ),  $\alpha$ -аминомасляной кислоты ( $p<0,001$ ) и орнитина ( $p<0,001$ ), а также пула незаменимых АК в 1,14 раза ( $p=0,003$ ), заменимых АК – в 1,16 раза ( $p<0,001$ ), глюкогенных АК – в 1,14 раза ( $p=0,001$ ), кетогенных АК – в 1,45 раза ( $p<0,001$ ), АРУЦ ( $p=0,009$ ) – в 1,16 раза, пула ААК – в 1,12 раза ( $p=0,001$ ), суммарного пула АК – в 1,18 раза ( $p<0,001$ ). При общей тенденции к повышению уровней практически всех исследуемых АК выявлено статистически значимое снижение уровня гидроксизина – в 5,4 раза ( $p<0,001$ ) [2, 4, 6, 17].

2. Определены характерные статистически значимые изменения уровней как отдельных САК и их азотсодержащих производных, так и суммарного их содержания в плазме крови у беременных женщин с разными пороками развития и хромосомными нарушениями у плода (по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью), которые могут быть использованы в прогнозировании и диагностике патологических состояний у плода во время беременности. Общие изменения содержания САК – более высокий уровень ( $p<0,05$ ) лейцина, лизина, глутаминовой кислоты, аспарагина, глицина, цитруллина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, пула ААК, глюкогенных и кетогенных АК, а также более низкий уровень гидроксизина и соотношения

глюкогенных и кетогенных АК. Характерные специфические изменения у женщин с *МВПР* у плода – статистически значимо выше были уровни суммарного пула АК ( $p=0,003$ ), пулов заменимых ( $p<0,001$ ) АК, ААК ( $p=0,002$ ), глюкогенных ( $p=0,019$ ) и кетогенных АК ( $p<0,001$ ), триптофана, метионина, лейцина, лизина, глутаминовой кислоты, тирозина, аспарагина, серина, глицина, цитруллина, аланина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты и орнитина; с *ВПР ЦНС* у плода – суммарного пула АК ( $p=0,004$ ), пулов заменимых ( $p=0,004$ ) и незаменимых ( $p=0,025$ ) АК, ААК ( $p=0,040$ ), глюкогенных ( $p=0,019$ ) и кетогенных АК ( $p<0,001$ ), метионина, изолейцина, лейцина, лизина, триптофана, глутаминовой кислоты, аспарагина, серина, глицина, цитруллина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты и орнитина; с *ВПР органов грудной клетки, ССС, органов ЖКТ и МПС* у плода – пулов ААК ( $p=0,020$ ) и кетогенных АК ( $p=0,011$ ), лейцина, лизина, тирозина, глутаминовой кислоты, аспарагина, глицина, цитруллина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты; с *ВПР скелетно-мышечной системы* у плода – суммарного пула АК ( $p<0,001$ ), пулов заменимых ( $p<0,001$ ) и незаменимых ( $p=0,001$ ) АК, АРУЦ ( $p<0,001$ ) и ААК ( $p=0,008$ ), глюкогенных ( $p<0,001$ ) и кетогенных АК ( $p<0,001$ ), метионина, изолейцина, лейцина, лизина, валина, фенилаланина), тирозина, глутаминовой кислоты, аспарагина, серина, глицина, цитруллина, аланина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, орнитина, этаноламина; с *хромосомной патологией* у плода – статистически значимо более высокий уровень суммарного пула АК ( $p<0,001$ ), пулов заменимых ( $p<0,001$ ) и незаменимых ( $p=0,009$ ) АК, АРУЦ ( $p=0,019$ ) и ААК ( $p=0,038$ ), глюкогенных ( $p=0,002$ ) и кетогенных АК ( $p<0,001$ ), САК ( $p<0,05$ ) – метионина, изолейцина, лейцина, лизина, фенилаланина, тирозина, глутаминовой кислоты, аспарагина, серина, гистидина, глицина, цитруллина, аланина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты и орнитина. Только у беременных женщин с *хромосомной патологией* у плода выявлен более низкий уровень глутамина ( $p=0,017$ ),  $\beta$ -аланина ( $p=0,049$ ) по сравнению с контрольной группой [2, 5, 10, 17].

3. Разработана прогностическая математическая модель, основанная на том, что в плазме крови у беременной в сроке 13-22 недели однократно определяют концентрации 5-гидрокситриптофана, глицина, аспарагина и серина, рассчитывают значение  $Z$  по формуле. При значении  $Z \geq 0,26$  с высокой степенью чувствительности – 90%, специфичности – 72%, точности – 88,5% прогнозируется высокая вероятность врожденных аномалий у плода. Определены диагностически значимые пороговые значения уровней содержания шести САК в плазме крови: глицина  $\geq 165,7$  мкмоль/л,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты  $\geq 23,97$  мкмоль/л, гидроксизина  $\leq 11,07$  мкмоль/л, глутаминовой кислоты  $\geq 274,47$  мкмоль/л, цитруллина  $\geq 16,97$  мкмоль/л, серина  $\geq 138,27$  мкмоль/л. Определение в плазме крови у беременной женщины



3-х диагностически значимых уровней аминокислот из 6 перечисленных позволяет с точностью 85,3% прогнозировать наличие врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода. Уровни глутамин  $\leq 151,5$  мкмоль/л,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты  $\geq 23,9$  мкмоль/л – диагностически значимые пороговые значения, позволяющие прогнозировать наличие именно хромосомных нарушений у плода. Использование прогностической модели и диагностически значимых пороговых значений уровней САК позволяет прогнозировать наличие врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода, может быть рекомендовано как дополнительный метод стратификации беременных женщин для последующего более углубленного диагностического поиска врожденных аномалий у плода [2, 10, 17].

4. После ИПБ на первые сутки содержание САК и их азотсодержащих (по сравнению с уровнем до ИПБ) характеризуется увеличением уровней 22 из 26 исследуемых САК и их азотсодержащих производных, значения суммарного пула АК в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), пулов незаменимых ( $p < 0,001$ ), заменимых ( $p < 0,001$ ), глюкогенных ( $p < 0,001$ ), кетогенных АК ( $p < 0,001$ ), пулов АРУЦ – в 1,39 раза ( $p < 0,001$ ), ААК – в 1,32 раза ( $p < 0,001$ ), а также содержания  $\alpha$ -аминомасляной кислоты – в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ), аланина – в 1,74 раза ( $p < 0,001$ ), метионина – в 1,71 раза ( $p < 0,001$ ), тирозина – в 1,59 раза ( $p < 0,001$ ), фенилаланина – в 1,34 раза ( $p < 0,001$ ) [4]. По сравнению с уровнем до ИПБ на пятые сутки после ИПБ статистически значимо выше было значение суммарного пула АК – в 1,29 раза ( $p < 0,001$ ), в 1,3 раза – пулов незаменимых ( $p < 0,001$ ), заменимых ( $p < 0,001$ ), глюкогенных ( $p < 0,001$ ), кетогенных ( $p < 0,001$ ) АК, АРУЦ ( $p < 0,001$ ), в 1,17 раза – пула ААК ( $p < 0,001$ ), 22 из 26 исследуемых САК и их азотсодержащих производных, что свидетельствует о влиянии ИПБ на аминокислотный баланс в организме женщины [3, 4, 6].

5. Результаты оценки уровней тревоги и депрессии по шкале HADS демонстрируют статистически значимо большее (в 2,1 раза) количество пациентов с субклинически выраженной депрессией и клинически выраженной тревогой в группе женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода до ИПБ по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью ( $p < 0,05$ ). Высокий уровень тревоги и депрессии по шкале HADS, определенный нами в группе женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода до ИПБ, сохраняется и после ИПБ. При оценке после ИПБ по шкале HADS субклинически выраженная тревога отмечена у 57,7% женщин, клинически выраженная тревога – у 14,1%, субклинически выраженная депрессия – у 64,8%, клинически выраженная депрессия – у 7%. Полученные результаты доказывают необходимость более ранней оценки психического состояния у женщин с ИПБ, необходимость проведения осмотра

врачом-психотерапевтом до и после ИПБ. С целью объективной оценки состояния пациентов обосновано проведение клинического интервью с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D - 21) [1, 13, 16].

6. Разработанный и предложенный для практического использования новый алгоритм оказания медицинской помощи беременным при патологических состояниях плода, требующих прерывания беременности в поздние сроки, позволяет эффективно, максимально бережно и с минимальным количеством осложнений прервать беременность. Оказание медицинской помощи бригадой в составе врача-акушера-гинеколога, врача-психотерапевта в соответствии с предложенным алгоритмом позволяет минимизировать отрицательные последствия ИПБ по медицинским показаниям со стороны плода на психическое и физическое здоровье женщин [3, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15].

### **Рекомендации по практическому использованию**

1. Рекомендовано оказание медицинской помощи беременным женщинам с установленными пренатально врожденными аномалиями (пороками развития), деформациями и хромосомными нарушениями у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни, отсутствием эффективного лечения и (или) сопровождающимися умственной отсталостью проводить согласно разработанному алгоритму [19].

2. ИПБ по медицинским показаниям со стороны плода в поздних сроках целесообразно проводить медикаментозным методом с использованием мифепристона и мизопростола, с последующим назначением после прерывания беременности традиционных антибактериальных и подавляющих лактацию лекарственных средств, а также лекарственного средства триптофан [18, 19].

3. Рекомендовано дополнительно проведение осмотра врачом-психотерапевтом с клиническим интервью и с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D-21) до и после ИПБ с целью объективной оценки психического состояния женщины и снижения риска возникновения психических расстройств, а также выявления значимых проблем психологической адаптации [19].

4. С целью прогнозирования наличия ВПР и хромосомных нарушений у плода следует однократно определить в плазме крови у беременной в сроке 13-22 недели концентрацию глицина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, гидроксизина, глутаминовой кислоты, цитруллина, серина, глутамин, аспарагина и 5-гидрокситриптофана [20].

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ****Статьи в научных журналах,  
соответствующие пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней  
и присвоении ученых званий в Республике Беларусь**

1. Кеда, Л. Н. Особенности психического состояния женщин с искусственным прерыванием беременности по медицинским показаниям со стороны плода / Л. Н. Кеда, Л. В. Гутикова, В. А. Карпюк // Охрана материнства и детства. – 2020. – № 1 (35). – С. 56-63.

2. Кеда, Л. Н. Возможности прогнозирования врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода на основании определения уровней свободных аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме крови беременных женщин / Л. Н. Кеда, А. В. Наумов, В. Ю. Смирнов // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – № 3 (65). – С. 152-157.

3. Кеда, Л. Н. Организационные и клинические аспекты искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода / Л. Н. Кеда, Л. В. Гутикова // Здравоохранение. – 2020. – № 12. – С. 20-31.

4. Кеда, Л. Н. Содержание аминокислот и биогенных аминов в плазме крови женщин с искусственным прерыванием беременности по медицинским показаниям со стороны плода / Л. Н. Кеда, Л. В. Гутикова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 48-58.

5. Кеда, Л. Н. Особенности структуры пула свободных аминокислот плазмы крови женщин с врожденными пороками развития и хромосомными нарушениями у плода / Л. Н. Кеда // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 433-446.

6. Кеда, Л. Н. Свободные аминокислоты в плазме беременных женщин с врожденными пороками развития и хромосомными нарушениями у плода / Л. Н. Кеда, Л. В. Гутикова, В. М. Шейбак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 469-473.

7. Кеда, Л. Н. Методы искусственного прерывания беременности во втором триместре: исторические и современные подходы / Л. Н. Кеда // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 5. – С. 539-546.

**Статьи в научных журналах**

8. Опыт использования медикаментозного метода прерывания беременности на поздних сроках / Л. Н. Кеда, В. Л. Зверко, Л. В. Гутикова,

Т. В. Янушко, Т. В. Новицкая // Медицинские аспекты здоровья женщин. – 2014. – № 3 (78). – С. 39-43.

9. Клинический случай медикаментозного прерывания беременности у женщины с тремя рубцами на матке / Т. С. Милош, Л. В. Гутикова, Л. Н. Кеда, Т. А. Колесникова, Н. Я. Юшкевич // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 5. – С. 103-109.

10. Кеда, Л. Н. Исследование содержания аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме крови беременных женщин с хромосомными нарушениями у плода / Л. Н. Кеда // Охрана материнства и детства. – 2020. – № 2 (36). – С. 29-31.

### **Статьи в сборниках научных трудов, материалах конференций**

11. Выбор тактики прерывания беременности в поздних сроках / Л. Н. Кеда, Л. В. Гутикова, В. Л. Зверко, Т. В. Янушко, Т. В. Новицкая // Актуальные проблемы медицины : матер. ежегод. науч.-практ. конф., Гродно, 23 янв. 2014 г. – С. 105-106.

12. Кеда, Л. Н. Современные подходы к искусственному прерыванию беременности по медицинским показаниям в поздние сроки / Л. Н. Кеда, Л. В. Гутикова // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итог. науч.-практ. конф., Гродно, 26-27 янв. 2017 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2017. – С. 379-382.

13. Кеда, Л. Н. Особенности восстановления женщин после прерывания беременности в поздних сроках : материалы 1 Междунар. междисциплинарного конгр. «Проблемы репродукции», Минск, 27-28 апр. 2017 г. / Л. Н. Кеда, Л. В. Гутикова, С. А. Гарбуз // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 275-276.

14. Кеда, Л. Н. Клинические и организационные аспекты искусственного прерывания беременности в поздних сроках / Л. Н. Кеда, Л. В. Гутикова // 2 Евразийский саммит «Женское здоровье» : сб. тез. / ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова. – Москва, 2018. – С. 85.

15. Кеда, Л. Н. Алгоритм оказания медицинской помощи женщинам с искусственным прерыванием беременности по медицинским показаниям со стороны плода / Л. Н. Кеда // Актуальные вопросы перинатологии : материалы обл. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию УО «Гродн. обл. клин. перинат. центр», Гродно, 20 нояб. 2020 г. [Электронный ресурс] / редкол.: Л. В. Гутикова, В. Л. Зверко, А. И. Пальцева. – Электрон. текст. дан. (объем 3,3 Мб). – Гродно, 2020. – С. 7-10.

16. Кеда, Л. Н. Результаты оценки выраженности тревоги и депрессии у беременных женщин с патологическими состояниями плода, требующими искусственного прерывания беременности / Л. Н. Кеда, Л. В. Гутикова // Актуальные вопросы перинатологии : материалы обл. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию УО «Гродн. обл. клин. перинат. центр», Гродно, 20 нояб. 2020 г. [Электронный ресурс] / редкол.: Л. В. Гутикова, В. Л. Зверко, А. И. Пальцева. – Электрон. текст. дан. (объем 3,3 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2020. – С. 10-13.

17. Кеда, Л. Н. Аминокислотный спектр плазмы крови беременных женщин с врожденными пороками развития и хромосомными нарушениями у плода : материалы II Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Вспомогательные репродуктивные технологии: проблемы и перспективы» / Л. Н. Кеда // Охрана материнства и детства. – 2020. – № 2 (36). – С. 113-114.

### **Инструкции по применению**

18. Медикаментозный метод прерывания беременности в поздние сроки: инструкция по применению № 113-1014: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 07.05.2015 / Л. В. Гутикова, Л. Н. Кеда, В. Л. Зверко ; разработ.: УО «ГрГМУ», УЗ «Гродн. обл. клин. перинат. центр». – Гродно, 2015. – 4 с.

19. Алгоритм оказания медицинской помощи беременным при патологических состояниях плода, требующих прерывания беременности в поздние сроки : инструкция по применению № 041-0520 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 04.06.2020 / Л. Н. Кеда, Л. В. Гутикова, В. А. Карпюк, В. Л. Зверко ; разработ.: Министерство здравоохранения РБ, УО «ГрГМУ», УЗ «Гродн. обл. клин. перинат. центр». – Минск, 2020. – 15 с.

### **Патент на изобретение**

20. Способ прогнозирования врожденных аномалий развития плода : пат. 23085 ВУ : А 61 В 10/00, G 01 N 33/50 (2006.01) / Л. Н. Кеда, Л. В. Гутикова, А. В. Наумов, В. Ю. Смирнов. – № а 20180290 ; заявл. 25.06.18 ; опубл. 30.08.20, Афіц. бюл. № 4. – 4 с.

**РЭЗІЮМЭ****Кеда Людміла Мікалаеўна****Штучнае перапыненне цяжарнасці ў позніх тэрмінах****па медыцынскіх паказаннях з боку плода:****клініка-лабараторныя, псіхалагічныя і арганізацыйныя аспекты**

**Ключавыя словы:** штучнае перапыненне цяжарнасці, прыроджаныя заганы развіцця, храмасомныя парушэнні, медыкаментозны метады, свабодныя амінакіслоты, трыптафан, псіхічны стан.

**Мэта даследавання:** на падставе клініка-лабараторных параметраў метабалізму, асаблівасцяў псіхічнага стану жанчын з ПЗР і храмасомнымі парушэннямі плода, якія патрабуюць ШПЦ, распрацаваць спосаб прагназавання прыроджаных анамалій развіцця плода і алгарытм аказання медыцынскай дапамогі пацыентам з ШПЦ.

**Метады даследавання і выкарыстаная апаратура:** клініка-лабараторныя, храматаграфічныя, медыка-псіхалагічныя, статыстычныя; храматограф HPLC Agilent 1200 (Германія), ультрагукавы апарат Voluson 730 expert (Аўстрыя).

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Упершыню ў Рэспубліцы Беларусь вывучаны асаблівасці ўтрымання свабодных амінакіслот і іх азотазмяшчальных вытвораў у плазме крыві цяжарных жанчын з ПЗР і храмасомнымі парушэннямі плода, якія патрабуюць ШПЦ ў позніх тэрмінах, праведзены аналіз іх змены, вызначаны дыягнастычна значныя ўзроўні іх ўтрымання ў плазме крыві, прапанавана матэматычная мадэль прагназавання наяўнасці прыроджаных анамалій плода. Выканана ацэнка ўплыву ШПЦ на псіхічны стан і амінакіслотны статут. Распрацаваны і ўкаранёны ў практыку аховы здароўя алгарытм аказання медыцынскай дапамогі жанчынам з паталагічнымі станами плода, якія патрабуюць перапынення цяжарнасці ў пазнейшыя тэрміны, прапанаваны эфектыўны медыкаментозны метады перапынення цяжарнасці.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні.** Распрацаваны алгарытм аказання медыцынскай дапамогі цяжарным пры паталагічных станах плода, якія патрабуюць перапынення цяжарнасці ў пазнейшыя тэрміны, дазваляе эфектыўна і з мінімальнай колькасцю ўскладненняў перапыніць цяжарнасць, мінімізаваць адмоўныя наступствы ШПЦ. Выкарыстанне прагнастычнай мадэлі і дыягнастычна значных парогавых значэнняў узроўняў свабодных амінакіслот можа быць рэкамендавана як дадатковы метады стратыфікацыі цяжарных жанчын для наступнага больш паглыбленага дыягнастычнага пошуку прыроджаных анамалій ў плоду.

**Галіна ўжывання:** акушэрства і гінекалогія.

## РЕЗЮМЕ

**Кеда Людмила Николаевна**

**Искусственное прерывание беременности в поздних сроках  
по медицинским показаниям со стороны плода:  
клинико-лабораторные, психиологические и организационные аспекты**

**Ключевые слова:** искусственное прерывание беременности, врожденные пороки развития, хромосомные нарушения, медикаментозный метод, свободные аминокислоты, триптофан, психическое состояние.

**Цель исследования:** на основании клинико-лабораторных параметров метаболизма, особенностей психического статуса женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода, требующими ИПБ, разработать способ прогнозирования врожденных аномалий развития плода и алгоритм оказания медицинской помощи пациентам с ИПБ.

**Методы исследования и использованная аппаратура:** клинико-лабораторные, хроматографические, медико-психологические, статистические; хроматограф HPLC Agilent 1200 (Германия), ультразвуковой аппарат Voluson 730 expert (Австрия).

**Полученные результаты и их новизна.** Впервые в Республике Беларусь изучены особенности содержания свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в плазме крови у беременных женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода, требующими ИПБ в поздних сроках, проведен анализ их изменения, определены диагностически значимые уровни их содержания в плазме крови, предложена математическая модель прогнозирования наличия врожденных аномалий у плода. Проведена оценка влияния ИПБ на психическое состояние и аминокислотный статус. Разработан и внедрен в практику здравоохранения алгоритм оказания медицинской помощи женщинам с патологическими состояниями плода, требующими прерывания беременности в поздние сроки, предложен эффективный медикаментозный метод прерывания беременности.

**Рекомендации по использованию.** Разработанный алгоритм оказания медицинской помощи беременным при патологических состояниях плода, требующих прерывания беременности в поздние сроки, позволяет эффективно и с минимальным количеством осложнений прервать беременность, минимизировать отрицательные последствия ИПБ. Использование прогностической модели и диагностически значимых пороговых значений уровней свободных аминокислот может быть рекомендовано как дополнительный метод стратификации беременных женщин для последующего более углубленного диагностического поиска врожденных аномалий у плода.

**Область применения:** акушерство и гинекология.

## SUMMARY

**Ludmila Keda**

### **Artificial termination of pregnancy at later stages for medical reasons caused by the fetus: clinical and laboratory, psychological and organizational aspects**

**Keywords:** artificial termination of pregnancy, congenital malformations, chromosomal abnormalities, medication method, free amino acids, tryptophan, mental state.

**Goal of research:** on the basis of clinical and laboratory parameters of metabolism, features of the mental state of women with congenital malformations and chromosomal abnormalities of the fetus that require artificial termination of pregnancy, to develop a method for predicting congenital malformations of the fetus and an algorithm for providing medical care to patients with artificial termination of pregnancy.

**Methods of research and used equipment:** clinical and laboratory, chromatographic, medical and psychological, statistical; chromatograph HPLC Agilent 1200 (Germany), ultrasonic apparatus.

**Findings and their novelty.** For the first time in the Republic of Belarus, the features of the content of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in the blood plasma of pregnant women with congenital malformations and chromosomal abnormalities of the fetus that require artificial termination of pregnancy at later stages have been studied, their changes have been analyzed, diagnostically significant levels of their content in blood plasma have been determined, a mathematical model for predicting of the presence of fetus congenital anomalies has been proposed. The impact of artificial termination of pregnancy on the mental state and amino acid status has been assessed. An algorithm for providing medical care to women with fetal pathological conditions requiring termination of pregnancy at later stages has been developed and introduced into public health practice, an effective medical method for termination of pregnancy has been proposed.

**Recommendations on usage.** The developed algorithm for providing medical care to pregnant women with pathological conditions of the fetus requiring termination of pregnancy at later stages allows to terminate the pregnancy effectively and with minimum complications and to decrease the negative consequences of artificial termination of the pregnancy. The use of the prognostic model and diagnostically significant threshold values of free amino acids levels for predicting the presence of congenital malformations and chromosomal abnormalities of the fetus can be recommended as an additional method for stratification of pregnant women for subsequent deeper diagnostic search of congenital anomalies of the fetus.

**Field of application:** obstetrics and gynecology.



Научное издание

**КЕДА**  
**Людмила Николаевна**

**ИСКУССТВЕННОЕ ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ В ПОЗДНИХ  
СРОКАХ ПО МЕДИЦИНСКИМ ПОКАЗАНИЯМ СО СТОРОНЫ ПЛОДА:  
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И  
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Подписано в печать 27.10.2021  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл. печ. л. 1,56. Уч.-изд. л. 1,38. Тираж 80 экз. Заказ 148.

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